



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

**Nathany Souza Schafouser**

**Função vascular e autonômica cardíaca em indivíduos hospitalizados com diagnóstico de exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca ou coexistência das doenças e investigação do efeito agudo vascular da ventilação não-invasiva em doentes com insuficiência cardíaca**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Gonçalves Mendes**

**Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luciana Maria Malosa Sampaio**

**SÃO CARLOS**

**2024**

**Nathany Souza Schafhauser**

**Função vascular e autonômica cardíaca em indivíduos hospitalizados com diagnóstico de exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca ou coexistência das doenças e investigação do efeito agudo vascular da ventilação não-invasiva em doentes com insuficiência cardíaca**

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

**SÃO CARLOS**

**2024**

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



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

### Relatório de Defesa de Tese

Candidata: **Nathany Souza Schafauser**

Aos 24/04/2024, às 14:00, realizou-se na Universidade Federal de São Carlos, nas formas e termos do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, a defesa de tese de doutorado sob o título: Função vascular e autonômica cardíaca em indivíduos hospitalizados com diagnóstico de exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca ou coexistência das doenças e investigação do efeito agudo vascular da ventilação não-invasiva em doentes com insuficiência cardíaca, apresentada pela candidata Nathany Souza Schafauser. Ao final dos trabalhos, a banca examinadora reuniu-se em sessão reservada para o julgamento, tendo os membros chegado ao seguinte resultado:

#### Participantes da Banca

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes  
Profa. Dra. Aparecida Maria Catai  
Profa. Dra. Danielle Aparecida Gomes Pereira  
Profa. Dra. Patrícia Fernandes Trevisan  
Prof. Dr. Michel Silva Reis

Função	Instituição
Presidente	UFSCar
Titular	UFSCar
Titular	UFMG
Titular	UFMG
Titular	UFRJ

Conceito	Resultado
Aprovado	Final
Aprovado	Aprovado
Aprovado	
Aprovado	
Aprovado	

#### Parecer da Comissão Julgadora\*:

Candidata apresentou sua aula adequadamente respondendo aos questionamentos dos membros.

Encerrada a sessão reservada, o presidente informou ao público presente o resultado. Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada e, para constar, eu, Tatiana de Oliveira Sato, representante do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, lavrei o presente relatório, assinado por mim e pelos membros da banca examinadora.

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes

Representante do PPG: Tatiana de Oliveira Sato

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai

Profa. Dra. Danielle Aparecida Gomes Pereira

Profa. Dra. Patrícia Fernandes Trevisan

Prof. Dr. Michel Silva Reis

Certifico que a defesa realizou-se com a participação à distância do(s) membro(s) Danielle Aparecida Gomes Pereira, Patrícia Fernandes Trevisan, Michel Silva Reis e, depois das arguições e deliberações realizadas, o(s) participante(s) à distância está(ão) de acordo com o conteúdo do parecer da banca examinadora redigido neste relatório de defesa.

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes

Não houve alteração no título. ( ) Houve alteração no título. O novo título passa a ser:

#### Observações:

- Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.
- Para gozar dos direitos do título de Mestre ou Doutor em Fisioterapia, o candidato ainda precisa ter sua dissertação ou tese homologada pelo Conselho de Pós-Graduação da UFSCar.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese à minha mãe Hortência, por todo seu empenho e amor na educação de seus filhos. Por nunca me deixar desistir e sempre estar ao meu lado. E a todos aqueles pacientes que sofrem com doenças crônicas, em especial aos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e com Insuficiência Cárdica.

## AGRADECIMENTOS

*Deixo aqui os meus sinceros agradecimentos*

Agradeço a Deus por ter me guiado, fortalecido e amparado nesta jornada, com todo o seu amor e compaixão, e por tornar possível a conclusão deste sonho.


À minha mãe, por estar sempre ao meu lado, nunca medir esforços para me ajudar e sempre me incentivar a continuar em busca dos meus sonhos. Sei que a conclusão do meu doutorado a deixa extremamente orgulhosa. Obrigada por tudo, Mãe.

Ao meu noivo, por todo o apoio, força, carinho e compreensão, especialmente nos momentos de ausência dedicados à ciência.

A toda a minha família, que mesmo distante, sempre se esforçou para estar perto e me apoiar nesta longa jornada.

A todos os meus amigos, pelas conversas, mensagens de apoio e motivação nos momentos difíceis e felicitações nos momentos de vitória. Vocês são muito especiais para mim.

Àquelas com quem dividi o mesmo “teto” nestes 5 anos entre mestrado e doutorado, obrigada por compartilharem o dia a dia, as inseguranças e felicidades. Vocês me ampararam e me acolheram nesta jornada (Jéssica, Ana Jéssica, Thaíse e Paloma).

À minha orientadora, a quem tenho muito respeito e admiração, pela pessoa que é, pela brilhante condução das pesquisas, pela parceria e apoio incondicional, sendo uma excelente orientadora e pesquisadora – UM EXEMPLO PARA MIM. Sempre presente a qualquer dia e horário para me auxiliar (e quando eu enviava  no WhatsApp, a resposta era automática *rsrs*). Obrigada por tudo, sem a senhora, este sonho não seria possível.

Agradeço à minha coorientadora, Profa. Dra. Luciana Maria Malosa Sampaio Jorge, por colaborar com este trabalho, contribuir com correções e participar da realização deste grande sonho.

À minha amiga e dupla desde o mestrado, a qual tive o prazer de conhecer e ter sempre comigo nesta jornada. Me faltam palavras para expressar minha gratidão, Débora. Você foi essencial neste processo, tornou esta caminhada leve, divertida, cheio de aprendizados e parcerias. Desde as coletas, nos intermináveis plantões noturnos, nos temidos e exaustivos plantões na UTI

COVID, na escrita científica, nas aulas de *crossfit* e em tantos outros momentos especiais. Espero que um dia nossos caminhos se cruzem novamente como docentes.

Aos meus amigos e parceiros de projeto Erika e Alessandro, que me ensinaram todos os métodos aplicados nesta pesquisa com muito rigor, dedicação e seriedade. Serei eternamente grata a vocês. Alessandro, você é uma pessoa admirável, inteligentíssima e que nunca mediu esforços para me ajudar com minhas eternas análises de DMF e estatística. Muito obrigada de coração.

Ao meu grupo de pesquisa, obrigada pelas discussões construtivas, parcerias e conselhos. Vocês são muito especiais e fizeram a diferença nesta etapa. Obrigada por tanto, Cássia, Viviane, Naiara, Adriano, Cláudio, Renan, Gustavo, André, João.

A toda equipe do LACAP, por todo acolhimento, ensinamentos e compartilhamento. Agradeço especialmente à Profa. Dra. Adriana Garcia Sanchez e à Profa. Dra. Audrey Borghi-Silva pela imensa disponibilidade.

Às minhas professoras de Capacitação docente Profa. Dra. Valéria Amorin, Profa. Dra. Adriana Sanches, Profa. Dra. Aparecida Maria Catai, Profa. Dra. Audrey Borghi-Silva, agradeço imensamente a oportunidade de aprender a ensinar com vocês. Tenho muita admiração e carinho pela trajetória de cada uma de vocês.

Aos funcionários da Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), por todo auxílio e resolução de empecilhos na realização desta pesquisa. À enfermeira Andréa, que nunca mediu esforços nas coletas de gasometria dos nossos pacientes, mesmo em meio aos plantões corridos. E a todos os colegas Fisioterapeutas do HU-UFSCAR que auxiliaram na rotina durante as avaliações.

À Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos e Instituto de Ensino e Pesquisa por abrirem as portas e possibilitarem que esta pesquisa fosse executada na instituição.

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

Agradeço à Universidade Federal de São Carlos, ao Departamento de Fisioterapia, e ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFT), em especial à coordenação e secretaria pela colaboração e auxílio.

Aos queridos pacientes que doaram seu tempo e atenção, mesmo em um momento clínico tão delicado que é a internação hospitalar. Obrigada pela confiança e colaboraram para a realização deste trabalho.

Aos professores da banca examinadora na defesa de doutorado, Profa. Dra. Aparecida Maria Catai, Profa. Dra. Danielle Aparecida Gomes Pereira, Profa. Dra. Patricia Fernandes Trevizan Martinez, Prof. Dr. Michel Silva Reis, pela disponibilidade, leitura cuidadosa, críticas valiosas e contribuições fundamentais para esta tese. Hoje com um pouco mais de experiência sei o quanto a vida docente do é sobrecarregada, agradeço imensamente a disponibilidade de vocês.

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

**GRATIDÃO ETERNA!**

*“Em meio a tantas dificuldades, não é fácil ter esperança na realização dos sonhos se não mantermos o foco nos ideais, impedindo que sejam dissipados pela realidade.”*

(Luiz Carlos Guglielmetti)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e a Insuficiência Cardíaca (IC) frequentemente coexistem em um mesmo indivíduo e de forma isolada já são associadas à inflamação sistêmica e maior risco cardiovascular e, com pior prognóstico, quando associadas. Durante as exacerbações da DPOC (EDPOC) há um agravamento inflamatório, do estresse oxidativo e da disfunção endotelial, contribuindo para maior vulnerabilidade às complicações cardiovasculares. Da mesma forma, a descompensação da IC é marcada por deterioração aguda do quadro clínico com intensificação dos sinais e sintomas de congestão pulmonar e/ou sistêmica associado ou não a piora da perfusão tecidual. Em períodos de maior estabilidade, as evidências apontam para um comprometimento em aspectos como rigidez arterial, função endotelial e modulação autonômica cardíaca (MAC) em ambas as doenças, porém ainda há lacuna quanto a esta abordagem cardiovascular mais abrangente nos períodos de agudização e hospitalização, bem como a influência da comorbidade IC durante a EDPOC. Adicionalmente, a utilização da ventilação não invasiva é indicada no tratamento da IC aguda descompensada (ICAD). A VNI em pacientes com IC mostrou melhorar a função ventricular, aumentar a pressão intratorácica e o débito cardíaco. Mas ainda não se sabe se essas melhoras hemodinâmicas refletem em melhora na função endotelial. **ESTUDO 1 - OBJETIVO:** Investigar o perfil cardiovascular de pacientes hospitalizados com EDPOC na coexistência da IC e comparar com as formas isoladas de DPOC e IC. **MÉTODOS:** Estudo transversal incluindo pacientes com diagnóstico de ECOPD e IC aguda descompensada (ICAD), divididos em 3 grupos os pacientes foram divididos em três grupos: DPOC, DPOC-IC, IC. avaliados entre 24 e 48 horas após a admissão hospitalar. A avaliação cardiovascular ampliada incluiu: 1. Função endotelial: métodos de dilatação mediada pelo fluxo (DMF); 2. Rigidez arterial e variáveis hemodinâmicas pela análise da onda de pulso e velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf) e 3. MAC pela análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). **RESULTADOS:** os pacientes foram alocados em grupos de acordo com diagnóstico da seguinte forma DPOC, n=12; DPOC-IC, n=21; IC, n=21. Em nossa amostra, a DMF média foi de 4,45%, indicando disfunção endotelial. No entanto, no grupo com coexistência das doenças foi observado a pior DMF (%), conforme apresentado sequencialmente para DPOC, DPOC-IC e IC. DMF: 5,47 (3,96 – 6,91); 2,66 (0,09 – 3,48); 4,60 (2,30 – 6,43) em %  $p < 0,0005$ . Índice de aumento (IAx: 29 (19 – 42,6); 34,6 (24,3 , conforme – 43,25); 14,5 (8 – 24)  $p < 0,007$ ; VOPcf: (6,5 (5,4 – 7,2); 7,7 (7,0 – 8,5); 6,05 (5,02 – 6,52) em m/s); O grupo DPOC-IC apresentou maior modulação simpática comparadas as doenças isoladas (SNP: -1,32 (-2,53 – -0,62); -2,33 (-2,60 – -2,12); -1,32 (-1,42 – -1,01)  $p < 0,006$ ; SNS: 3,5 (1,40 – 8,55); 7,11 (5,70 – 8,29); 2,32 (1,78 – 5,01)  $p < 0,009$ ). Outros índices RMSSD, NN50, pNN50 e TINN também indicam pior CAM no grupo EDPOC-IC em comparação com DPOC e IC isoladas. **CONCLUSÃO:** A função vascular e MAC estão mais prejudicadas para pacientes em que a comorbidade da IC está presente em pacientes com DPOC em comparação com as formas isoladas da IC e DPOC. **ESTUDO II – OBJETIVO:** Investigar o efeito agudo da VNI sobre a função endotelial em pacientes hospitalizados por ICAD. **MÉTODOS:** Estudo quase-experimental incluindo n=20 pacientes com diagnóstico de ICAD, abordados entre 24 e 48 horas após a admissão hospitalar. A aplicação da VNI durou entre 30 e 60 minutos, utilizando-se pressão inspiratória entre 8 e 12 cmH<sub>2</sub>O e pressão expiratória entre 5 e 7 cmH<sub>2</sub>O, de acordo com a tolerância do paciente. Antes da VNI foram realizadas as seguintes avaliações: (1) hemograma completo, Proteína C-reativa, N-terminal pró-peptídeo natriurético e gasometria arterial; e (2) função endotelial, utilizando ultrassonografia da artéria braquial pelo método de dilatação mediada pelo fluxo (DMF). Imediatamente após a VNI, foram repetidas as avaliações. A análise considerou a resposta da DMF após VNI ( $\Delta DMF = DMF_{\text{pós}} - DMF_{\text{pré}}$ ) e comparou os subgrupos de acordo com a resposta em não respondedores ( $\Delta DMF < 1,79\%$ ) vs. respondedores ( $\Delta DMF > 1,79\%$ ). **Resultados:** Após a VNI, observou-se aumento da DMF (4,27  $\pm$  2,51% vs. 6,01  $\pm$  2,80%,  $P < 0,001$ ), sem alteração significativa na gasometria arterial ( $p > 0,05$ ). Na comparação dos subgrupos não respondedores versus respondedores, os pacientes com menor resposta endotelial após VNI ( $\Delta DMF < 1,79\%$ ) apresentaram níveis mais elevados de eosinófilos (222  $\pm$  74,8 mm<sup>3</sup> vs. 101  $\pm$  24 mm<sup>3</sup>;  $p = 0,002$ ) e proteína C reativa (7,7  $\pm$  10,17 mg/dl vs. 1,94  $\pm$  2,13 mg/dl;  $p = 0,021$ ). **Conclusão:** A aplicação da VNI melhora agudamente a função endotelial em pacientes com ICAD. O efeito agudo não responsivo da VNI sobre a função endotelial em pacientes com ICAD pode refletir uma influência negativa de marcadores inflamatórios.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Heart Failure (HF) often coexist in the same individual and independently are associated with systemic inflammation and increased cardiovascular risk, with a worse prognosis when combined. During COPD exacerbations (ECOPD), there is an aggravation of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction, contributing to increased vulnerability to cardiovascular complications. Similarly, decompensation of HF is marked by acute deterioration of the clinical condition with intensification of signs and symptoms of pulmonary and/or systemic congestion, associated or not with worsening tissue perfusion. During periods of greater stability, evidence points to impairment in aspects such as arterial stiffness, endothelial function, and cardiac autonomic modulation (CAM) in both diseases, but there is still a gap regarding this more comprehensive cardiovascular approach during exacerbation and hospitalization, as well as the influence of HF comorbidity during ECOPD. Additionally, the use of non-invasive ventilation is indicated in the treatment of decompensated HF (DHF). NIV in patients with HF has been shown to improve ventricular function, increase intrathoracic pressure, and cardiac output. However, it is still unknown whether these hemodynamic improvements translate into improved endothelial function.

**STUDY I - OBJECTIVE:** To investigate the cardiovascular profile of hospitalized patients with ECOPD in the presence of HF and compare it with isolated forms of COPD and HF. **METHODS:** Cross-sectional study including patients diagnosed with ECOPD and decompensated HF (DHF), divided into 3 groups: COPD, COPD-HF, HF. evaluated between 24 and 48 hours after hospital admission. The comprehensive cardiovascular assessment included: 1. Endothelial function: flow-mediated dilation (FMD) methods; 2. Arterial stiffness and hemodynamic variables by pulse wave analysis and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV); and 3. CAM by heart rate variability analysis. **RESULTS:** Patients were allocated to groups according to diagnosis as follows: COPD, n = 12; COPD-HF, n = 21; HF, n = 21. In our sample, the mean FMD was 4.45%, indicating endothelial dysfunction. However, in the group with both diseases coexisting, a worse FMD (%) was observed, as presented sequentially for COPD, COPD-HF, and HF. FMD: 5.47 (3.96 – 6.91); 2.66 (0.09 – 3.48); 4.60 (2.30 – 6.43) in %  $p < 0.0005$ . Augmentation Index (AIx): 29 (19 – 42.6); 34.6 (24.3 – 43.25); 14.5 (8 – 24)  $p < 0.007$ ; cfPWV: (6.5 (5.4 – 7.2); 7.7 (7.0 – 8.5); 6.05 (5.02 – 6.52) in m/s); The COPD-HF group showed greater sympathetic modulation compared to isolated diseases (SNP: -1.32 (-2.53 – -0.62); -2.33 (-2.60 – -2.12); -1.32 (-1.42 – -1.01)  $p < 0.006$ ; SNS: 3.5 (1.40 – 8.55); 7.11 (5.70 – 8.29); 2.32 (1.78 – 5.01)  $p < 0.009$ ). Other indices rMSSD, NN<sub>50</sub>, pNN<sub>50</sub>, and TINN also indicate worse CAM in the ECOPD-HF group compared to isolated COPD and HF. **CONCLUSION:** Vascular function and CAM are more impaired in patients with the comorbidity of HF present in COPD compared to isolated forms of HF and COPD.

**STUDY II - OBJECTIVE:** To investigate the acute effect of NIV on endothelial function in patients hospitalized for DHF. **METHODS:** Quasi-experimental study including n=20 patients diagnosed with ADHF approached between 24 and 48 hours after hospital admission. The application of NIV lasted between 30 and 60 minutes, using inspiratory pressure between 8 and 12 cmH<sub>2</sub>O and expiratory pressure between 5 and 7 cmH<sub>2</sub>O, according to patient tolerance. Before NIV, the following assessments were performed: (1) complete blood count, C-reactive protein, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and arterial blood gas analysis; and (2) endothelial function, using ultrasound of the brachial artery by the flow-mediated dilation method. Immediately after NIV, the assessments were repeated. The analysis considered the response of flow-mediated dilation after NIV ( $\Delta$  FMD = FMD<sub>post</sub> - FMD<sub>pre</sub>) and compared the subgroups according to the response in non-responders ( $\Delta$ FMD < 1.79%) vs. responders ( $\Delta$ FMD > 1.79%). **RESULTS:** After NIV, an increase in FMD was observed ( $4.27 \pm 2.51\%$  vs.  $6.01 \pm 2.80\%$ ,  $P < 0.001$ ), with no significant change in arterial blood gas ( $p > 0.05$ ). In the comparison of non-responders versus responders' subgroups, patients with lower endothelial response after NIV ( $\Delta$ FMD < 1.79%) showed higher levels of eosinophils ( $222 \pm 74.8 \text{ mm}^3$  vs.  $101 \pm 24 \text{ mm}^3$ ;  $p = 0.002$ ) and C-reactive protein ( $7.7 \pm 10.17 \text{ mg/dl}$  vs.  $1.94 \pm 2.13 \text{ mg/dl}$ ;  $p = 0.021$ ). **CONCLUSION:** The application of NIV acutely improves endothelial function in patients with DHF. The acute unresponsive effect of NIV on endothelial function in patients with DHF may reflect a negative influence of inflammatory markers.

## LISTA DE FIGURAS

### CONTEXTUALIZAÇÃO

**Figura 1.** Efeitos na macro hemodinâmica relacionados a VNI em pacientes com IC -----27

### ESTUDO 1

**Figura 1.** Ilustração da Dilatação Mediada pelo Fluxo da artéria braquial. -----39

**Figura 2.** Representação das fórmulas utilizadas para cálculo da DMF (% , mm) e *Shear rate*.40

**Figura 3.** Representação das ondas pressóricas durante a avaliação com SphygmoCor® -----41

**Figura 4.** Fluxograma representando o recrutamento e a perda amostral. -----43

**Figura 5.** Comparação dos componentes vasculares funcionais entre os três grupos avaliados (DPOC, DPOC-IC e IC). -----50

### ESTUDO 2

**Figura 1.** Representado em A) Registro do momento da avaliação da função endotelial; B) Software utilizado para análise dos registros DMF. ----- 70

**Figura 2.** Fluxograma representando o recrutamento e a perda amostral. ----- 72

**Figura 3.** Resposta da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) à VNI em pacientes com ICAD. Na figura A está representando a resposta de variação da DMF em absoluto (mm); em B representa a variação da DMF relativa (%), nos momentos pré e pós aplicação da VNI. A média do grupo pré e pós VNI é representada pela linha azul. ----- 74

**Figura 4.** Representação da variação (delta ( $\Delta$ ) na DMF nos subgrupos classificados como não respondedores ( $\Delta$ DMF  $<1,79$ ) e respondedores ( $\Delta$ DMF  $>1,79$ ). A média (IC95%) dos subgrupos foi (0,21 (-0,72 – 1,14) absoluta (A); DMF, 3,27 (2,55 – 3,99) relativa (B), respectivamente----- 75

**Figura 5.** Comparação entre os subgrupos não respondedores e respondedores à VNI quanto aos marcadores inflamatórios: eosinófilos (p=0,002) em A e proteína C reativa (p=0,02) em B. ----- 76

## LISTA DE TABELAS

### ESTUDO 1

**Tabela 01.** Características gerais da amostra, medicações, exames laboratoriais, função pulmonar e cardíaca. ----- 45

**Tabela 2.** Análise comparativa da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos DPOC, DPOC-IC e IC. ----- 48

**Tabela 3.** Análise comparativa do *shear rate* e das variáveis hemodinâmicas entre os grupos DPOC, DPOC-IC e IC. -----49

### ESTUDO 2

**Tabela 1.** Dados clínicos e demográficos no total e comparação entre subgrupos. ----- 73

**Tabela 2.** Parâmetros ventilatórios não invasivos e gasometria arterial. ----- 76

**Tabela 3.** Gasometria arterial e medidas vasculares antes e após a VNI aplicam-se na amostra total. ----- 77

**Tabela 4.** Gasometria arterial nos subgrupos que representam o delta de variação ( $\Delta$  pós-pre da VNI) na amostra total e medidas vasculares nos subgrupos de variância para a DMF antes e após a VNI. ----- 78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNP – Peptídeo Natriurético Cerebral

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CVF – Capacidade vital forçada

DCV – Doença cardiovascular

DVE – Disfunção do ventrículo esquerdo

DDVE – Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

DDVD – Disfunção diastólica do ventrículo direito

DMF – Dilatação Mediada por Fluxo

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

DPOC-IC – Coexistência da insuficiência cardíaca na DPOC

EBSERH – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

FHDE – Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

EDPOC – Exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

eNOS – Enzima óxido nítrico sintase

EPAP – Pressão expiratória positiva na via aérea

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

NF- $\kappa$ B – Fator nuclear *kappa* B

FC – Frequência cardíaca

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HR – Hiperemia reativa

HRV – *Heart rate variability*

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IC – Insuficiência cardíaca

ICAD – Insuficiência cardíaca aguda descompensada

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

ICFE<sub>mr</sub> – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção moderadamente reduzida

ICFE<sub>r</sub> – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

ICFE<sub>p</sub> – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

IMC – Índice de massa corporal

IPAP – Pressão inspiratória positiva na via aérea

LACAP – Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar

LAMA – Antagonista muscarínico de ação longa

MAC – Modulação autonômica cardíaca

NN<sub>50</sub> – Número de intervalos NN adjacentes que diferem entre si em mais de 50 ms

pNN<sub>50</sub> – Porcentagem de intervalos NN sucessivos que diferem em mais de 50 ms

SNP – Sistema nervoso parassimpático

NT-proBNP – N-Terminal Pró-Peptídeo Natriurético

ON – Óxido nítrico

PA – Pressão arterial

PA – Pressão de aumento

PaCO<sub>2</sub> – Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

PaO<sub>2</sub> – Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PAS – Pressão arterial sistólica

PCR – Proteína C reativa

PG – Prostaglandina

PPa – Pressão de pulso aórtica

PPG-Ft – Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

rMSSD – Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas do intervalo NN

RRtri – Índices triangular

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

SABA – Beta-agonista de ação curta

SAMA – Antagonista muscarínico de ação curta

SaO<sub>2</sub> – Saturação arterial de oxigênio

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

SNS – Sistema nervoso simpático

SpO<sub>2</sub> – Saturação periférica de oxigênio

STDRR – Desvio padrão dos intervalos RR

TINN – Interpolação Triangular do histograma dos Intervalos NN

TTP – Trânsito do tempo de pulso

UFSCar – Universidade Federal de São Carlos

UNESP – Universidade Estadual Paulista

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

V/Q – Relação ventilação-perfusão

VE – Ventrículo esquerdo

VEF<sub>1</sub> – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VFC – Variabilidade da frequência cardíaca

VNI – Ventilação não invasiva

VOPa – Velocidade de onda de pulso aórtica

VOPcf – Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral

# SUMÁRIO

PREFÁCIO.....	15
CONTEXTUALIZAÇÃO .....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	29
ESTUDO I: Influência da comorbidade Insuficiência Cardíaca (IC) na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e formas isoladas de DPOC e IC na função cardiovascular durante a hospitalização.....	34
INTRODUÇÃO.....	35
MATERIAL E MÉTODOS.....	37
RESULTADOS .....	43
DISCUSSÃO.....	52
CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS .....	59
ESTUDO II : Ventilação não invasiva melhora agudamente a função vascular periférica de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.....	65
INTRODUÇÃO.....	66
MÉTODOS.....	67
RESULTADOS .....	71
DISCUSSÃO.....	77
CONCLUSÃO.....	82
REFERÊNCIAS .....	84
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	87
ANEXO I.....	88
ANEXO II .....	89
ANEXO III.....	93
ANEXO IV .....	98
ANEXO V .....	101

## **PREFÁCIO**

A presente tese foi desenvolvida pela candidata Nathany Souza Schafausser sob orientação da Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes e coorientação da Profa. Dra. Luciana Maria Malosa Sampaio Jorge e é parte do conjunto de atividades desenvolvidas no período de doutorado, compreendido entre março de 2021 a abril de 2024, no Programa de Pós Graduação em Fisioterapia – PPGFT (conceito 7 CAPES), no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. Esta tese é composta por 2 artigos cuja temática se relaciona com a linha de pesquisa do PPGFT, em “Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória, Fisiologia do Exercício e Desempenho Funcional”, e com as atividades do grupo de pesquisa “Investigação em avaliação e intervenção em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória”, com inscrição no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob coordenação da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Gonçalves Mendes. Os instrumentos de pesquisa utilizados nesta tese estão disponíveis no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), que é coordenado pelas professoras Audrey Borghi-Silva, Renata Gonçalves Mendes e Adriana Sanches Garcia de Araújo.

Abaixo será feita apresentação das atividades realizadas pela candidata durante o doutorado e após apresentação da fundamentação teórica acerca das temáticas que envolvem o presente trabalho. Esta proposta envolveu a investigação do perfil neurocardiovascular em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e Insuficiência Cardíaca (IC) e com coexistência da DPOC na IC e aspectos da função vascular avaliando a função endotelial pela dilatação mediada pelo fluxo e da rigidez arterial e hemodinâmica central, e função do sistema nervoso autônomo pela variabilidade da frequência cardíaca. Além disso investigamos também o efeito agudo da Ventilação Não Invasiva (VNI) na função endotelial de pacientes internados por descompensação da IC. Ressaltamos que o modelo de apresentação dessa tese segue as obrigatoriedades do Regimento do PPGFT.

### **1.1 ATUAÇÃO PROFISSIONAL E FORMAÇÃO COMPLEMENTAR 2021-2024**

2020 – Atual	Fisioterapeuta na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos.
2021 (mar - set.)	Fisioterapeuta no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) – Processo Seletivo Emergencial COVID-19.

2022 – 2023	Fisioterapeuta na Unimed São Carlos.
2022 – Atual	Tutora da Fisioterapia na Residência Multiprofissional na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos.
2023 – Atual	Docente no Curso Técnico de Enfermagem do Instituto de Ensino da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos.
2024	Título de especialista em Fisioterapia em Terapia Intensiva Adulto pela Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (ASSOBRAFIR) e Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO).

## 1.2 ARTIGO SUBMETIDOS EM PERIÓDICOS PARA PUBLICAÇÃO

SCHAFAUSER, N. S.; ROSCANI, M. G.; HEUBEL, A. D.; KABBACH, E. Z.; KAWAKAMI, D. M. O.; BORGHI SILVA, A.; PIRES-DI-LORENZO, V. A.; ALQAHTANI, J. S.; ALTHOBIANI, M. A.; MENDES, R. G. Cardiovascular health and its impact on peripheral muscle strength in patients with exacerbated COPD: A cross-sectional study and insights for rehabilitation. **Clinical Rehabilitation**. Submetido em 09/04/2024. (Fator de impacto: 3.0, Qualis: A1)

SCHAFAUSER, N. S.; SAMPAIO, L. M. M.; HEUBEL, A. D.; KABBACH, E. Z.; KAWAKAMI, D. M. O.; MATEUS, A. P.; B. M.; BORGHI SILVA, A.; MENDES, R. G. Noninvasive ventilation acutely improves endothelial response in decompensated heart failure. **Heart & Lung**. Submetido em 14/04/2024. (Fator de impacto: 2.9, Qualis: A3)

SCHAFAUSER, N. S.; SAMPAIO, L. M. M.; HEUBEL, A. D.; KABBACH, E. Z.; KAWAKAMI, D. M. O.; LEONARDI, N. T.; CASTELLO-SIMÕES, V.; BORGHI SILVA, A.; MENDES, R. G. Influence of Heart Failure (HF) comorbidity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and isolated forms of COPD and HF on cardiovascular function during hospitalization. **Respiratory Medicine**. Submetido 15/04/2024. (Fator de impacto: 4.582, Qualis: A2)

## 1.3 ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

- 2024

LEONARDI, N. T.; TOMAZ, C. S. R.; KABBACH, E. Z.; HEUBEL, A. D.; SCHAFAUSER, N. S.; KAWAKAMI, D. M. O.; BORGHI SILVA, A.; ROSCANI, M. G.; CASTELLO-SIMÕES, V.; MENDES, R. G. Left ventricular concentric remodeling in COPD patients: a cross-sectional observational study. **Medicina Clínica**. Aceito para publicação em 19/03/2024. (Fator de impacto: 3.9, Qualis: A1)

- 2023

CASTELLO-SIMÕES, V.; GOULART, C. L.; HEUBEL, A. D.; KABBACH, E. Z.; **SCHAFHAUSER, N. S.**; SIMÕES, R. P.; SHAH, A.; ROSCANI, M. G.; BORGHI-SILVA, A. MENDES, R. G. Does the Subtypes of Heart Failure Coexisting with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Matter for Endothelial Dysfunction?. Preprint. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4624916>

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

- **2022**

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

- **2021**

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

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

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

## 1.4 CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO

- 2023

Mendes R. G, Kawakami D. M. O, Mateus AP, **Schafauser N. S.** Mecanismos da dispneia em cardiopatas. In: Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; Martins JA, Karsten M, Dal Corso S, organizadores. PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória: Ciclo 10. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2023. p. 9–35. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1).

## 1.5 PREMIAÇÕES EM EVENTOS CIENTÍFICOS

- 2022

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

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

## 1.6 ORIENTAÇÕES/COORIENTAÇÕES

- 2023

Ana Cláudia Pereira e Gesica Fernandes. **Aplicabilidade da *Short Physical Performance Battery (SPPB)* na avaliação física de indivíduos com infarto agudo do miocárdio.** Em andamento – 2023. Trabalho de Conclusão de Residência. (Residência Multiprofissional em Atenção ao Paciente em Estado Crítico – Fisioterapia) – Instituto de Ensino e Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. Orientadora: **Nathany Souza Schafauser**. Coorientador: Carolina Moraes da Costa Munno.

- **2021**

Nicole Marques Sgarbosa. Associação do COPD Assessment Test (CAT) com o eixo neuro-cardíaco na exacerbação grave em pacientes com a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia). Orientadora: Renata Gonçalves Mendes. Coorientadora: **Nathany Souza Schafauser**.

- **2022**

Mikaelly Aparecida Araujo Nascimento. Características clínicas e desfechos de saúde em pacientes com diferentes perfis de mobilidade intra-hospitalar na COVID-19 – estudo observacional retrospectivo. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia). Orientadora: Renata Gonçalves Mendes. Coorientadora: **Nathany Souza Schafauser**.

Nicole Marques Sgarbosa. Estado de saúde na DPOC exacerbada: o maior impacto e sintomatologia refletem em pior modulação autonômica cardíaca?. 2022. Iniciação científica – bolsista FAPESP. Processo número: 2019/23548-8. Orientadora: Renata Gonçalves Mendes. Coorientadora: **Nathany Souza Schafauser**.

Mikaelly Aparecida Araujo Nascimento. Características clínicas e desfechos de saúde em pacientes internados por COVID-19 – estudo observacional retrospectivo com foco na mobilidade. 2022. Iniciação científica – bolsista FAPESP. Orientadora: Renata Gonçalves Mendes. Coorientadora: **Nathany Souza Schafauser**.

- **2023**

Ana Julia Possatto de Oliveira. Investigação da capacidade funcional e da função vascular de pacientes hospitalizados por descompensação da insuficiência cardíaca: estudo observacional transversal. 2023. Iniciação científica – Bolsista HU-UFSCAR/CNPq. (Graduação em Fisioterapia). Orientadora: Renata Gonçalves Mendes. Coorientadora: **Nathany Souza Schafauser**.

## **1.7 AULAS/PALESTRAS MINISTRADAS**

- **2024**

**Nathany de Souza Schafauser** ministrou como docente convidada, as atividades do módulo: SUPORTE BÁSICO DE VIDA – Ressuscitação Cardiopulmonar (RCP) na disciplina 142026 -

FISIOTERAPIA EM CARDIOLOGIA nos dias 31/01/2024 e 05/02/2024, aos alunos do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos. A atividade foi realizada com carga horária de 8 horas presenciais.

**Nathany Souza Schafauser**, ministrou a aula prática "Capacitação em Urgências e Emergências" no Ciclo de Palestras em Temas Atuais da Fisioterapia da Semana de Acolhimento 2024, promovido pelo Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFT), ocorrido na Universidade Federal de São Carlos, Campus São Carlos, no dia 18/03/2024, totalizando 04 horas-aula.

- **2023**

**Nathany Souza Schafauser**, participación el programa institucional de clases espejo organizado por la Dirección de Internacionalización y Cooperación durante el periodo 2023-1. *La Universidad Simón Bolívar – Universidad Simón Bolívar*. Data: 09/05/2023.

**Nathany Souza Schafauser**, ministrou a capacitação com o tema: Importância da Interpretação de Exames Complementares na Abordagem Fisioterapêutica, realizada dia 27 de abril de 2023, com carga horária de 1h30min (uma hora e trinta).

**Nathany Souza Schafauser**, ministrou palestra sobre o tema: Fisioterapia na era pós-covid. Com carga horária de 1 (uma) hora, no dia 03 de dezembro de 2023 no XXIX Simpósio de Fisioterapia da UFSCar.

- **2022**

**NATHANY SOUZA SCHAFKAUSER**, realizou a palestra sobre o tema “Atuação do fisioterapeuta na UTI durante a pandemia pelo COVID 19” com carga horária de 2 (duas) horas, no dia 28 de outubro de 2022 no 21º. Simpósio de Fisioterapia realizado no Centro Universitário Central Paulista.

**NATHANY SOUZA SCHAFKAUSER**, ministrou a palestra "Atuação da fisioterapia cardiorrespiratória na unidade de terapia intensiva". No segundo semestre de 2022 com carga horária de 4 horas no dia 11/11/2022. Realizada pelo curso de Fisioterapia da FAMP - Faculdade Morgana Potrich.

## **1.8 OUTRAS INFORMAÇÕES**

Resumos publicados em anais de eventos científicos: 21.

**Currículo Lattes:** <http://lattes.cnpq.br/5075933151971198>.

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7790-7191>.

## CONTEXTUALIZAÇÃO

A GOLD apresenta a definição da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) como uma condição pulmonar heterogênea, caracterizada por sintomas respiratórios crônicos (dispneia, tosse, expectoração e/ou exacerbações) devido a anormalidades das vias aéreas (bronquite, bronquiolite) e/ou alvéolos (enfisema) que causam obstrução persistente, muitas vezes progressiva, ao fluxo de ar (Agustí et al., 2023). Nos últimos anos, as taxas de morbidade e mortalidade da DPOC aumentaram exponencialmente e, de acordo com o *Global Burden of Disease Study*, ocupa a quarta posição no ranking das principais causas de morte em todo o mundo (Naghavi et al., 2024).

No Brasil os custos médios associados às visitas ao pronto-socorro por pacientes com exacerbação da DPOC (EDPOC) foram estimados em R\$ 258,2 para hospitais privados. Quando há necessidade de internação e cuidados intensivos os custos médios podem chegar a R\$ 38.165,4 (Nascimento et al., 2023b). Estimativas futuras sugerem que a DPOC custará à economia mundial 4,326 bilhões de dólares (intervalo de confiança (IC) 3,327-5,516;) em 2020 a 2050. No Brasil os gastos com DPOC representaram uma perda econômica significativa de 25.524 milhões de dólares (IC: 21.707-30.618) em 2017. A proporção dessa perda em relação ao Produto Interno Bruto (PIB) total do Brasil no período de 2020 a 2050 é estimada em cerca de 40% (IC: 34% e 48%) (Chen et al., 2023b). Ressaltando assim a necessidade de políticas e estratégias eficazes para mitigar tais gastos com a saúde em todo o mundo. Um dos fatores associados a elevados custos em saúde com a DPOC são os períodos de exacerbação (Punekar; Shukla; Müllerova, 2014; Stanford et al., 2020).

No curso natural da doença, os pacientes podem apresentar por períodos de EDPOC. A EDPOC é marcada por um evento agudo com dispneia e/ou tosse e expectoração que piora em <14 dias e está frequentemente associada ao aumento da inflamação local e sistêmica causada por infecção das vias aéreas, poluição ou outro insulto aos pulmões (Agustí et al., 2023). A presença de comorbidades afeta negativamente os pacientes com DPOC e aumenta a mortalidade nos períodos de EDPOC (Skajaa et al., 2023).

A presença de comorbidades na DPOC são interligadas pelos fatores de risco partilhados (por exemplo, tabagismo, envelhecimento e exposições a poluição ambiental), bem como de efeitos sistêmicos, tais como inflamação sistêmica, estresse oxidativo, hipóxia tecidual, capacidade funcional prejudicada, perda de músculo esquelético e (Dos Santos et al., 2022). A comorbidade da doença cardiovascular (DCV) é frequente e desempenha um papel central no

prognóstico da DPOC, pois é altamente prevalente e está associada à mortalidade a longo prazo (Polman et al., 2024). Como mencionado, as DCV, tem alta prevalência na DPOC e inclui a hipertensão, infarto agudo do miocárdio (IAM), fibrilação atrial crônica, insuficiência cardíaca (IC) (Chen et al., 2023a). Além do exposto acima, sugere-se que vários mecanismos patogênicos subjacentes, como hipóxia, inflamação sistêmica, estresse oxidativo, rigidez arterial e disfunção endotelial, desempenham papéis importantes na relação entre DPOC e DCV (Polman et al., 2024).

Pacientes com DPOC apresentam de duas a cinco vezes mais probabilidade de desenvolver DCV em comparação com a população em geral (Polman et al., 2024). Na coexistência das doenças, há pior prognóstico, ocorrência de eventos adversos, e estima-se que cerca de um em cada cinco pacientes com DPOC terá uma morte de causa cardiovascular (Curkendall et al., 2006). A função vascular (Flammer et al., 2012) e a modulação autonômica cardíaca (MAC) (Farah et al., 2014) são potenciais preditores de eventos cardiovasculares e morte em diversas populações.

Estudos prévios já demonstraram a prevalência da coexistência da IC na DPOC, justificada não só pelos fatores de risco em comum, mas também pelas alterações anatomopatológicas decorrentes do enfisema e hipoxemia (Morgan; Zakeri; Quint, 2018; Roversi et al., 2016; Rutten et al., 2005). Destaca-se que tanto os fatores de risco envolvidos na DPOC quanto na IC sustentam a cascata de inflamação sistêmica de baixo grau, a qual está diretamente ligada à disfunção endotelial (Triposkiadis et al., 2016) que está também atrelada à DCV.

Durante os eventos de EDPOC há uma intensificação no perfil inflamatório dos pulmões, levando ao influxo de biomarcadores inflamatórios. Marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, contagem de leucócitos, interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral- $\alpha$  estão mais elevados no plasma e o estresse oxidativo é também considerado um fator contribuinte a esta amplificação inflamatória (Brassington et al., 2019; Sapey et al., 2019). Há neste período evidência de ativação do fator nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B) que associado ao aumento do estresse oxidativo, contribui com a inflamação na parede dos vasos (Brassington et al., 2019). A hipoxemia é um fato associado também a resposta vasodilatadora ineficaz dependente do endotélio (Brassington et al., 2019).

Ao contrário de afirmações passadas, o endotélio não representa apenas uma camada celular de revestimento vascular, mas atua na manutenção da homeostasia vascular, transporte

de nutrientes aos órgãos e tecidos, regularização da sinalização intravascular, permeabilidade e controle de tônus vascular. A disfunção endotelial é então caracterizada por desbalanço entre os fatores de dilatação e vasoconstrição dependentes do endotélio e perda na eficiência regulada pela modulação da síntese e liberação de diferentes agentes, sendo alguns vasodilatadores como: fator de relaxamento dependente do endotélio ou óxido nítrico (ON), fator de hiperpolarização derivado do endotélio (FHDE), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) (Batlouni, 2001).

O ON é um radical livre produzido pela oxidação do aminoácido L-arginina no endotélio (Areas et al., 2019). Em condições de hipóxia ou aumento do estresse oxidativo, ocorre redução na expressão de ON, resultando em disfunção endotelial na dilatação dependente do (Brassington et al., 2019; Cerqueira; Yoshida, 2002). Esses mecanismos já são observados na fase crônica da DPOC bem como no período de EDPOC (Csoma et al., 2019). Na presença da IC, também ocorre redução na atividade de síntese e liberação de ON pelo aumento de radicais livres estreitando o racional de ligação entre a DPOC e IC para a disfunção endotelial (Tavares; Bocchi; Guimarães, 2017).

Os mecanismos da disfunção endotelial na IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) também estão relacionados a inflamação, com possível influência de comorbidades como diabetes e hipertensão, levando à subsequente produção de espécies reativas de oxigênio e à redução da biodisponibilidade de ON na microcirculação coronariana (Haykowsky et al., 2013). Alterações no equilíbrio redox miocárdico cria um ambiente que promove a hipertrofia dos cardiomiócitos e o aumento da deposição de colágeno, com consequência funcional da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) (Lee et al., 2016). Da mesma forma que foi demonstrado que a dilatação mediada por fluxo (DMF) na artéria braquial se correlaciona com as respostas vasomotoras da artéria coronária (Broxterman et al., 2019), infere-se que a disfunção endotelial periférica reflete a disfunção na microcirculação coronária.

Na ICFE reduzida (ICFEr), há associação da disfunção da via ON/guanilil ciclase solúvel (sGC)/guanosina monofosfato cíclico (cGMP) (ON-sGC-cGMP), a qual também contribui para disfunção do endotélio. O estresse oxidativo e a diminuição dos níveis de adiponectina desempenha um papel crucial nesse contexto, prejudicando as enzimas envolvidas nesse sistema e levando à redução da produção de ON e ao desenvolvimento de lesão miocárdica. A superprodução de espécies reativas de oxigênio também está associada ao desenvolvimento de hipertrofia e dilatação miocárdica. Além disso, os polimorfismos da

enzima ON sintase endotelial (eNOS) podem influenciar o risco de IC e disfunção micro e macrovascular (Tsigkou et al., 2023).

Outro aspecto vascular diretamente afetado nos pacientes com DPOC e naqueles com IC é o aumento da rigidez arterial (Vanfleteren et al., 2014; Weir-Mccall et al., 2018). Nos pacientes com DPOC este achado é mais uma vez decorrente do meio inflamatório aumentado pela desregulação na produção e degradação das proteínas de colágeno e elastina (Zieman; Melenovsky; Kass, 2005). Adicionalmente, no período de EDPOC, os valores de rigidez arterial se elevam e demoram cerca de seis meses para regredir pós-exacerbação (Patel et al., 2013). Já na IC descompensada (ICD), os níveis elevados de rigidez arterial podem ser explicados devido à ativação neuro-hormonal exacerbada. Importante destacar que a menor elasticidade arterial leva à um comprometimento adicional da função cardíaca (Lala et al., 2016; Mottram et al., 2005; Zieman; Melenovsky; Kass, 2005).

Uma investigação clínica para do valor prognóstico da função arterial na mortalidade e nas hospitalizações por descompensação da IC, observou valores da velocidade de onda de pulso aórtica (VOPa) de 11,2 m/s, e o índice de aumento (IA) média de 21%, já a DMF foi de 3,14%. A VOP mais elevada foi associada à mortalidade por todas as causas e ao evento clínico combinado de mortalidade e IC (Giannitsi et al., 2020). O aumento da rigidez arterial (VOP braço-tornozelo) desempenha um papel importante no desenvolvimento da ICFEp, bem como na disfunção diastólica do ventrículo direito (DDVD) em mulheres idosas (Kim et al., 2017).

O aumento da rigidez arterial pode resultar em hipertensão sistólica isolada, o que aumenta a pressão de pulso aórtica (PPa). A PPa está fortemente relacionada a desfechos adversos, como doença coronariana e eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos, idosos e na população em geral (Said et al., 2018). Em pacientes com IC avançada, uma baixa PPa é um preditor independente de mortalidade (PPa média 45mmHg), e está relacionada a níveis aumentados de peptídeo natriurético (Voors et al., 2005). Adicionalmente destaca-se que a DMF, para avaliação da reatividade vascular; quanto a VOP carotídeo-femoral (VOPcf) para avaliar os valores de rigidez arterial, são métodos fidedignos para referir a condição da função vascular por meios não-invasivos e podem ser utilizados como preditores de risco e eventos cardiovasculares (Patel et al., 2013; Townsend et al., 2015).

Adicionalmente a estes fatores mencionados, em uma abordagem mais abrangente que se estende a avaliação do controle neurocardiovascular, destaca-se a disfunção na modulação autonômica cardíaca (MAC) (Van Gestel; Steier, 2010). Este comprometimento no sistema

nervo autonômico (SNA) cardíaco em pacientes com DPOC pode ser igualmente decorrente da hipoxemia, hipercapnia, inflamação sistêmica e aumento do trabalho respiratório (Van Gestel; Steier, 2010). Já os pacientes com IC apresentam atividade simpática elevada e redução parassimpática levando ao pior estado da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), tendo a ativação neuro-humoral crônica participação causal no prejuízo progressivo da IC (Da Fonseca et al., 2019; De Jong; Randall, 2005). Além disso, essa hiperatividade simpática reflete o grau de disfunção do ventrículo esquerdo (DVE) independentemente do estágio da IC (Grassi et al., 2019).

Durante a EDPOC, nosso grupo observou valores elevados da VFC parassimpático e global comparadas as análises simpáticas, bem como valores mais baixos de complexidade do sinal (Kabbach et al., 2017). Castello-Simões et al. (2021) foram capazes de demonstrar uma predominância do estado clínico (agudo ou estável) sobre a gravidade da doença na função do eixo autonômico cérebro-corção avaliada por índices de VFC e na recuperação da frequência cardíaca após o exercício (Castello-Simões et al., 2021). Também, Zamarron et al. demonstrou maiores valores de AF e potência total de VFC em pacientes em exacerbação em comparação com os estáveis (Zamarrón et al., 2014). Tseng et al. (2018), em um departamento de emergência, verificaram um aumento maior em alta frequência (AF) e diminuição no balanço em baixa frequência / alta frequência (BF:AF) em pacientes que necessitavam de internação em comparação com os que eram liberados (Tseng et al., 2018). Estes achados reforçam que a MAC apresenta um comprometimento e que a condição clínica deve ser levada em consideração para as devidas interpretações.

No entanto, embora pareça óbvio o raciocínio de que a sobreposição de doenças possa impactar ainda mais negativamente o indivíduo, não há conhecimento sobre a influência da coexistência da doença pulmonar (DPOC) e cardiovascular (como a IC) de base em um panorama cardiovascular mais abrangente incluindo aspectos da função endotelial, rigidez arterial e da MAC.

Considerando o exposto, foi levantando questionamento para o desenvolvimento do **Estudo 1** com o objetivo de investigar se a coexistência da IC na DPOC durante a fase aguda da exacerbação repercute em impacto ainda mais negativo do que quando comparados nas doenças isoladas (EDPOC e ICD), sobre a MAC, rigidez arterial e função endotelial. Este estudo adicionará conhecimento sobre o efeito deletério das doenças em momento de exacerbação em aspectos cardiovasculares importantes relacionados a risco cardiovascular o

que será fundamental para direcionamento das estratégias de redução de risco de eventos cardiovasculares e melhores condutas no tratamento das doenças sobrepostas, visto que, atualmente as diretrizes de cuidado ainda estão restritas a um olhar individualizado para cada patologia.

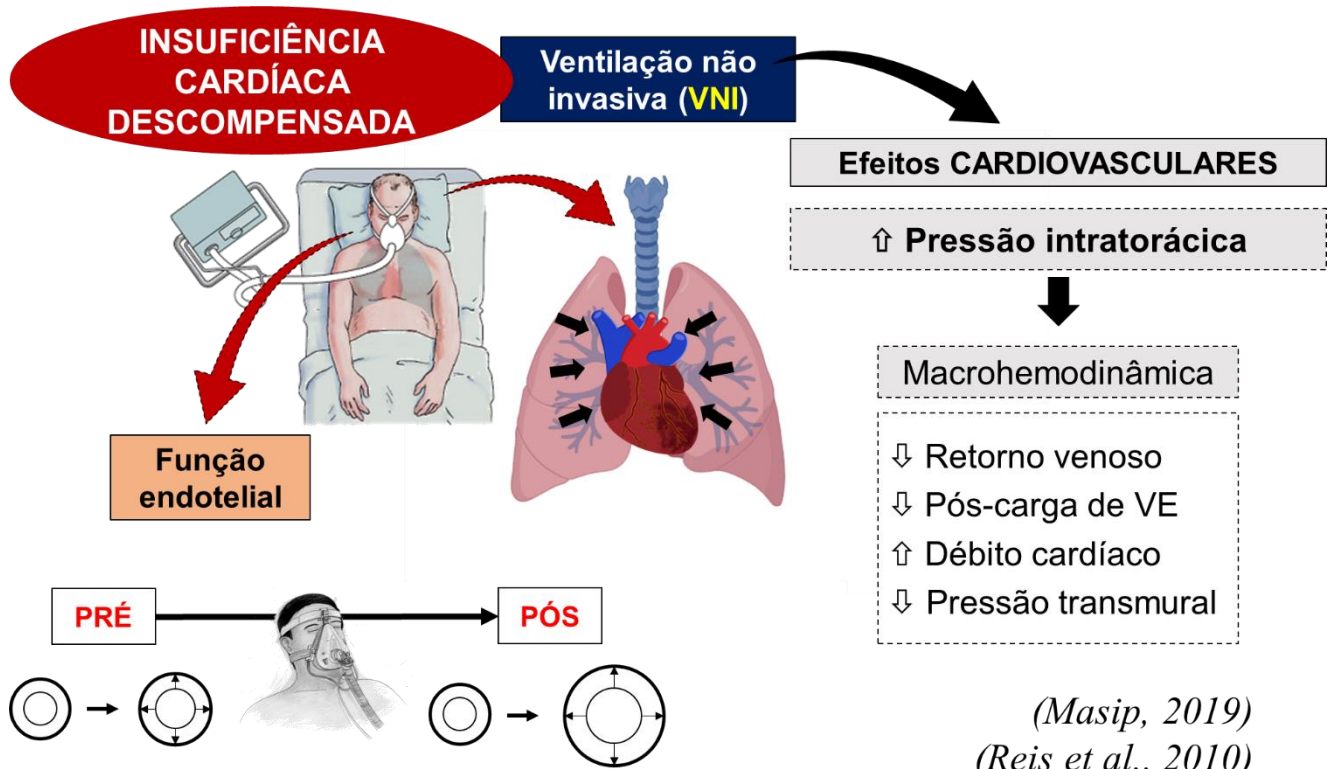
Interessantemente, perfazendo racional de que a PPa é determinada por componente hemodinâmicos, e é um importante marcador de rigidez arterial e pior prognóstico na IC, um estudo teve o objetivo de avaliar o efeito da ventilação não invasiva (VNI) em pacientes IC estável na PPa. A VNI foi capaz de diminuir agudamente a PPa e essa melhora foi atribuída a interações diretas coração-pulmão, levando a melhora global do desempenho cardíaco e diminuição do esforço respiratório (Quintão et al., 2013).

Um clássico estudo demonstrou a interação coração-pulmão na utilização da VNI onde o uso da pressão positiva aumentou o débito cardíaco em cerca de 400 ml em pacientes que tinha DVE. Essa melhora foi explicada decorrentes do aumento da oxigenação arterial, melhor oxigenação aos tecidos e aos ventrículos e conseqüentemente da função inotrópica (Baratz et al., 1992). Esses efeitos da VNI na função cardíaca e hemodinâmica podem durar por semanas, como evidenciado no estudo de Acosta et al. (2000), o uso da pressão positiva mostrou melhora da fração de ejeção, diminuição da pressão transmural e da hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) e aumento no índice cardíaco após semanas da intervenção.

Durante a aplicação da pressão positiva ocorre aumento da pressão intratorácica que diminui a pressão transmural de VE, diminuindo o raio do coração de acordo com a lei de Laplace e aumentando sua força sistólica (Acosta et al. 2000; Mehta et al., 2009). Nos momentos de ICD, existe forte recomendação para utilização da VNI no manejo clínico desses pacientes. Com benefícios no aumento da ventilação alveolar e oxigenação, diminuição da congestão pulmonar e do trabalho respiratório, com efeito adicional sobre o SNA, o retorno venoso, a pós-carga VE (Masip, 2019; Reis et al., 2010).

Com um olhar investigativo de possíveis fatores que poderiam melhorar a função endotelial no momento da ICD, a partir de estudos prévios que encontram melhora na função endotelial com utilização da VNI em outras populações (Goulart et al., 2020; Heubel et al., 2021), levantamos o questionamento para **Estudo 2** se a VNI melhora agudamente a função endotelial em pacientes com ICD. Espera-se que ocorra melhora com base nos efeitos hemodinâmicos e redução da carga respiratória ocasionada pelo uso da VNI. Assim, o objetivo do **estudo 2** foi investigar se a aplicação da VNI durante a ICD reflete em melhora em termos de função endotelial.

**Figura 1.** Efeitos na macro hemodinâmica relacionados a VNI em pacientes com IC.



(Masip, 2019)  
(Reis et al., 2010)  
(Rochweg et al., 2017)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUSTÍ, A. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. **The European Respiratory Journal**, v. 61, n. 4, p. 2300239, abr. 2023.

ACOSTA B. et al. Hemodynamic Effects of Noninvasive Bilevel Positive Airway Pressure on Patients With Chronic Congestive Heart Failure With Systolic Dysfunction. *Chest*. 2000;118(4):1004-9.

AREAS, G. P. T. et al. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. **Heart Failure Reviews**, v. 24, n. 1, p. 69–80, jan. 2019.

Baratz DM, Westbrook PR, Shah PK, Mohsenfar Z. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Output and Oxygen Delivery in Patients with Congestive Heart Failure. *Chest*. 1992 Nov;102(5):1397-401.

BATLOUNI, M. Endotélio e hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, 2001.

BRASSINGTON, K. et al. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. **Clinical Science (London, England: 1979)**, v. 133, n. 7, p. 885–904, 15 abr. 2019.

BROXTERMAN, R. M. et al. Strong Relationship Between Vascular Function in the Coronary and Brachial Arteries. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 74, n. 1, p. 208–215, jul. 2019.

CASTELLO-SIMÕES, V. et al. Brain-heart autonomic axis across different clinical status and severity of chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 185, p. 106511, 2021.

CERQUEIRA, N. F.; YOSHIDA, W. B. Óxido nítrico: revisão. **Acta cir. bras**, p. 417–423, 2002.

CHEN, H. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease in adults aged 40 years and above: data from NHANES 2013-2018. **BMC pulmonary medicine**, v. 23, n. 1, p. 318, 31 ago. 2023a.

CHEN, S. et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020-50: a health-augmented macroeconomic modelling study. **The Lancet. Global Health**, v. 11, n. 8, p. e1183–e1193, ago. 2023b.

CSOMA, B. et al. Dysregulation of the endothelial nitric oxide pathway is associated with airway inflammation in COPD. **Respiratory Research**, v. 20, n. 1, p. 156, 16 jul. 2019.

CURKENDALL, S. M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. **European Journal of Epidemiology**, v. 21, n. 11, p. 803–813, 2006.

DA FONSECA, G. W. P. et al. Sympatho-Vagal Imbalance is Associated with Sarcopenia in Male Patients with Heart Failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 6, p. 739–746, jun. 2019.

DE JONG, M. J.; RANDALL, D. C. Heart rate variability analysis in the assessment of autonomic function in heart failure. **The Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 20, n. 3, p. 186–195; quiz 196–197, 2005.

DOS SANTOS, N. C. et al. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, v. 85, n. 3, p. 205–220, jul. 2022.

FARAH, B. Q. et al. Heart rate variability and cardiovascular risk factors in adolescent boys. **The Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 5, p. 945–950, nov. 2014.

FLAMMER, A. J. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. **Circulation**, v. 126, n. 6, p. 753–767, 7 ago. 2012.

GIANNITSI, S. et al. The Prognostic Role of Aortic Stiffness in Patients Hospitalized for an Acute Heart Failure Syndrome. **JRSM Cardiovascular Disease**, v. 8, p. 2048004019843047, 11 abr. 2019.

GOULART, C. L. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on linear and nonlinear dynamics of heart rate variability in patients with heart failure. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, p. e10084, 27 nov. 2020.

GRASSI, G. et al. Sympathetic neural overdrive in congestive heart failure and its correlates: systematic reviews and meta-analysis. **Journal of Hypertension**, v. 37, n. 9, p. 1746–1756, set. 2019.

HAYKOWSKY, M. J. et al. Relationship of Flow-Mediated Arterial Dilatation and Exercise Capacity in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. **The Journals**

of **Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 68, n. 2, p. 161–167, fev. 2013.

HEUBEL, A. D. et al. Noninvasive ventilation acutely improves endothelial function in exacerbated COPD patients. **Respiratory Medicine**, v. 181, p. 106389, maio 2021.

KABBACH, E. Z. et al. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it? **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 12, p. 2221–2230, 2017.

KIM, H.-L. et al. Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender and age. **Medicine**, v. 96, n. 1, p. e5783, 10 jan. 2017.

LALA, R. I. et al. Galectina-3: Ligação entre Rigidez Miocárdica e Arterial em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, p. 121–129, 12 jan. 2016.

LEE, J. F. et al. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 102, n. 4, p. 278–284, 15 fev. 2016.

MASIP, J. Noninvasive Ventilation in Acute Heart Failure. **Current Heart Failure Reports**, v. 16, n. 4, p. 89–97, ago. 2019.

MEHTA S.; AL-HASHIM A. H.; KEENAN S. P. Noninvasive Ventilation in Patients With Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. **Respir Care**, v. 54, n. 2, p. 186–195. 2009.

MORGAN, A. D.; ZAKERI, R.; QUINT, J. K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 12, p. 1753465817750524, 2018.

MOTTRAM, P. M. et al. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 91, n. 12, p. 1551–1556, dez. 2005.

NAGHAVI, M. et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet**, v. 8, 2024.

NASCIMENTO, O. A. et al. The impact of COPD on the private healthcare system in Brazil: an economic analysis. **J. bras. econ. saúde (Impr.)**, p. 59–66, 2023.

PATEL, A. R. C. et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, n. 9, p. 1091–1099, 1 nov. 2013.

POLMAN, R. et al. Cardiovascular disease and risk in COPD: a state of the art review. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, p. 1–15, 27 mar. 2024.

PUNEKAR, Y. S.; SHUKLA, A.; MÜLLEROVA, H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 9, p. 65–73, 2014.

QUINTÃO, M. et al. Efeito Agudo da Pressão Positiva Contínua sobre a Pressão de Pulso na Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq Bras Cardiol**. v. 102, n. 2, p. 181-186. 2014.

REIS, M. S. 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: AMS**, v. 6, n. 5, p. 719–727, out. 2010.

ROVERSI, S. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 194, n. 11, p. 1319–1336, 1 dez. 2016.

RUTTEN, F. H. et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. **European Heart Journal**, v. 26, n. 18, p. 1887–1894, set. 2005.

SAID, M. A. et al. Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 2, p. e007621, 22 jan. 2018.

SAPEY, E. et al. Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present. **Thorax**, v. 74, n. 9, p. 898–905, set. 2019.

SKAJAA, N. et al. Comorbidities and mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 10, n. 1, p. e001798, out. 2023.

STANFORD, R. H. et al. The Identification and Cost of Acute Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a United States Population Healthcare Claims Database. **COPD**, v. 17, n. 5, p. 499–508, out. 2020.

TAVARES, A. C.; BOCCHI, E. A.; GUIMARÃES, G. V. Detailing Peripheral Arterial Tonometry in Heart Failure. An Endothelial Function Evaluation. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 2017.

TOWNSEND, R. R. et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 66, n. 3, p. 698–722, set. 2015.

TRIPOSKIADIS, F. et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 18, n. 7, p. 744–758, jul. 2016.

TSENG, C.-Y. et al. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after Emergency Department treatment. **Journal of the Chinese Medical Association: JCMA**, v. 81, n. 1, p. 47–52, jan. 2018.

TSIGKOU, V. et al. Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4321, jan. 2023.

VAN GESTEL, A. J. R.; STEIER, J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Journal of Thoracic Disease**, v. 2, n. 4, p. 215–222, dez. 2010.

VANFLETEREN, L. E. G. W. et al. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. **The European Respiratory Journal**, v. 43, n. 5, p. 1306–1315, maio 2014.

VOORS, A. A. et al. Low pulse pressure is independently related to elevated natriuretic peptides and increased mortality in advanced chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 26, n. 17, p. 1759–1764, set. 2005.

WEIR-MCCALL, J. R. et al. Disconnection of pulmonary and systemic arterial stiffness in COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 13, p. 1755–1765, 2018.

ZAMARRÓN, C. et al. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. **Technology and Health Care: Official Journal of the European Society for Engineering and Medicine**, v. 22, n. 1, p. 91–98, 2014.

ZIEMAN, S. J.; MELENOVSKY, V.; KASS, D. A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 25, n. 5, p. 932–943, maio 2005.

**ESTUDO I: Influência da comorbidade Insuficiência Cardíaca (IC) na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e formas isoladas de DPOC e IC na função cardiovascular durante a hospitalização**

Nathany Souza Schafausser<sup>1</sup>, Luciana Maria Malosa Sampaio<sup>2</sup>, Alessandro Domingues Heubel<sup>3</sup>, Erika Zavaglia Kabbach<sup>3</sup>, Débora Mayumi de Oliveira Kawakami<sup>1</sup>, Naiara Tais Leonardi<sup>1</sup>, Viviane Castello-Simões<sup>1</sup>, Audrey Borghi-Silva<sup>1</sup>, Renata Gonçalves Mendes<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brasil

<sup>3</sup>Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crônica; exacerbação aguda; disfunção endotelial; risco cardiovascular.

Submetido ao periódico *Respiratory Medicine*. (Fator de impacto: 4.582, Qualis: A2. (ANEXO I)

## INTRODUÇÃO

A exacerbação é um fator agudo e agravante para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, caracterizada por aumento da sintomatologia, infecções respiratórias, declínio da capacidade funcional e pulmonar e hospitalização (Agustí et al., 2023). Além disso, a coexistência de comorbidades na DPOC pode piorar o prognóstico dos pacientes, incluindo maior risco cardiovascular e morte (Kunisaki et al., 2018; Pavord et al., 2016). Especificamente, a coexistência de IC e DPOC tem sido extensivamente investigada nos últimos anos.

Evidências sugerem alta prevalência da coexistência em até 42% (Balbirsingh et al., 2022; Canepa et al., 2017) como resultado de fatores de risco comuns entre as doenças, alterações anatomopatológicas, enrijecimento arterial e o "*spill-over*" da inflamação sistêmica (Díez; Morgan; García, 2013; Morgan; Zakeri; Quint, 2018). Tanto a DPOC quanto a IC sustentam a cascata de inflamação sistêmica de baixo grau, promovendo o processo aterosclerótico e prejudicando o estado hemodinâmico do sistema vascular. (Canepa et al., 2019). Durante os períodos da EDPOC, ocorre uma intensificação do processo inflamatório nos pulmões, aumentando o influxo de biomarcadores (proteína C reativa, fibrinogênio, contagem de leucócitos, interleucinas, fator de necrose tumoral- $\alpha$ ) e estresse oxidativo impactando ainda mais a expressão do ON e a função endotelial (Brassington et al., 2019; Sapey et al., 2019). A hipoxemia e a redução do ON também estão associados à resposta ineficaz de vasodilatação do endotélio (Brassington et al., 2019).

Os mecanismos citados anteriormente são observados tanto em pacientes estáveis quanto em pacientes exacerbados que vivem com DPOC (Csoma et al., 2019). Considerando a coexistência de IC, há também uma redução na atividade e liberação da síntese de ON devido ao aumento de radicais livres de oxigênio, estreitando ainda mais a ligação entre DPOC e IC para disfunção endotelial (Tavares; Bocchi; Guimarães, 2017). A rigidez arterial também é um aspecto diretamente afetado na DPOC e IC (Mottram et al., 2005).

Na DPOC, a rigidez arterial, está ligada ao aumento do estado inflamatório e consequente desregulação na produção e degradação das proteínas colágeno e elastina (Zieman; Melenovsky; Kass, 2005). Além disso, nos pacientes após a exacerbação, os valores de rigidez arterial levaram cerca de seis meses para se recuperar (Patel et al., 2013). Na ICD, valores elevados de rigidez arterial foram previamente explicados pela ativação neuro-hormonal exacerbada. É importante ressaltar que a elasticidade arterial reduzida leva à disfunção cardíaca (Lala et al., 2016; Mottram et al., 2005; Zieman; Melenovsky; Kass, 2005).

Em termos de controle autonômico cardíaco, o impacto da DPOC tem sido atribuído a fatores semelhantes, como hipoxemia, hipercapnia, inflamação sistêmica e aumento do trabalho respiratório (Van Gestel; Steier, 2010). Enquanto isso, em pacientes com IC, a atividade simpática elevada e parassimpática reduzida e a ativação neuro-hormonal crônica têm sido destacadas como fatores causais de piores desfechos na VFC, um importante marcador autonômico e um comprometimento progressivo da IC (Da Fonseca et al., 2019; De Jong; Randall, 2005).

Wang et al. (2016) investigaram pacientes durante a EDPOC e encontraram maior disfunção autonômica cardíaca naqueles que apresentavam taquicardia ventricular (TV) com consequente aumento do risco de morte súbita (Wang et al., 2016). Nosso grupo tem investigado a função do eixo autonômico cérebro-corção em diferentes estados clínicos e gravidade da DPOC, Kabbach et al. (2017) encontraram maior ativação parassimpática (rMSSD, HF, SD1) e da VFC global (STDRRi, RRTRI, TINN e SD2) para pacientes em EDPOC em comparação com pacientes estáveis, apesar de valores reduzidos da VFC global (Kabbach et al., 2017). Além disso, a modulação parassimpática mais pronunciada em pacientes EDPOC com menor recuperação da frequência cardíaca ao exercício foi encontrada por Castello-Simões et al. (2021) (Castello-Simões et al., 2021). Portanto, é notável que pacientes com DPOC apresentem comprometimentos e alterações cardiovasculares durante as exacerbações.

O cenário da EDPOC parece tornar-se mais complexo com o reconhecimento de maior prevalência de comorbidades e uma maior compreensão pode auxiliar na identificação de tratamentos para aliviar a carga dessa doença, uma vez que, atualmente, as diretrizes assistenciais ainda se restringem a uma visão individualizada para cada patologia. Diante do exposto, justifica-se o desenvolvimento de estudos que investiguem a influência da comorbidade da IC em pacientes com DPOC e a comparação das formas isoladas na fase aguda de exacerbação/descompensação em uma visão cardiovascular mais abrangente (rigidez arterial, função endotelial e MAC). Embora pareça óbvio que a sobreposição de doenças pode ter o impacto mais negativo, não há conhecimento que esclareça completamente essa influência.

Portanto, apesar das recentes recomendações para uma abordagem mais ampla de pacientes com DPOC e a IC como comorbidade, e maior integração entre cardiologia e pneumologia, a literatura ainda carece de estudos sobre impacto cardiovascular em diferentes condições clínicas. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi investigar o perfil

cardiovascular de pacientes hospitalizados com ECOPD em coexistência com IC comparando com formas isoladas de DPOC e IC.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Desing e considerações éticas**

Estudo observacional transversal conduzido de acordo com as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). Os participantes foram informados sobre os objetivos do estudo e procedimentos que seriam realizados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO V). Os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos e da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos [CAE: 46431415.0.0000.5504 e CAE: 46431415.0.3002.8148] (ANEXO II e III) e conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinque.

Os dados foram coletados no período de agosto de 2019 a setembro de 2023, no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos - SP (HU-UFSCar), na Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. Durante a coleta de dados, houve uma pausa devido à pandemia de *SARS-CoV-2* (COVID-19). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos do estudo, consultados quanto à disposição em participar e assegurado o sigilo das informações individuais. Além disso, todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de qualquer procedimento. Este trabalho é um recorte do projeto temático intitulado: “Impacto da coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica e Insuficiência cardíaca e do suporte ventilatório não invasivo na função endotelial e modulação autonômica cardíaca após exacerbação”, processo nº (FAPESP: 15/12763-4 e 15/26501-1).

### **Participantes**

Participantes admitidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos com diagnóstico de EDPOC pelos critérios GOLD (Agustí et al., 2023) e diagnóstico de ICD pelos critérios para disfunção ventricular direita e/ou DVE apresentados na Definição e Classificação Universal de Insuficiência Cardíaca (Bozkurt et al., 2021) foram incluídos. Para confirmar o diagnóstico de DPOC, foi realizada espirometria, considerando-se a relação entre o volume expiratório forçado

no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e a capacidade vital forçada (CVF)  $<0,7$  e o  $VEF_1 <80\%$  do previsto 30 dias após a alta hospitalar no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar. A caracterização da população com DPOC foi definida por critérios pós-broncodilatador, de acordo com a classificação GOLD (Agustí et al., 2023). Para a caracterização do EDPOC foi utilizado o critério GOLD. Para a população com sobreposição das duas doenças (DPOC-IC), os critérios GOLD foram considerados para o diagnóstico de DPOC, como já descritos e o diagnóstico de ICFEp os pacientes realizaram avaliação dos sinais e sintomas (dispneia, intolerância ao esforço e edema) pelo cardiologista, a dosagem do pró-BNP, avaliação do ecodopplercardiograma com avaliação da função ventricular. Na avaliação da função diastólica as ondas E/A foram avaliadas. A onda E representa a fase de enchimento rápido do VE, por diferença de pressão, enquanto a onda A representa o enchimento pela contração atrial. A diástole foi analisada pela relação entre as velocidades das ondas E e A e também pelo tempo de desaceleração da onda E. Como critério de DDVE foi feito quando a relação E/A é de  $<1,3$  (faixa etária de 45 a 49 anos),  $<1,2$  (faixa etária de 50 a 59 anos),  $<1,0$  (faixa etária de 60 a 69 anos), e  $<0,8$  (faixa etária  $\geq 70$  anos) (Gupta et al., 2011). Para confirmar o diagnóstico de ICD isolada, considerou-se disfunção ventricular pelo ecocardiograma. A DVE foi classificada em: ICFEr: IC sintomática com FEVE  $\leq 40\%$ ; IC com fração de ejeção moderadamente reduzida (ICFEmr): IC sintomática com FEVE 41–49%; ICFEp: IC sintomática com FEVE  $\geq 50\%$  (Bozkurt et al., 2021). O ecodopplercardiograma foi realizado sempre pelo mesmo ecocardiografista especialista em diagnóstico por imagem ecocardiográfica. O exame foi realizado 30 dias após a alta hospitalar no ambulatório de cardiologia do HU-UFSCar.

Critérios de inclusão: idade entre 40 e 80 anos, estabilização clínica sem uso de drogas vasoativas intravenosa (incluindo antiarrítmicos, hipotensores ou vasoconstritores), uso de oxigenoterapia quando necessário e escore na Escala de Coma de Glasgow  $>12$  pontos. Critérios de não inclusão: estar isolado devido à exposição a vírus ou bactérias por contato, aerossóis e/ou gotículas, suspeita ou diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM), *flutter* atrial ou fibrilação atrial, história de cirurgia cardíaca prévia, diagnóstico de IC pós COVID-19 ou pós-radioterapia, sequelas de lesões pulmonares de outras doenças, uso de ventilação mecânica invasiva e hospitalização por outro motivo que não a exacerbação da DPOC (para pacientes com DPOC, DPOC-IC) ou descompensação da IC (IC isolada). Critérios de exclusão: apresentação de instabilidade hemodinâmica durante a avaliação, ou manifestação de desejo de interromper a participação na pesquisa. Além disso, a confirmação do diagnóstico por meio de exames específicos, como espirometria para DPOC e ecocardiograma para IC, foi considerada

essencial para a inclusão dos participantes nas análises, garantindo a acurácia dos diagnósticos. Assim, os pacientes foram divididos em três grupos: os que tinham apenas DPOC, os que tinham apenas IC e os que tinham DPOC e IC.

### ***Instrumentos e procedimento***

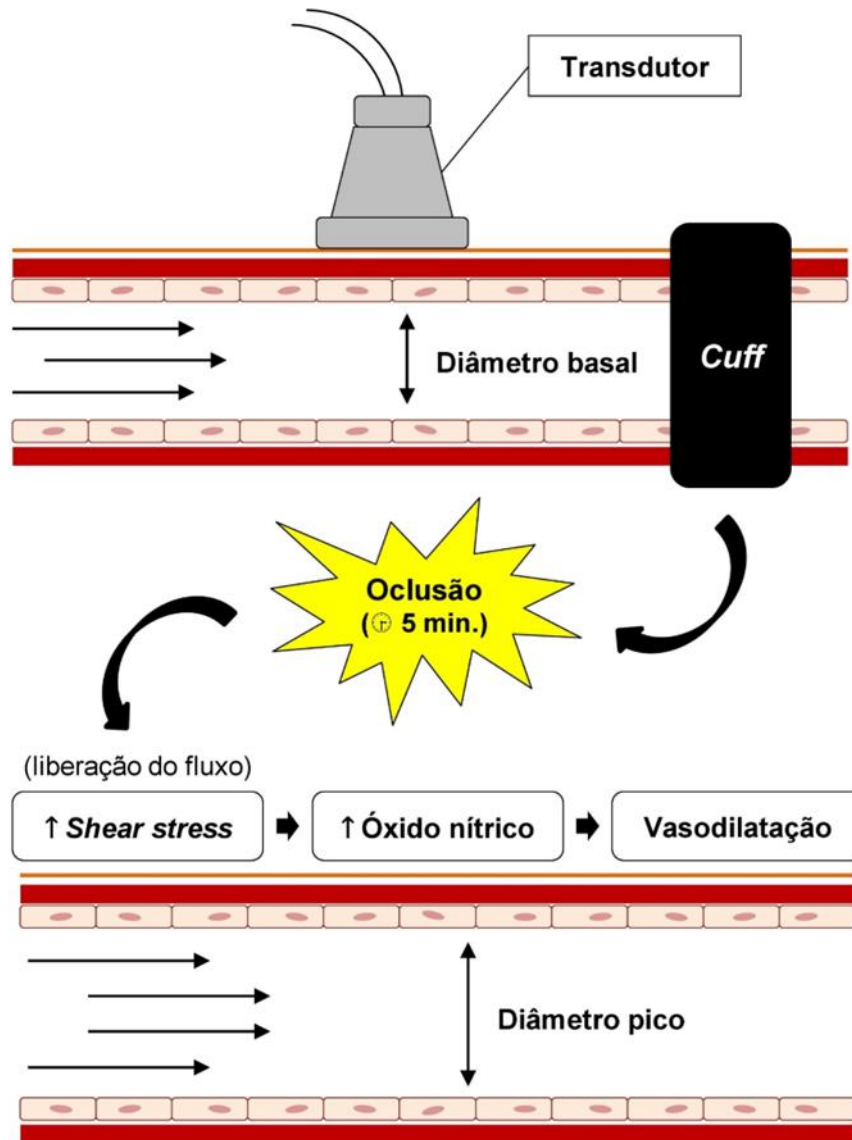
Foram coletados os seguintes dados: informações sociodemográficas, internações prévias, número de exacerbações no último ano, número de descompensação no último ano, prescrição médica no dia da avaliação, coleta de resultados de exames laboratoriais realizados no dia da avaliação, bem como história de doença pregressa e atual e comorbidades associadas. Os dados foram coletados dos três grupos durante a internação hospitalar, entre 24 e 48 horas após a estabilização clínica.

### ***Variáveis cardiovasculares e hemodinâmicas***

#### ***Função endotelial – Método de dilatação mediada por fluxo (DMF)***

Avaliação ultrassonográfica não invasiva da artéria braquial do membro superior direito, 3 cm acima da fossa ante cubital, foi realizada utilizando-se o sistema de ultrassom M-Turbo (Sonosite, Bothell, WA, EUA), para avaliar a dilatação mediada por fluxo (DMF) baseada na resposta de reatividade vasomotora dependente do endotélio, conforme descrito anteriormente (Thijssen et al., 2019). As imagens foram realizadas por um avaliador experiente no método, realizando mais de 100 exames por ano, conforme recomendado para manter a competência com o método da DMF (Corretti et al., 2002). Um período de repouso de dez minutos na posição supina foi observado antes da avaliação, a mesma foi realizada após coleta dos batimentos cardíacos. Para a visualização das interfaces lúmen-íntima anterior e posterior, para mensuração do diâmetro arterial e da velocidade do fluxo central (Doppler pulsátil), foi utilizada sonda de alta frequência (10 MHz). Posteriormente, induziu-se hiperemia reativa (HR) inflando-se o manguito a 200 mmHg por 5 minutos (**figura 1**). Para avaliar a DMF, as velocidades de pico e média do fluxo sanguíneo foram medidas nos primeiros 10 segundos após a liberação do manguito, e a imagem da artéria braquial foi registrada continuamente (a uma taxa de 7,5 quadros/s) para capturar as mudanças de diâmetro por 3 minutos após a liberação do manguito (Anderson; Phillips, 2015). As imagens foram registradas digitalmente e posteriormente analisadas utilizando o *software Braquial Imager (Medical Imaging, Iowa City, IA, EUA)*.

**Figura 1.** Ilustração da Dilatação Mediada pelo Fluxo da artéria braquial.



Notas: O diâmetro basal (D1) foi registrado nas faces internas da artéria braquial antes da HR. O Cuff foi inflado a 200 mmHg e mantido por 5 min. Imediatamente após a isquemia da artéria braquial, o diâmetro pós HR (D2) foi registrado. A desinflação do cuff causa um turbilhonamento do fluxo sanguíneo local, que promove um aumento do *shear stress*, maior liberação de óxido nítrico e consequentemente, a dilatação da artéria (Kabbach et al., 2021).

Na **figura 2**, são representadas a fórmula para a DMF% (percentual de dilatação mediada por fluxo), em DMFmm, e para o cálculo do *shear rate*. A DMF relativa (DMF%) foi calculado usando o diâmetro médio durante a hiperemia reativa (FC) após a liberação da oclusão do antebraço e comparado com o diâmetro médio da artéria braquial no início do estudo [DMF% = (FC diâmetro em mm - diâmetro basal em mm) / diâmetro basal) x 100]. A DMF absoluta (DMFmm) foi calculada subtraindo-se o diâmetro da FC do diâmetro basal (DMFmm = diâmetro da FC em mm - diâmetro basal em mm). Para estimar a *shear rate* (SR), o cálculo

foi realizado da seguinte forma: SH = velocidade média do fluxo da FC (cm/s) / diâmetro basal (mm) (Corretti et al., 2002; Hallmark et al., 2014).

**Figura 2.** Representação das fórmulas utilizadas para cálculo da DMF (% , mm) e *Shear rate*.

$$\text{DMF\%} = \left[ \frac{(\text{diâmetro HR} - \text{diâmetro basal})}{\text{diâmetro basal}} \right] \times 100$$

$$\text{DMFmm} = (\text{diâmetro HR (mm)} - \text{diâmetro basal (mm)})$$

$$\text{SR} = 8X \frac{\text{Velocidade pico fluxo HR (mm/s)}}{\text{diâmetro HR (mm)}}$$

#### Rigidez Arterial - Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf)

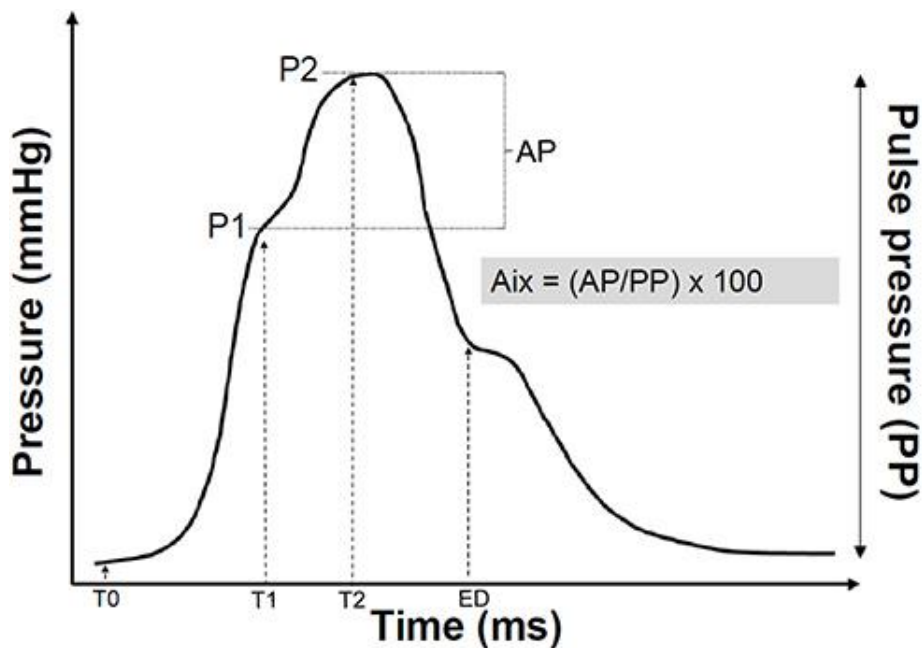
Para a medida da VOPcf, as ondas de pulso foram obtidas por via transcutânea utilizando-se o aparelho SphygmoCor® XCEL PWA & PWV (AtCor Medical), com transdutores posicionados na topografia das artérias carótida e femoral direitas, respectivamente. A avaliação foi realizada por um operador treinado, com o paciente em repouso em decúbito dorsal por 10 minutos antes da avaliação. Essa avaliação foi realizada após a mensuração da DMF. Foram realizadas duas medidas com intervalo de 10 minutos entre elas, e se a diferença entre elas não fosse superior a 0,5 m/s, a média das duas medidas refletia a VOPcf. Nos casos em que a diferença foi maior que 0,5 m/s, foi realizada uma terceira medida, sendo utilizada a média das três medidas (Townsend et al., 2015).

#### Avaliação Hemodinâmica - Análise aórtica por onda de pulso.

A análise aórtica por onda de pulso por tonometria de aplanção foi realizada para derivar a pressão arterial central e outros parâmetros hemodinâmicos. As medidas de pressão arterial central sistólica e diastólica (PASC e PADc, respectivamente), pressão arterial média (PAM) foram calculadas usando os valores de pressão sistólica e diastólica na equação ( $P_{\text{diast}} + 1/3 * (P_{\text{sis}} - P_{\text{dias}})$ ), PPa foi diferença entre pressão sistólica e diastólica, e pressão de aumento (PA) foram obtidas. Assim, o índice de aumento (IAX) foi definido como a diferença entre a segunda (P2) e a primeira pressão de pico sistólica (P1) e é expressa como a porcentagem da pressão de pulso central (PP):  $\text{IAX (\%)} = [(P2 - P1) / PP] \times 100$  (**Figura 3**) (Roeder et al., 2020). Como a IAX é influenciada pela frequência cardíaca, o índice é ajustado para uma frequência

cardíaca de 75 bpm (IAx75%). Para garantir uma alta qualidade de medição, apenas as medições com qualidade de índice do operador foram aceitas.

**Figura 3.** Representação das ondas durante a avaliação com SphygmoCor® (Roeder et al., 2020).



#### Modulação autonômica cardíaca

Para o registro da frequência cardíaca, foi utilizado o sistema de telemetria Polar H10™ (Kempele, Oulu, Finlândia). Antes do início da gravação, os participantes permaneceram em repouso por 15 minutos para garantir a estabilização da frequência cardíaca. Após o primeiro registro da frequência cardíaca, os intervalos entre batimentos (iR-R) foram registrados continuamente por 10 minutos na posição sentada à beira do leito. Os participantes foram instruídos a permanecer em silêncio e manter o máximo de repouso possível sem adormecer durante a gravação. Todos os medicamentos em uso foram rigorosamente monitorados e documentados quanto ao seu uso no dia do exame (Catai et al., 2019).

Para a análise da VFC, todos os batimentos ectópicos ou artefatos de sinal foram inspecionados visualmente na tela do computador, e intervalos iR-R diferindo em  $\pm 20$  bpm da média do período analisado foram excluídos. Uma série de 300 intervalos iR-R consecutivos foi analisada usando o *software Kubios HRV Analysis* (MATLAB, versão 2 beta, Kuopio, Finlândia). Medidas lineares no domínio do tempo foram utilizadas para análise. A frequência cardíaca média (FC média) e o intervalo iR-R médio (RR médio), o desvio padrão de todos os

intervalos iR-R (STDRR), o quadrado médio raiz das diferenças sucessivas dos intervalos iR-R (rMSSD) e os índices geométricos RRtri e TINN foram calculados como medidas no domínio do tempo, número de intervalos NN adjacentes que diferem entre si em mais de 50 ms (NN<sub>50</sub>), porcentagem de intervalos NN sucessivos que diferem em mais de 50 ms (pNN<sub>50</sub>) (Catai et al., 2019). Esta foi a primeira avaliação realizada nos três grupos, seguida da avaliação DMF e por fim avaliação da VOPcf.

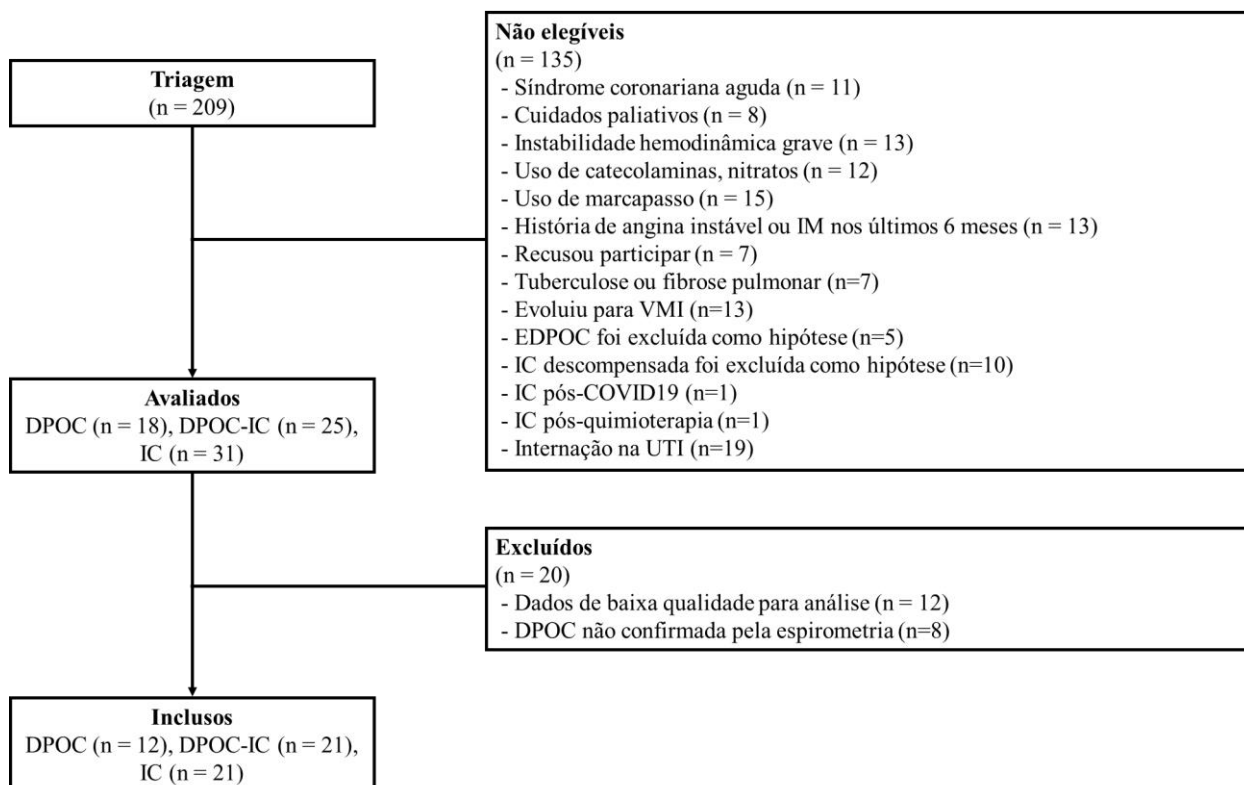
### Análise estatística

O cálculo amostral foi realizado no software *OpenEpi*, versão 3.03 (<http://www.openepi.com>), considerando a variável desfecho DMF, com base em estudo prévio (valores médios e desvios-padrão da variação absoluta) que avaliou uma amostra de participantes com DPOC isolada antes e após o evento de exacerbação (De Matthaes et al., 2014). O cálculo associado ao poder de 80%, intervalo de confiança de 95% em grupos de igual tamanho, estimou que 16 indivíduos por grupo deveriam ser incluídos no estudo, totalizando 48 participantes. Todos os testes e gráficos foram realizados no programa *Graphpad Prism 7.0* (*GraphPad Software*, Califórnia, EUA) com significância estatística estabelecida em  $p \leq 0,05$ . As variáveis contínuas serão expressas como média (desvio padrão) e mediana (intervalo interquartil 25 – 75), e as variáveis categóricas serão definidas em porcentagens. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. A análise de correlação de Pearson foi realizada para investigar as correlações entre as variáveis. Para os dados contínuos, utilizou-se a comparação entre os grupos (DPOC, DPOC-IC e IC) de uma via (datas normais) ou o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (datas não normais). Os testes de Fisher foram utilizados para comparações múltiplas em datas categóricas. A análise da ANCOVA foi utilizada para determinar a influência dos medicamentos sobre as variáveis cardiovasculares.

## **RESULTADOS**

Duzentos e nove pacientes foram inicialmente triados, com 135 excluídos; 15 não confirmaram exacerbação da DPOC ou diagnóstico de IC descompensada, 55 pacientes apresentaram instabilidade, uso de catecolaminas, internação em UTI e uso de marcapasso. Doze pacientes foram excluídos após avaliação por apresentarem dados de baixa qualidade para análise (IC n=12) e oito não confirmados por exame de espirometria (DPOC e grupo DPOC-IC). Portanto, 12 pacientes com DPOC, 21 com DPOC-IC e 21 com IC completaram todas as avaliações (**figura 4**).

**Figura 4.** Fluxograma representando o recrutamento e a perda da amostra.



Em **Tabela 1**, estão representadas as principais características gerais dos três grupos avaliados, comorbidades, função cardíaca e pulmonar e medicamentos em uso. Destaca-se que não houve diferença entre os grupos quanto à idade, sexo, estatura e índice de massa corporal. A maioria dos pacientes era idosa, 28% tinham <60 anos (n = 15). O uso de oxigênio suplementar foi significativamente maior no grupo DPOC em relação ao grupo IC, o que era esperado, uma vez que os pacientes com DPOC frequentemente apresentam níveis mais elevados de hipoxemia. A saturação periférica de oxigênio foi significativamente maior no grupo IC em comparação com os grupos DPOC e DPOC-IC. Pacientes com DPOC e DPOC-IC apresentaram maior número de exacerbações e hospitalizações no último ano. Os níveis de hemoglobina foram significativamente menores nos grupos DPOC e IC. Os pacientes do grupo DPOC-IC apresentaram níveis mais elevados de leucócitos e plaquetas. O NT-proBNP foi significativamente maior no grupo IC em relação aos demais, como esperado, por ser um marcador de descompensação da IC. Em relação às medicações, o uso de antibióticos e corticosteroides foi significativamente maior no grupo DPOC-IC, e o uso de diuréticos foi significativamente maior no grupo IC. Considerando potenciais fatores de exacerbação, como infecções virais ou bacterianas, há uma justificativa para um maior uso de antibióticos nos

grupos DPOC e DPOC-IC. Na descompensação da IC, os pacientes frequentemente apresentam hipervolemia e congestão, com recomendação do uso de diuréticos. Seis tinham FEVE >40% no grupo IC, vinte tinham FEVE >40% no grupo DPOC-IC, quatorze pacientes tinham FEVE<40% no grupo IC e um no grupo DPOC-IC, dois pacientes tinham FEVE entre 30 e 39% e onze tinham FEVE  $\leq$ 29 no grupo IC. Para a classificação GOLD, não houve gravidade leve no grupo DPOC-IC ou DPOC.

**Tabela 01:** Características gerais da amostra, medicações, exames laboratoriais, função pulmonar e cardíaca.

	DPOC (n=12)	DPOC-IC (n=21)	IC (n=21)	P valor
<b><i>Características gerais</i></b>				
Idade, anos	65,8 [60,1 – 71,4]	66,0 [62,4 – 69,6]	64,1 [58,3 – 70,0]	0,84
Masculino n, %	4, 7,4	10, 18,5	14, 25,9	0,16
Altura	1,59 (1,51 – 1,64)	1,62 (1,50 – 1,69)	1,66 (1,59 – 1,76)	0,06
Peso, kg	62,0 (54,0 – 72,5)	62,0 (58,0 – 72,0)	74,8 (67,0 – 78,2)	0,06
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	24,6 (22,7 – 32,1)	24,3 (21,6 – 29,4)	26,2 (23,1 – 29,4)	0,54
Use oxigênio, L/min O <sub>2</sub>	1,5 (0,5 – 2)	1 (0,5 – 2)	0 (0 – 1) <sup>ac</sup>	<b>0,003</b>
Exacerbação/descompensação no último ano, n	1 (1 – 3)	1 (1 – 1)	0 (0 – 1) <sup>ac</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Hospitalização, n	1 (1 – 2)	1 (1 – 1)	0 (0 – 1) <sup>ac</sup>	<b>0,002</b>
<b><i>Sinais Vitais</i></b>				
Pressão arterial sistólica, mmHg	127 [114 – 140]	130 [121 – 140]	122 [111 – 133]	0,49
Pressão arterial diastólica, mmHg	70,0 (68,8 – 82,5)	80,0 (70,0 – 85,0)	75,0 (70,0 – 85,0)	0,85
Frequência cardíaca, bpm	94,0 [79,6 – 108]	91,5 [84,4 – 98,6]	82,8 [76,0 – 89,6]	0,13
Taxa de respiração, rpm	20 (19 – 23)	22 (21 – 24)	20 (18 – 22)	0,19
Saturação periférica de oxigênio, %	92 (89 – 93)	92 (90 – 93)	95 (93 – 97) <sup>ac</sup>	<b>0,001</b>
<b><i>Exames laboratoriais</i></b>				
Hemoglobina g/dL	12,4 [11,2 – 13,5]	14,4 [13,6 – 15,2] <sup>ac</sup>	12,9 [11,8 – 13,9]	<b>0,009</b>
Leucócitos, 10/mm <sup>3</sup>	9823 [7269 – 12377]	10616 [9098 – 12134] <sup>c</sup>	7845 [6505 – 9184]	<b>0,02</b>
Plaquetas, mil/mm <sup>3</sup>	288 [209 – 367] <sup>a</sup>	247 [219 – 275]	199 [171 – 227]	<b>0,01</b>
Proteína C reativa, mg/L	4,97 (0,96 – 8,37)	5,93 (1,61 – 8,69)	1,81 (0,90 – 5,06)	0,35
ProBNP N-terminal, pg/mL	266 (116 – 977)	513 (214 – 667)	3730 (2209 – 10901) <sup>ac</sup>	<b>&lt;0,001</b>

## ***Função cardíaca***

### ***Estrutura***

Diâmetro da raiz da aorta, mm	31,8 [25,9 – 37,8]	32 [29 – 34,9]	33,2 [30,6 – 35,9]	0,76
Diâmetro do AE, mm	42 (37 – 44,8)	35 (34 – 39)	44,5 (36 – 47,5)	0,16
Diâmetro diastólico final do VE, mm	45 (43,3 – 53,5)	47 (42 – 49)	58 (51,5 – 61,8) <sup>c</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Diâmetro sistólico final do VE, mm	36 [24,1 – 47,9]	29,4 [26,5 – 32,4]	46,3 [41 – 51,5] <sup>c</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Espessura do SIV, mm	10,2 [7,32 – 13]	10 [9,16 – 10,8]	10,5 [9,23 – 11,8]	0,80
Espessura da parede posterior do VE, mm	9,5 (8,25 – 10,8)	11 (9 – 11)	10 (8,75 – 11)	0,78
Diâmetro do VD, mm	29,5 (28,3 – 31,5)	32 (28 – 36)	36,5 (29 – 44,5)	0,16
Índice de volume do AE, mL/m <sup>2</sup>	17,8 (16,5 – 21,2)	19,6 (15,4 – 26,2)	50,3 (27,7 – 54,8) <sup>ac</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Índice de volume do AD, mL/m <sup>2</sup>	16,6 [12,5 – 20,8]	19,6 [17,5 – 21,8]	21,6 [17,3 – 25,9]	0,17

### ***Função VE***

Fração de ejeção do VE, %	67 (63 – 72)	65 (56 – 73)	28 (24 – 48) <sup>ac</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Relação E/A mitral	1,36 [0,55 – 2,17]	0,68 [0,62 – 0,74]	1,76 [0,77 – 2,76] <sup>c</sup>	<b>0,03</b>
Relação E/E' mitral	10 (7,7 – 12,1)	7,4 (5,61 – 8,41)	13,6 (12,4 – 16,9) <sup>ac</sup>	<b>0,003</b>

### ***Função VD***

Onda A tricúspide, cm/s	42,8 [18,3 – 67,2]	50 [41,8 – 58,2]	38,6 [20,7 – 56,5]	0,20
Onda E tricúspide, cm/s	54 (47 – 55,8)	44 (34,3 – 60)	37 (37 – 41)	0,41
Onda E' tricúspide, cm/s	8,87 [7,24 – 10,5]	8,5 [7,28 – 9,72]	6,14 [4,31 – 7,98] <sup>c</sup>	<b>0,04</b>

### ***Função pulmonar***

VEF <sub>1</sub> , % previsto	46,0 [28,8 – 63,2]	51,6 [45,2 – 58,0]	80,2 [49,9 – 110]	0,10
VEF <sub>1</sub> /CVF, %	48 [32 – 64]	55,7 [48,9 – 62,6]	91,5 [77 – 106] <sup>ac</sup>	<b>&lt;0.001</b>
GOLD E, %	100	100	-	

### **Medicamentos**

Uso de antibióticos n, %	10, (19) <sup>a</sup>	21, (39) <sup>c</sup>	2, (4)	<b>&lt;0,001</b>
Corticosteroides n, %	10, (19) <sup>a</sup>	20, (37) <sup>c</sup>	0, (0)	<b>&lt;0,001</b>
Diuréticos n, %	7, (13)	4, (7)	13, (24) <sup>c</sup>	<b>0,01</b>
Bloqueadores dos canais de cálcio n, %	2, (4)	2, (4)	-	0,19
Bloqueadores dos receptores de angiotensina n, %	3, (6)	6, (11)	6, (11)	1,0
Betabloqueadores e alfa n, %	2, (4)	1, (2)	8 <sup>o</sup> , (15) <sup>c</sup>	<b>0,02</b>
Inibidores da ECA, n, %	2, (4)	2, (4)	7, (13)	0,17
<i>Broncodilatadores</i>				
LABA n, %	0, (0)	3, (6)	-	0,11
SABA n, %	6, (11) <sup>a</sup>	17, (32) <sup>c</sup>	-	<b>&lt;0,001</b>
LAMA n, %	3, (6) <sup>a</sup>	2, (4)	-	<b>0,04</b>
SAMA n, %	10, (19) <sup>a</sup>	16, (30) <sup>c</sup>	-	<b>&lt;0,001</b>

Notas: Os dados são apresentados como média [intervalo de confiança de 95%min-max] ou mediana (intervalo interquartil 25%–75%). Foi utilizado teste ANOVA one-way (dados paramétricos), teste de Kruskal-Wallis (dados não paramétricos). Post-hoc Tukey e Dwass-Steel-Critchlow-Fligner diferença entre os grupos. <sup>a</sup>: diferença entre DPOC e IC; <sup>b</sup>: diferença entre DPOC e DPOC-IC; <sup>c</sup>: diferença entre DPOC-IC e IC. n: número; Kg: quilograma; m<sup>2</sup>: mmHg: milímetros de mercúrio; rpm: batimentos por minuto; rpm: respiratórios por minuto; L/min: O<sub>2</sub>: oxigênio; %: porcentagens; g/dL: grama por decilitro; mm<sup>3</sup>: milímetro cúbico; ml/L: mililitros por litro; BNP: peptídeo natriurético tipo B; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; E: velocidade de enchimento diastólico mitral ou tricúspide precoce; A: velocidade de enchimento mitral ou tricúspide diastólica tardia; E': velocidade anular diastólica mitral ou tricúspide precoce; LABA: beta-agonista de longa duração; SABA: beta agonista de curta duração; LAMA: antagonistas muscarínicos de longa ação; SAMA: antagonistas muscarínicos de curta ação; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; ECA: Enzima conversora de angiotensina.

Na **Tabela 2** estão apresentados os índices de VFC avaliados no domínio do tempo. O índice do sistema nervoso parassimpático foi menor no grupo DPOC-IC em relação às doenças isoladas, o que pode indicar que a modulação vagal foi atenuada nos pacientes com coexistência. O grupo DPOC-IC também apresentou maior ativação do sistema nervoso simpático quando comparado aos pacientes com doenças isoladas. Além disso, outros índices como intervalo RR médio, desvio padrão do intervalo RR, rMSSD, NN<sub>50</sub>, pNN<sub>50</sub> e TINN também indicam pior modulação autonômica cardíaca no grupo DPOC-IC em comparação com DPOC e IC isoladas. Não houve diferenças estatísticas entre o diâmetro basal e hiperemia reativa, as variáveis hemodinâmicas pressóricas, frequência cardíaca não tiveram diferença significativa, os dados são apresentados na **Tabela 3**:

**Tabela 2:** Análise comparativa da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos DPOC, DPOC-IC e IC.

	DPOC (n=12)	DPOC-IC (n=14)	IC (n=12)	P valor
<b>Variabilidade da frequência cardíaca</b>				
Índice PNS	-1,32 (-2,53 – -0,62)	-2,33 (-2,60 – -2,12) <sup>a</sup>	-1,32 (-1,42 – -1,01)	<b>0,006</b>
Índice SNS	3,5 (1,40 – 8,55)	7,11 (5,70 – 8,29) <sup>a</sup>	2,32 (1,78 – 5,01)	<b>0,009</b>
Índice STRES	22,9 (18,2 – 40,8)	42,3 (35,0 – 44,8) <sup>a</sup>	18,2 (14,5 – 34,3)	<b>0,01</b>
<b>Domínio do Tempo</b>				
STD RR (ms)	14,9 (7,07 – 21,6)	6,85 (5,59 – 9,22)	18,0 (7,70 – 27,0) <sup>a</sup>	<b>0,05</b>
FC média (batimentos/min)	84,2 (72,5 – 101)	97,6 (89,3 – 104) <sup>a</sup>	77,2 (68,6 – 94,1)	<b>0,03</b>
RMSSD (ms)	13,2 (7,69 – 21,8)	5,56 (3,72 – 8,13)	18,4 (7,92 – 25,3) <sup>a</sup>	<b>0,01</b>
NN50 (batimentos)	2 (0 – 8,75)	0 (0 – 0)	3 (0 – 8,25) <sup>a</sup>	<b>0,02</b>
pNN50 (%)	0,66 (0 – 2,93)	0 (0 – 0)	1,06 (0 – 2,97) <sup>a</sup>	<b>0,02</b>
Índice RR tri	4,62 (2,28 – 5,97)	2,29 (2,17 – 2,91)	3,36 (2,08 – 7,36)	0,37
TINN (ms)	75 (39,3 – 106)	33,5 (31,0 – 42,5)	124 (40,5 – 139) <sup>a</sup>	<b>0,02</b>

Notas: Os dados são apresentados como média [intervalo de confiança de 95% min max] ou mediana (intervalo interquartil 25%–75%). Para comparação entre os grupos foi utilizado teste ANOVA one-way (dados paramétricos) e teste de Kruskal-Wallis (dados não paramétricos). Post-hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner diferença entre os grupos. <sup>a</sup>p<0,05 entre DPOC-IC e IC. PNS: sistema nervoso parassimpático; SNS: sistema nervoso simpático; RR: intervalo: distância entre as ondas R dos batimentos consecutivos; ms: milissegundos; STDRR: desvio padrão dos intervalos RR; rMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas do intervalo NN; NN<sub>50</sub>: número de intervalos NN adjacentes que diferem entre si em mais de 50 ms; pNN50: porcentagem de intervalos NN sucessivos que diferem em mais de 50 ms; RR tri: integral da densidade do histograma do intervalo RR dividida pela sua altura; TINN: largura basal do histograma do intervalo RR.

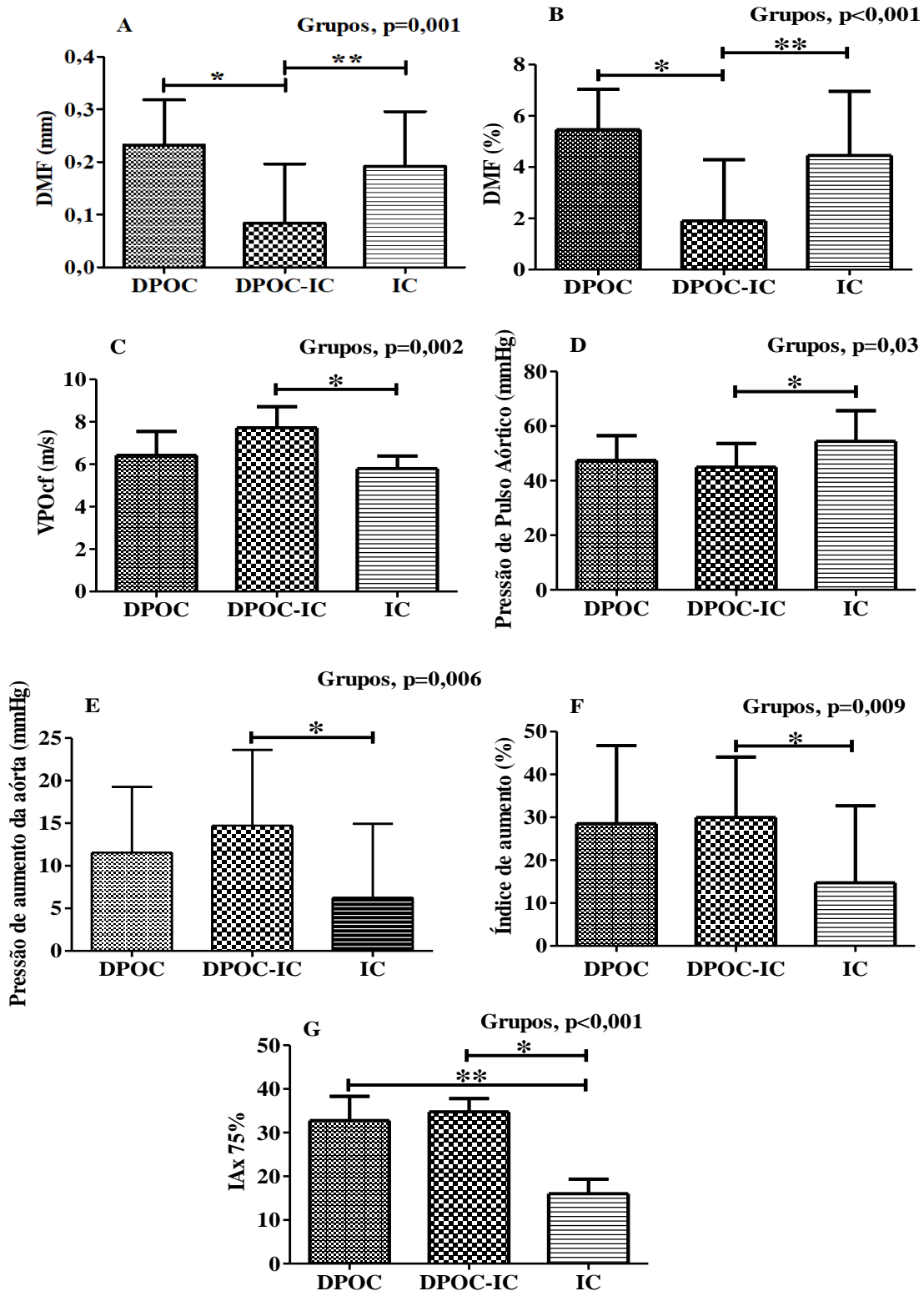
**Tabela 3:** Análise comparativa do *shear rate* e das variáveis hemodinâmicas entre os grupos DPOC, DPOC-IC e IC.

	DPOC (n=12)	DPOC-IC (n=21)	IC (n=21)	P valor
<b>Função endotelial</b>				
Diâmetro basal, mm	4,23 [3,77 – 4,69]	4,54 [4,23 – 4,85]	4,51 [4,10 – 4,92]	0,47
Hiperemia Reativa, mm	4,46 [3,96 – 4,96]	4,65 [4,34 – 4,96]	4,62 [4,24 – 5,01]	0,78
<i>Shear rate</i> RH, s	64,9 (43,8 – 79,5)	70,4 (54,3 – 95,3)	54,5 (36,4 – 76,5)	0,16
<b>Variáveis Hemodinâmicas</b>				
PAS aórtica, mmHg	119 [107 – 131]	121 [111 – 130]	112 [103 – 120]	0,30
PAD aórtica, mmHg	82 (76 – 91)	83 (74,5 – 91)	74,5 (70,5 – 84,5)	0,28
PAM, mmHg	97 (91 – 106)	102 (88,8 – 117)	90,5 (83 – 96,5)	0,15
FC aórtica, batimentos	83,6 [72,9 – 94,3]	85 [78,8 – 91,2]	79,5 [72,5 – 86,4]	0,46
TTP, s	48,5 [41,9 – 55,1]	46 [41,8 – 50,3]	52,8 [44,3 – 61,4]	0,33
FC, batimentos por min	79,4 [66,7 – 92,1]	82,6 [76,8 – 88,4]	74,9 [68,3 – 81,4]	0,21

Notas: Os dados são apresentados como média [intervalo de confiança de 95%] ou mediana (intervalo interquartil 25%–75%). ANOVA one-way (paramétricas) e Teste de Kruskal-Wallis (dados não paramétricos).mm: milímetro; PS: pressão sistólica; PD: pressão diastólica; PAM: pressão média da aorta; TTP: tempo de trânsito de pulso; FC: frequência cardíaca.

Na **figura 5**, as variáveis de função vascular investigadas são a DMF e a VOP. Notadamente, o grupo com coexistência (DPOC-IC) apresentou pior dilatação endotélio-dependente (DMF) e maiores valores de rigidez arterial (VOPcf e AIx75%). Um modelo ilustrativo com todas as avaliações cardiovasculares e a coexistência da IC na DPOC foi elaborada e é apresentado na **figura 6**.

**Figura 05.** Comparação dos componentes vasculares funcionais entre os três grupos avaliados (DPOC, DPOC-IC e IC). **A** comparação da função endotelial (absoluto); **B** comparação entre função endotelial (relativa); **C** comparação da VOPcf carotídeo-femoral; **D** comparação utilizando a PPa; **E** comparação pressão de aumento aórtico; **F** Comparação usando índice de aumento; **G** comparação usando índice de aumento normalizado para uma frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (Aix 75). Todas as comparações foram realizadas entre três grupos (DPOC, DPOC-IC e IC). \*O valor p é representado em cada figura.



## DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado em ambiente hospitalar incluindo pacientes com EDPOC e ICD, logo após a admissão. O foco principal foi comparar o perfil cardiovascular entre pacientes com DPOC-IC, DPOC e IC e os principais resultados demonstraram que a comorbidade IC na DPOC apresentou pior função vascular (representada pela DMF e VOPcf) e MAC avaliada pela VFC.

Até onde sabemos, nenhum estudo foi conduzido para investigar uma visão cardiovascular abrangente (função endotelial, rigidez arterial e MAC) no momento da exacerbação/descompensação com hospitalização, incluindo comparação da coexistência de DPOC-IC e formas isoladas da doença. Portanto, os resultados aqui apresentados contribuem para o conhecimento de que a condição de doença representada pela DPOC na presença de IC leva a piores comprometimentos da função vascular e das MAC em comparação com ambas as doenças individualmente.

O comprometimento da função vascular e das MAC individualmente em pacientes com DPOC e IC já é conhecido (Da Fonseca et al., 2019; Van Gestel; Steier, 2010). O presente estudo chama a atenção para os achados agudos, enfatizando que em pacientes onde existe a sobreposição, há maior comprometimento cardiovascular e potencial inferência de maior risco de morte e eventos cardiovasculares. Assim, a coexistência de comorbidades pode contribuir para um pior prognóstico e tem um importante papel no manejo hospitalar da exacerbação da DPOC, provavelmente refletindo no aumento dos custos dos cuidados de saúde.

Em um estudo destinado a avaliar a função endotelial, a rigidez arterial e a VFC em pacientes adultos com DCV hospitalizados devido à COVID-19, uma alta porcentagem de disfunção endotelial foi observada, com a insuficiência cardíaca sendo a DCV mais prevalente. Muitos pacientes com função endotelial preservada também apresentavam rigidez arterial, e o componente de IC da VFC foi correlacionado com disfunção endotelial (Araújo et al., 2023). Em nosso estudo, os pacientes com DPOC-IC apresentaram pior disfunção endotelial e rigidez arterial do que aqueles com DPOC ou IC isoladamente.

Uma DMF prejudicada reflete a incapacidade do endotélio de produzir e liberar substâncias reguladoras do tônus vascular e do fluxo sanguíneo e é frequentemente usado como indicador de risco cardiovascular (Mućka et al., 2022). Em nosso estudo, todos os grupos apresentaram redução relativa da DMF, DPOC: 0,23 (0,17 - 0,28); DPOC-IC: 0,08 (0,02 - 0,13);

e IC: 0,19 (0,13 - 0,24). Valores de DMF acima de 6,8% foram associados a maiores taxas de sobrevida em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica (Meyer et al., 2005). Em nossa amostra, a DMF média foi de 4,45%, indicando disfunção endotelial entre as pacientes. No entanto, aqueles com sobreposição das doenças, apresentaram pior DMF (média e IC 1,901 (0,71 - 3,09), respectivamente). Uma DMF <3,5% é considerada patológica, enquanto valores entre 3,5% e 6,5% são considerados comprometidos; as pacientes sobrepostas nesta amostra apresentam DMF patológica (Heiss et al., 2023).

Em uma revisão sistemática, os resultados apontaram para uma pior resposta na avaliação dependente do endotélio em pacientes com EDPOC (DMF: *Weighted Mean Difference* (WMD) -2,59, IC95% [-3,75, -1,42]) e dilatação independente (dilatação mediada por nitroglicerina: -3,13, IC95% [-5,18,-1,09]) em comparação com a recuperação (Theodorakopoulou et al., 2021). Esses achados reforçam o impacto negativo da exacerbação na vasodilatação dependente e independente do endotélio em relação à condição estável.

Em condições de hipoxemia, há aumento da inflamação sistêmica, estresse oxidativo, produção de células espumosas e hiper-regulação da adesão celular nas células endoteliais, que contribuem para a progressão da aterosclerose, doença arterial coronariana e disfunção endotelial (Morgan; Zakeri; Quint, 2018). Na DPOC estável, a hipóxia é um achado comum e, durante a EPOC, a diminuição da função pulmonar e as infecções pulmonares contribuem para o agravamento da hipóxia (Theodorakopoulou et al., 2021). Em nossos grupos, os pacientes com DPOC-IC e DPOC necessitaram de mais oxigênio e apresentaram pior saturação periférica de oxigênio ( $p=0,001$ ). Isso pode refletir a influência da hipoxemia nessa população sobre o desequilíbrio autonômico e vascular. Envelhecimento, índice de massa corporal, pressão arterial e tabagismo reduzem estão associados a redução na DMF e disfunção endotelial; entretanto, não se correlacionaram significativamente com a DMF (% e mm) nesta amostra.

As variáveis hemodinâmicas demonstraram que os indivíduos tinham valores normais de frequência cardíaca (média total de 78 bpm) e eram hipertensos. Dentre as variáveis hemodinâmicas centrais, foi avaliada a PPa, que se refere ao índice macroscópico de rigidez das grandes artérias e é influenciada pelo volume sistólico aplicação é parcialmente dependente das propriedades elásticas das artérias periféricas, pois há uma contribuição da onda refletida para o seu resultado (Roeder et al., 2020). Na presente amostra, a PPa média foi de 47,44 (DPOC), 44,95 (DPOC-IC) e 54,44 (IC), respectivamente. Nos pacientes com IC, os valores

médios de PPa foram de 45 mmHg. A PPa baixa está independentemente associada ao aumento da mortalidade quando comparada com a PPa > 59 mmHg. Neste estudo, apresentamos os valores de PPa e VOPcf, é importante ressaltar que a PPa indica maior valor agregado que o índice de rigidez arterial (VOPcf) para classificação do risco de doença cardiovascular incidente (Voors et al., 2005).

Outro estudo importante avaliado rigidez arterial e variáveis hemodinâmicas em indivíduos com DPOC, grupo controle e ex-tabagistas. Observou-se que indivíduos com DPOC estável apresentaram PPa elevada (média/DP:  $46 \pm 15$ ), valores semelhantes aos encontrados em nossa amostra durante a exacerbação da DPOC (média/IC: 47,44 (40,48 – 54,41)) (Vanfleteren et al., 2014). Medicação cardiovascular e terapia combinada de inalatórios, corticosteroides e b-agonistas de longa duração (corticosteroides inalatórios ou b-agonistas de longa duração) podem diminuir a rigidez arterial e a maioria dos indivíduos faz uso dessas medicações em nossa amostra (Duprez, 2010). Na análise de covariância (ANCOVA) para as principais variáveis cardiovasculares (DMF mm, VOPcf e atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático, representadas por SNP, SNS e índice de estresse VFC), não encontramos significância para o uso de betabloqueadores, corticosteroides e broncodilatadores como potenciais influenciadores nos desfechos vasculares.

O índice de aumento (AIx) é determinado subtraindo-se a primeira pressão de pico sistólica (P1) da segunda pressão de pico sistólica (P2) e, em seguida, dividindo-se essa diferença pela pressão de pulso aórtica (PPa). O resultado é então multiplicado por 100 para expressar AIx%. Em ambos os grupos, a AIx apresentou elevado: (média (IC)) DPOC: 28,52 (16,93 – 40,10); DPOC-IC: 30 (23,57 – 36,39) e IC 15 (6,53 – 22,90). Em pacientes com DPOC-IC, a AIx foi mais elevada em relação as doenças isoladas. Esse achado pode ser explicado pela influência de coexistência das doenças na rigidez arterial. Como comprometimento da função pulmonar, hipóxia, inflamação sistêmica e aumento do tônus simpático, ambos fatores da DPOC contribuindo para aumento do risco cardiovascular. Já na IC o avanço da idade, anormalidades cardiometabólicas e aumento ingestão de sódio, são fatores que contribuem para o aumento do risco cardiovascular associado a doença isolada (Marti et al., 2012). O aumento da rigidez arterial está associado ao DDVE e ICFEp (Kim et al., 2017).

Os valores de VOPcf foram relativamente menores em comparação com outros estudos (DPOC: média/IC 6,422 (5,297 - 7,547)), DPOC-AF (7,721 (6,73 - 8,71)) e IC (5,797 (5,20 - 6,38)). Em pacientes com DPOC estável, a VOPcf média foi significativamente maior ( $10,95 \pm$

3,74m/s) do que nos controles ( $7,32 \pm 1,88$ m/s). O valor de referência para VOPcf  $> 10$  m/s é considerada uma estimativa conservadora de alterações significativas da função aórtica em pacientes hipertensos de meia-idade (Williams et al., 2018).

Em geral, os pacientes da presente investigação apresentaram comprometimento da MAC e da função vascular. Além disso, aqueles com sobreposição das duas doenças apresentaram maior comprometimento dos componentes da MAC e da função vascular (Truccolo et al., 2013). O que ainda não sabemos é qual dessas alterações ocorreu primeiro. Adicionalmente para nossas análises os pacientes DPOC não diferiram dos pacientes com coexistência das doenças em todas as variáveis de interesse, o que destacamos como dificuldade real pelas inúmeras possibilidades e heterogeneidade de apresentação das doenças podendo coexistir maior gravidade da DPOC ou IC, IC isolada mais leve ou DPOC mais grave por exemplo. O que sabemos é que eles apresentam interações entre si, o que pode ser explicado por mecanismos que levam a essas alterações, como hipoxemia, aumento do estresse oxidativo, gravidade da doença, inflamação sistêmica, avanço da idade e tabagismo (Alqahtani et al., 2023; Mućka et al., 2022).

Quanto a VFC, esta é definida como flutuações nos intervalos RR e na frequência cardíaca instantânea entre batimentos cardíacos consecutivos, está diretamente ligada ao comportamento/função do nó sinusal. É considerado um importante biomarcador de saúde cardiovascular. Quanto maior a VFC, de uma maneira global indica-se a maior adaptação do sistema cardiovascular a alterações intrínsecas e extrínsecas, como exercício ou estresse, enquanto menor VFC indica maior risco/predisposição para mortalidade e morbidade cardiovascular (Shaffer; Ginsberg, 2017). Os índices de VFC estavam atenuados nos três grupos avaliados (DPOC, DPOC-IC e IC). Nossos resultados são consistentes com outro estudo que avaliou a VFC em pacientes com IC aguda descompensada, onde os índices no domínio do tempo estavam reduzidos (SDNN, SDANN e pNN50) (Liu; Wang; Wang, 2023). Curiosamente, a combinação dos índices de VFC foi capaz de predizer pior prognóstico cardiovascular nessa população (AUC: 0,901; sensibilidade 88,97; especificidade: 83,25 IC [0,832–0,970]  $p < 0,001$ ) (Liu; Wang; Wang, 2023). Na IC, há uma redução da VFC devido a um desequilíbrio prejudicial na MAC caracterizado por redução da modulação vagal e predomínio simpático. Embora a ICFer esteja geralmente associada à redução da VFC, a relação é menos clara e pode variar dependendo de vários fatores, incluindo a etiologia subjacente da insuficiência cardíaca e o estado clínico do paciente (Liu; Wang; Wang, 2023).

Neste estudo, pacientes com DPOC-IC demonstraram redução da atividade parassimpática (SNP), aumento da atividade simpática (SNS) e maior estresse autonômico em comparação aos grupos DPOC e IC isoladamente, com diferença significativa para o grupo IC. Já é descrito que pacientes com DPOC e IC isoladas apresentam desequilíbrio das MAC. Vários fatores são elucidados como principais contribuintes para disfunção de MAC em pacientes com DPOC. Durante os períodos de exacerbação, a hiper-reatividade brônquica exacerba a obstrução ao fluxo aéreo, piora os sintomas respiratórios, leva à retenção de dióxido de carbono e hipoxemia, estimulando quimiorreceptores do seio carotídeo e receptores de estiramento pulmonar, aumentando a atividade do sistema nervoso simpático (SNS) e reduzindo a atividade do sistema nervoso parassimpático (SNP) (Wang et al., 2016).

Devido às alterações estruturais que o coração sofre com a progressão da IC, o alargamento do átrio e do ventrículo direito, a hipertrofia e atrofia da parede ventricular e o edema intersticial podem levar a lesões necróticas. Essas lesões podem ser substituídas por tecido fibroso, levando à diminuição do número de receptores vagais e, portanto, ao aumento da atividade nervosa simpática. Isso reforça os achados prejudiciais das MAC nessa população estudada. A hipóxia-isquemia a longo prazo causada pela DPOC lesa diretamente as fibras nervosas vagais na parede atrioventricular, estimulando barorreceptores e quimiorreceptores, levando ao comprometimento da modulação parassimpática.

O maior uso de diuréticos no grupo IC sugere maior necessidade de controle de volume sanguíneo e congestão, comum em pacientes com IC congestiva. Por outro lado, a maior prevalência de broncodilatadores nas populações DPOC e DPOC-IC sugere a necessidade de controle da broncoconstrição, que é frequentemente encontrado devido às alterações patológicas do sistema respiratório causadas pela doença.

Em nossos grupos, observamos diferenças significativas entre DPOC com IC e DPOC-IC com IC, em relação ao biomarcador NT-proBNP. O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o NT-proBNP destacam-se como os biomarcadores predominantes aplicados na avaliação prognóstica de indivíduos com insuficiência cardíaca. Embora os valores no grupo EDPOC tenham sido elevados, essa condição é observada em pacientes estáveis com DPOC. Os níveis de BNP e NT-proBNP podem ser influenciados pela função renal, estresse oxidativo, inflamação sistêmica, o que pode explicar parcialmente essas alterações (Hendricks et al., 2022).

Valores de NT-proBNP médio dos grupos foram (DPOC: 238 pg/mL; DPOC-IC: 551 pg/mL; HF: 3730 pg/mL, a literatura descreve como ponto de corte para excluir diagnóstico de

IC 300 pg/mL. Valores de 400 pg/mL, o diagnóstico é provável. Para realizar o diagnóstico a IC para as faixas etárias <50 anos, 50-75 e >75 anos são, respectivamente, 450, 900 e 1800 pg/mL (Grupo de Especialistas em Biomarcadores, 2014). Confirmando os achados de disfunção cardíaca nos grupos DPOC-IC e IC com valores característicos para população com doença cardíaca. Valores de normalidade para o volume do átrio esquerdo estão entre 16-28 mL/m<sup>2</sup>. Indicando normalidade para o grupo DPOC (média 17,8mL/m<sup>2</sup>). Valores >40 mL/m<sup>2</sup> é considerado um átrio com aumento severo (pacientes IC média 50,3mL/m<sup>2</sup>). O volume do AE tem relação direta com a piora e é considerado um importante marcador de disfunção diastólica (Lang et al., 2005).

Patel et al, (2013), demonstraram que a EDPOC frequente resulta em aumento da rigidez arterial e níveis elevados de troponina e BNP, correlacionando esses distúrbios com a resposta inflamatória marcada pelo aumento de IL-6 e IL-8 durante a EDPOC (Patel et al., 2013; Van Der Vorm et al., 2020). Em uma coorte de pacientes sem cardiopatia, alterações no sistema nervoso autônomo foram observados sistemas correlacionados com alterações na função diastólica. Indivíduos com relação E/A <1 apresentam atenuação na VFC, especialmente naqueles que representam modulação parassimpática. Evidências mostraram que a ativação parassimpática diminui com o envelhecimento. A ativação parassimpática relacionada à idade deve estar estreita e amplamente envolvida na alteração da relação E/A mitral relacionada à idade (Antelmi et al., 2010). Portanto, mais pesquisas são necessárias sobre o papel de estudos não invasivos da função vascular como estratégias para reduzir esse risco nessa população.

Estudos da literatura mostram que a proteína C reativa (PCR) sérica está associada à mortalidade, morbidade, número de exacerbações e inversamente relacionada à função pulmonar na DPOC (Hawkins et al., 2009; Maio et al., 2020). Outros marcadores inflamatórios, como interleucina-6, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), quando aumentada, também estão relacionados à inflamação sistêmica em pacientes com DPOC (Patel et al., 2013). A PCR é uma substância produzida pelo fígado em resposta a processos inflamatórios no organismo e está envolvida na resposta do organismo a infecções e lesões teciduais. Na presença de inflamação no corpo, os níveis de PCR no sangue aumentam como parte da resposta do sistema imunológico. Curiosamente, a investigação em uma coorte de pacientes hipertensos revelou que a disfunção endotelial e níveis elevados de PCR estão associados ao desenvolvimento de IC aguda. Na presente amostra, os níveis de PCR estavam elevados, sem diferença entre os grupos. Por se tratar de uma amostra no momento da exacerbação (DPOC e DPOC-IC) ou descompensação clínica (IC), o aumento dos níveis de

PCR já era esperado, uma vez que as exacerbações ocorrem mais frequentemente devido a infecções bacterianas ou virais.

## **CONCLUSÃO**

Em conclusão, este estudo realizado durante a internação hospitalar dos pacientes com EDPOC coexistindo com IC, DPOC e ICD, revelou que na presença da comorbidade IC em pacientes com DPOC há pior comprometimento da função vascular e da modulação autonômica cardíaca em comparação com a forma isolada de IC e DPOC em condição de exacerbação/descompensação. Isso destaca a importância de considerar o impacto das comorbidades na saúde cardiovascular e os potenciais implicações para o prognóstico e os custos de saúde.

## REFERÊNCIAS

- AGUSTÍ, A. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. **The European Respiratory Journal**, v. 61, n. 4, p. 2300239, abr. 2023.
- ALQAHTANI, J. S. et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in COPD. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 10, p. 1070327, 2023.
- ANDERSON, T. J.; PHILLIPS, S. A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 57, n. 5, p. 497–509, 2015.
- ANTELMÍ, I. et al. Influence of parasympathetic modulation in doppler mitral inflow velocity in individuals without heart disease. **Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography**, v. 23, n. 7, p. 762–765, jul. 2010.
- ARAÚJO, C. R. DA S. et al. Endothelial function, arterial stiffness and heart rate variability of patients with cardiovascular diseases hospitalized due to COVID-19. **Heart & Lung: The Journal of Critical Care**, v. 58, p. 210–216, 2023.
- BALBIRSINGH, V. et al. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. **Thorax**, v. 77, n. 9, p. 1–5, 2022.
- BOZKURT, B. et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 23, n. 3, p. 352–380, 2021.
- BRASSINGTON, K. et al. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. **Clinical Science** (London, England: 1979), v. 133, n. 7, p. 885–904, 15 abr. 2019.
- CANEPA, M. et al. Diagnostic and Therapeutic Gaps in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **JACC: Heart Failure**, v. 7, n. 10, p. 823–833, 2019.
- CANEPA, M. et al. Prevalence and Prognostic Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Chronic Heart Failure: Data from the GISSI-HF Trial. **Cardiology** (Switzerland), v. 136, n. 2, p. 128–137, 2017.
- CASTELLO-SIMÕES, V. et al. Brain-heart autonomic axis across different clinical status and

severity of chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 185, p. 106511, 2021.

CATAI, A. M. et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, 26 fev. 2019.

CORRETTI, M. C. 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. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 2, p. 257–265, 16 jan. 2002.

CSOMA, B. et al. Dysregulation of the endothelial nitric oxide pathway is associated with airway inflammation in COPD. **Respiratory Research**, v. 20, n. 1, p. 156, 16 jul. 2019.

DA FONSECA, G. W. P. et al. Sympatho-Vagal Imbalance is Associated with Sarcopenia in Male Patients with Heart Failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 6, p. 739–746, jun. 2019.

DE JONG, M. J.; RANDALL, D. C. Heart rate variability analysis in the assessment of autonomic function in heart failure. **The Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 20, n. 3, p. 186–195; quiz 196–197, 2005.

DE MATTHAEIS, A. et al. Effects of hypercapnia on peripheral vascular reactivity in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Clinical Interventions in Aging**, v. 9, p. 871–878, 2014.

DÍEZ, J. M.; MORGAN, J. C.; GARCÍA, R. J. The association between COPD and heart failure risk: A review. **International Journal of COPD**, v. 8, p. 305–312, 2013.

DUPREZ, D. A. Is Vascular Stiffness a Target for Therapy? **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 24, n. 4, p. 305–310, 1 ago. 2010.

Grupo de Especialistas em Biomarcadores. Biomarkers in Cardiology – Part 1 – In Heart Failure and Specific Cardiomyopathies. **Arq Bras Cardiol**. v. 103, n. 6, p. 451–9, dez. 2014.

LANG RM., et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber

Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 18, n. 12, p. 1440-63. 2005

GUPTA, N. K. et al. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. **Lung India: Official Organ of Indian Chest Society**, v. 28, n. 2, p. 105–109, abr. 2011.

HALLMARK, R. et al. The Effect of Exercise Intensity on Endothelial Function in Physically Inactive Lean and Obese Adults. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, p. e85450, 20 jan. 2014.

HAWKINS, N. M. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. **European Journal of Heart Failure**, v. 11, n. 2, p. 130–139, fev. 2009.

HEISS, C. et al. Flow-mediated dilation reference values for evaluation of endothelial function and cardiovascular health. **Cardiovascular Research**, v. 119, n. 1, p. 283–293, 17 mar. 2023.

HENDRICKS, S. et al. Higher BNP/NT-pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a meta-analysis. **ESC heart failure**, v. 9, n. 5, p. 3198–3209, out. 2022.

KABBACH, E. Z. et al. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it? **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 12, p. 2221–2230, 2017.

KABBACH, E. Z. et al. Association of exercise capacity and endothelial function in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021.

KIM, H.-L. et al. Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender and age. **Medicine**, v. 96, n. 1, p. e5783, 10 jan. 2017.

KUNISAKI, K. M. et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 198, n. 1, p. 51–57, 1 jul. 2018.

LALA, R. I. et al. Galectina-3: Ligação entre Rigidez Miocárdica e Arterial em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, p. 121–

129, 12 jan. 2016.

LIU, H.; WANG, X.; WANG, X. The correlation between heart rate variability index and vulnerability prognosis in patients with acute decompensated heart failure. **PeerJ**, v. 11, p. e16377, 2023.

MAIO, R. et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein predict the incidence of heart failure in hypertensive patients. **ESC Heart Failure**, v. 8, n. 1, p. 399–407, 25 nov. 2020.

MALTA, M. et al. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. **Revista De Saude Publica**, v. 44, n. 3, p. 559–565, jun. 2010.

MARTI, C. N. et al. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 16, p. 1455–1469, 16 out. 2012.

MEYER, B. et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, n. 6, p. 1011–1018, 20 set. 2005.

MORGAN, A. D.; ZAKERI, R.; QUINT, J. K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 12, p. 1753465817750524, 2018.

MOTTRAM, P. M. et al. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 91, n. 12, p. 1551–1556, dez. 2005.

MUĆKA, S. et al. Endothelial Function Assessment by Flow-Mediated Dilation Method: A Valuable Tool in the Evaluation of the Cardiovascular System. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 18, p. 11242, 7 set. 2022.

**OpenEpi Menu**. Disponível em: <[https://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)>. Acesso em: 15 abr. 2024.

PATEL, A. R. C. et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, n. 9, p. 1091–1099, 1 nov. 2013.

PAVORD, I. D. et al. Exacerbations of COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 11 Spec Iss, n. Spec Iss, p. 21–30, 2016.

ROEDER, M. et al. Arterial Stiffness Increases Over Time in Relation to Lung Diffusion

Capacity: A Longitudinal Observation Study in COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 15, p. 177–187, 23 jan. 2020.

SAPEY, E. et al. Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present. **Thorax**, v. 74, n. 9, p. 898–905, set. 2019.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**, v. 5, 28 set. 2017.

TAVARES, A. C.; BOCCHI, E. A.; GUIMARÃES, G. V. Detailing Peripheral Arterial Tonometry in Heart Failure. An Endothelial Function Evaluation. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 2017.

THEODORAKOPOULOU, M. P. et al. Endothelial Dysfunction during Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **COPD**, v. 18, n. 2, p. 246–253, abr. 2021.

THIJSEN, D. H. J. et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. **European Heart Journal**, v. 40, n. 30, p. 2534–2547, 7 ago. 2019.

TOWNSEND, R. R. et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 66, n. 3, p. 698–722, set. 2015.

TRUCCOLO, A. B. et al. Association between endothelial function and autonomic modulation in patients with Chagas disease. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 100, n. 2, p. 135–140, fev. 2013.

VAN DER VORM, L. N. et al. Acute exacerbations of COPD are associated with a prothrombotic state through platelet-monocyte complexes, endothelial activation and increased thrombin generation. **Respiratory Medicine**, v. 171, p. 106094, set. 2020.

VAN GESTEL, A. J. R.; STEIER, J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Journal of Thoracic Disease**, v. 2, n. 4, p. 215–222, dez. 2010.

VANFLETEREN, L. E. G. W. et al. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. **The European**

**Respiratory Journal**, v. 43, n. 5, p. 1306–1315, maio 2014.

VOORS, A. A. et al. Low pulse pressure is independently related to elevated natriuretic peptides and increased mortality in advanced chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 26, n. 17, p. 1759–1764, set. 2005.

WANG, X. et al. Cardiac autonomic function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with and without ventricular tachycardia. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 16, p. 124, 20 ago. 2016.

WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**, v. 39, n. 33, p. 3021–3104, 1 set. 2018.

ZIEMAN, S. J.; MELENOVSKY, V.; KASS, D. A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 25, n. 5, p. 932–943, maio 2005.

## **ESTUDO II: Ventilação não invasiva melhora agudamente a função vascular periférica de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.**

Nathany Souza Schafausser<sup>1</sup>, Luciana Maria Malosá Sampaio <sup>2</sup>, Alessandro Domingues Heubel<sup>3</sup>, Erika Zavaglia Kabbach<sup>3</sup>, Débora Mayumi de Oliveira Kawakami<sup>1</sup>, Adriano Petrolini Mateus<sup>1</sup>, Bruna Maciel Melo<sup>1</sup>, Audrey Borghi-Silva<sup>1</sup>, Renata Gonçalves Mendes<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brasil.

<sup>3</sup>Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

Palavras-chave: função vascular periférica, ventilação não invasiva, insuficiência cardíaca, hospitalização.

Submetido no periódico Heart & Lung. (Fator de impacto: 2.9, Qualis: A3). (ANEXO V).

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica crônica e complexa caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue de forma suficiente para atender às demandas metabólicas do organismo (Bozkurt et al., 2021; Heidenreich et al., 2022). A IC afeta pelo menos 26 milhões de pessoas em todo o mundo (Heidenreich et al., 2022) e estão demonstrados que o número de pacientes com IC terá aumentado 2,3 vezes mais até o ano de 2040 e triplicado até o ano de 2060 devido ao envelhecimento populacional e ao aumento do número de idosos com idade  $\geq 70$  anos (Danielsen et al., 2017). Notadamente, a alta prevalência de IC em todo o mundo é responsável pelo aumento dos gastos em saúde em doenças cardiovasculares (Savarese; Lund, 2017).

Pacientes com IC, cursam com períodos de descompensação (ICD), apresentam piora súbita dos sintomas/sinais como dispneia, tosse seca, retenção hídrica, congestão pulmonar, edema periférico, diminuição da perfusão-ventilação pulmonar e hospitalização (Adams et al., 2005). Independentemente do precipitante subjacente, a ICD é considerada um tempo de sobrecarga cardíaca com maior inflamação (Heidenreich et al., 2022), e o estado de disfunção endotelial contribuindo para riscos adicionais (Arrigo et al., 2017; Meyer et al., 2005). É importante ressaltar que a inflamação desempenha um papel fundamental no aparecimento e progressão da IC, com uma forte conexão com a saúde endotelial (Perticone et al., 2019).

Em termos de disfunção endotelial, o método de dilatação mediada por fluxo (DMF) é capaz de demonstrar uma biodisponibilidade reduzida e insalubre do óxido nítrico (ON), um achado comum em pacientes com IC (Giannitsi et al., 2019). Curiosamente, uma redução da DMF tem sido associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares na IC (Takishima et al., 2012). Além disso, durante a ICD, a condição de aumento nos mediadores inflamatórios e do estresse oxidativo favorece a vasoconstrição e a rigidez vascular, resultando em maior carga de trabalho sobre os ventrículos. Isquemia subendocárdica, remodelamento ventricular e diminuição da perfusão renal, contribuindo para a retenção de líquidos (Giannitsi et al., 2019; Shantsila et al., 2012) são consequências negativas da ICD.

No manejo da ICD, a ventilação não invasiva (NIV) é fortemente recomendada para pacientes com insuficiência respiratória devido a edema pulmonar cardiogênico (Rochweg et al., 2017). Portanto, no contexto das ICD, a piora da disfunção endotelial, associado à retenção de líquidos, shunt pulmonar, hipoxemia e congestão pulmonar, sugere um racional clínico e teórico para investigar se existe efeito da VNI sobre a função vascular.

A VNI provou ser uma estratégia eficaz aumentar a ventilação e oxigenação alveolar, diminuir a congestão pulmonar e o trabalho respiratório, com efeito adicional sobre o sistema nervoso autônomo (SNA), o retorno venoso, a pré-carga cardíaca (Masip, 2019; Reis et al., 2010). Curiosamente, em uma poderosa análise agrupada, a VNI também foi associada à melhora da FEVE (34% a 39%) e à redução dos níveis séricos de BPN (455 pg/ml para 268 pg/ml) (Cheng et al., 2016).

Em estudo anterior, a VNI foi aplicada na EDPOC, resultando em melhora da FEVE de 42% para 48%, bem como da função endotelial (Tiglea, 2013). Em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica e DPOC, a VNI melhorou agudamente a função endotelial, a glicose sérica e a lactatemia (Lai et al., 2020). Em pacientes hospitalizados com EDPOC, o sobrepeso e a gravidade da DPOC foram fatores associados a uma característica importante para a magnitude da resposta vascular periférica à VNI (Heubel et al., 2021). Além disso, foi demonstrado que a VNI associada ao exercício de alta intensidade melhora as respostas vasodilatadoras e reduz a dessaturação em pacientes com DPOC e IC (Goulart et al., 2020).

Diante desse contexto, tem sido demonstrado um papel importante na estabilização e compensação clínica da doença e, com efeito consistente sobre a função cardíaca, distribuição vascular regional, gradiente de pressão transmural e pós-carga VE. Entretanto, os efeitos agudos da VNI sobre a função endotelial em pacientes com ICD ainda não foram investigados. Esse conhecimento é importante para entender se o uso da VNI pode modular a função endotelial, que tem o potencial de influenciar o risco cardiovascular. Assim, o objetivo deste estudo é investigar o efeito agudo da VNI sobre a função endotelial em pacientes com ICD. A hipótese é que a VNI altere agudamente a função vascular em pacientes com ICD.

## **MÉTODOS**

*Declaração ética:* Os participantes foram informados sobre os objetivos do estudo e procedimentos a serem realizados. Os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do [CAE: 46431415.0.0000.5504 e CAE: 46431415.0.3002.8148] (ANEXO II e III) e conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinque. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO V).

*Desenho do estudo e participantes:* Trata-se de um estudo quase-experimental incluindo pacientes com diagnóstico de ICD, realizado de abril de 2019 a novembro de 2023 (houve uma pausa devido à pandemia global de SARS-CoV-2) no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

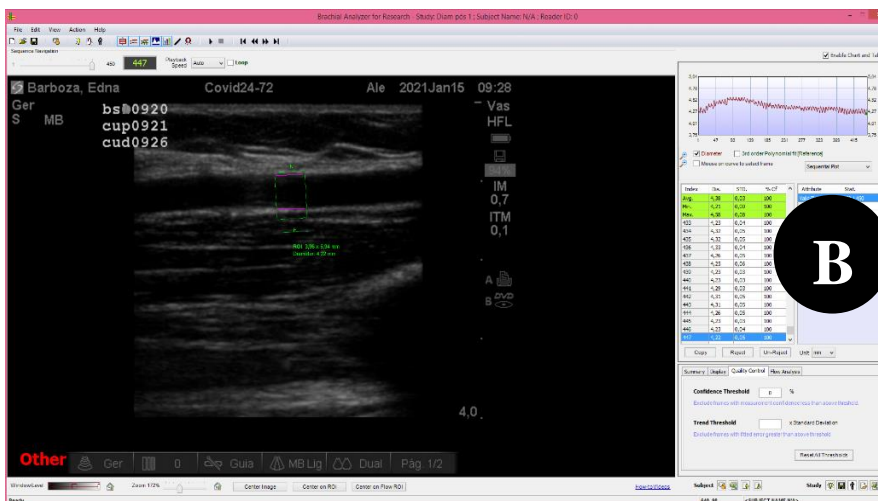
(EBSERH) e na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. Os participantes admitidos no pronto-socorro com diagnóstico clínico de ICD foram triados e os internados foram incluídos e avaliados em enfermaria dentro de 24 a 48 horas após a hospitalização. Os critérios de inclusão foram pacientes entre 40 e 80 anos, escala de coma de Glasgow >12, ICD como motivo de internação, definida como piora dos sintomas clínicos (tosse, dispneia, edema periférico) e hospitalização.

Os critérios de exclusão foram pacientes acima de 80 anos, condições neurológicas que limitassem a participação no protocolo, algum lugar sem indicação de uso e/ou intolerância à VNI, todos os tipos de câncer, síndrome coronariana aguda, instabilidade hemodinâmica grave (pressão arterial sistólica <90 mm Hg), emergências hipertensivas (pressão arterial >180/120 mm Hg), história de angina instável ou infarto do miocárdio nos últimos 6 meses, arritmias malignas (taquicardia ventricular, fibrilação ventricular), marcapassos cardíacos, desfibrilador implantável, pneumotórax, intubação e uso de catecolaminas, nitratos ou morfina, pacientes em cuidados paliativos, falta de vontade ou incapacidade de consentir com o estudo.

*Avaliação demográfica, clínica e laboratorial:* Foram registradas características demográficas, comorbidades, tabagismo, peso e altura corporal, causa da IC e sinais vitais em repouso. Todas as medicações utilizadas pelos pacientes no dia da avaliação foram obtidas do prontuário eletrônico. Durante as avaliações, não foram administradas medicações. Os dados laboratoriais foram obtidos antes da avaliação e incluíram os seguintes exames: hemograma completo (extraídos dados de hemoglobina, leucócitos, eosinófilos e contagem de plaquetas), proteína C reativa, Pro-peptídeo natriurético cerebral N-terminal (proBNP-NT). Imediatamente antes e após a aplicação da VNI, a função endotelial e os gases arteriais (GA) foram coletados. Os GA avaliados foram: pH, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) e oxigênio (PaO<sub>2</sub>), saturação arterial de oxigênio (SaO<sub>2</sub>), *base excess* e bicarbonato (HCO<sub>3</sub>). O uso de oxigênio (O<sub>2</sub>) por aqueles que o faziam não foi interrompido durante as avaliações.

*Protocolo de ventilação não invasiva (VNI):* A VNI foi aplicada utilizando o aparelho de dois níveis de pressão (Bilevel) (VPAP Auto 25 (ResMed, EUA). A pressão positiva inspiratória nas vias aéreas (IPAP) e a pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP) foram ajustadas entre 8 a 12 cmH<sub>2</sub>O e 5 a 7 cmH<sub>2</sub>O (MASIP, 2019), respectivamente, de acordo com o conforto referido pelo paciente. Durante o protocolo de VNI, os pacientes permaneceram em repouso, em decúbito dorsal, com cabeceira elevada entre 30 e 45°.

**Figura 1.** Representado em A) Registro do momento da avaliação da função endotelial; B) Software utilizado para análise dos registros DMF.



*Função endotelial:* A função endotelial foi avaliada pelo método não invasivo de dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria braquial, imediatamente antes e após o protocolo de VNI. Para o registro das imagens foi realizada a ultrassonografia da artéria braquial, com aparelho M-Turbo (Sonosite, Bothell, WA, EUA), segundo técnicas, posicionamento do paciente e do avaliador previamente estabelecidas (Anderson; Phillips, 2015). As medidas foram realizadas com o paciente em decúbito dorsal, com o braço abduzido aproximadamente 80° do corpo e o antebraço em orientação supinada. O probe do ultrassom, (10MHz), foi posicionada com ângulo de insonação de 60° em um plano longitudinal aproximadamente 1–3cm proximal à fossa antecubital. Esse posicionamento permitiu a visualização e registro das

interfaces lúmen-íntima anterior e posterior, para a mensuração do diâmetro arterial e do fluxo sanguíneo basais pelo Doppler. As imagens de vídeo foram capturadas antes e, imediatamente após a desinsuflação do manguito, o diâmetro arterial foi avaliado continuamente por um período de 3 minutos durante a fase de hiperemia reativa (HR). Todas as imagens de vídeo foram gravadas digitalmente e analisadas no *software* (*Brachial Analyzer for Research, Medical Imaging Applications*, Iowa City, IA, EUA). A DMF foi determinada em valor absoluto (DMF<sub>mm</sub>) e relativo (%) pela fórmula:  $DMF \% = ([\text{diâmetro do pico} - \text{diâmetro basal}] / \text{diâmetro basal}) \times 100$  (Thijssen et al., 2019). Um valor de corte para DMF relativo de 1,79% foi utilizado para diferenciar os não respondedores ( $\Delta DMF < 1,79\%$ ) dos respondedores ( $\Delta DMF > 1,79\%$ ) à utilização da VNI, considerando as evidências prévias desse ponto de corte afetando diretamente a mortalidade e os eventos cardiovasculares na IC (Katz et al., 2005).

*Ecodoppler cardiograma:* O ecocardiograma transtorácico foi realizado por um ecocardiografista especialista 30 dias após a internação. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi determinada por ecocardiografia bidimensional pelo método biplano de Simpson utilizando um sistema iE33 (Philips, Andover, MA, EUA) com transdutor de matriz de 2–5 MHz e software de imagem com Doppler tecidual de acordo com a Sociedade Americana de Ecocardiografia (Mitchell et al., 2019). Os parâmetros FEVE, DDVE e diâmetro sistólico final do VE (DSVE) foram registrados.

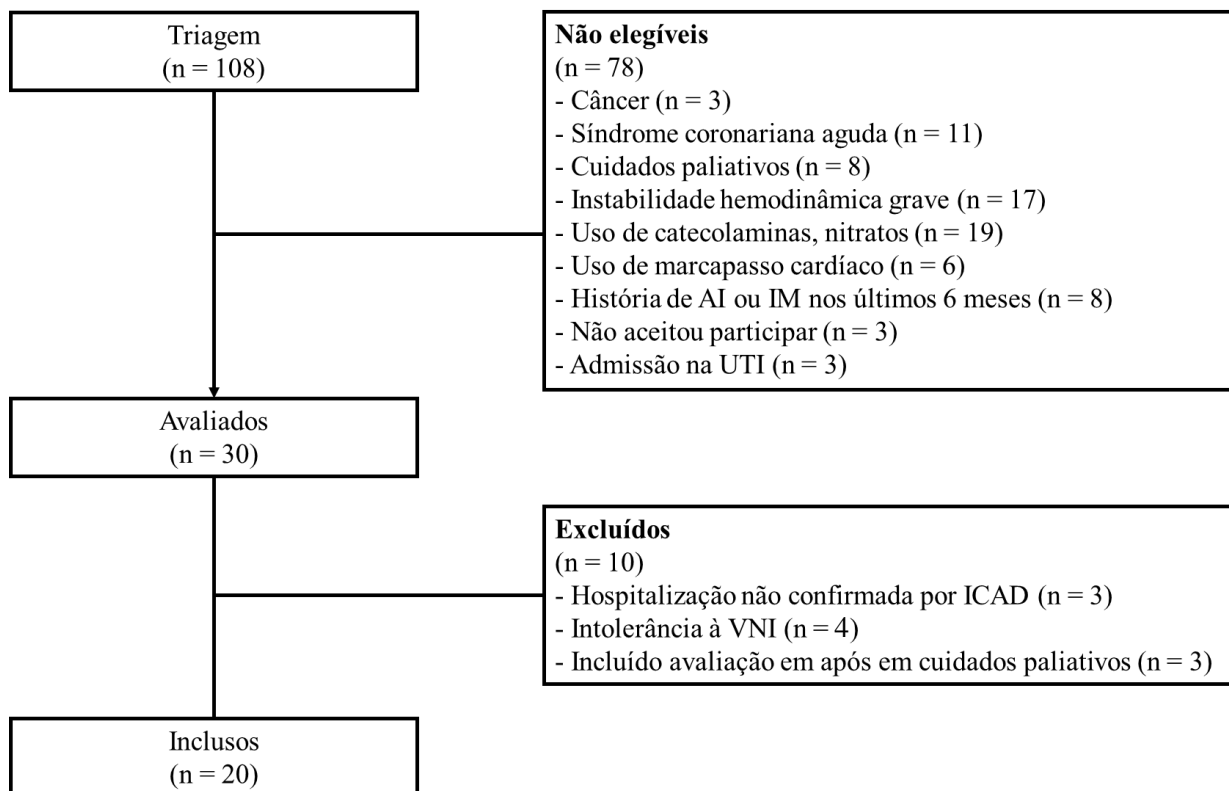
### **Análise estatística**

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados e o teste de Levene para confirmar a homogeneidade das variâncias. As variáveis contínuas foram expressas como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil 25-75%). Para as variáveis categóricas foram expressas em valor absoluto e porcentagem. Para a análise primária, comparando as mudanças nos níveis DMF (em mm e %) intragrupo antes e após a VNI, foi utilizado o teste t pareado. Para a segunda comparação entre os subgrupos de acordo com a resposta da VNI (não respondedores vs. respondedores), foi utilizado o teste U de Mann-Whitney (não normal) e o Test-T não pareado (normal). A análise de correlação de Pearson foi realizada para investigar a associação das características clínicas com a resposta endotelial a aplicação da VNI ( $\Delta DMF = \text{pós-préVNI}$ ). Todas as análises e figuras foram realizadas no programa GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, Califórnia, EUA), e a significância estatística foi estabelecida em  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Durante o estudo, 108 pacientes foram considerados elegíveis e, 88 foram excluídos (**Figura 2**), e 20 incluídos na análise final. Os pacientes foram avaliados entre 24 e 48 horas de internação por ICD.

**Figura 2.** Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo. UTI: unidade de terapia intensiva; ICAD: insuficiência cardíaca aguda descompensada; VNI: ventilação não invasiva.



Os dados clínicos e demográficos estão apresentados na **Tabela 1**, grupo total composto por vinte pacientes e subgrupos com dez pacientes cada, divididos de acordo com as respostas endoteliais à VNI em  $\Delta DMF < 1,79\%$  ou  $\Delta DMF > 1,79\%$ . A média do IMC foi classificada como sobrepeso. Todos os pacientes apresentaram níveis aumentados de NT-proBNP. Sete pacientes apresentavam ICFEp ( $>40\%$ ), enquanto treze tinham ICFEr ( $<40\%$ ). O bicarbonato e o excesso de bases apresentaram correlação positiva moderada com  $\Delta DMF$  (%) ( $p=0,04$ ). Não houve correlações significativas entre  $\Delta DMF$  e idade, IMC, FEVE, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio e fluxo de oxigênio ( $p>0,05$ ).

**Tabela 1.** Dados clínicos e demográficos no total e comparação entre subgrupos.

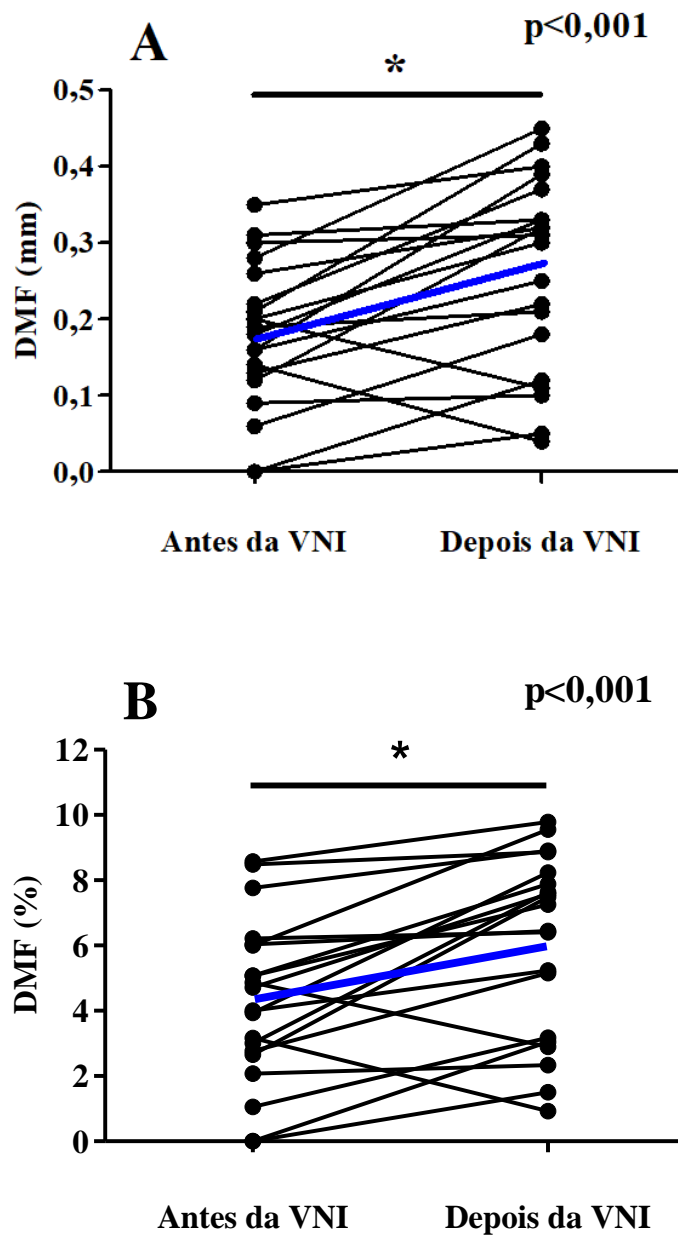
	ICD (n=20)	Não respondedores (DMF<1,79%) (n=10)	Respondedores (DMF>1,79%) (n=10)	Valor p
<b>Características gerais</b>				
Idade, anos	65 (13)	67±12	63±13	0,43
Masculino, n (%)	11 (55)	4(40)	7(70)	1,00
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,3 (7,9)	29,5±6,5	29,1±9,4	0,91
Ex-fumantes/fumantes passivos, n (%)	5 (25) / 7 (35)	7(70)	5(50)	0,16
Hipertensão, n (%)	13 (65)	7(70)	6(60)	0,50
Diabetes tipo 2, n (%)	11 (55)	6(60)	5(50)	0,52
PA sistólica, mmHg	120 (22)	115±17	125±25	0,34
PA diastólica, mmHg	75 (13)	72±12	77±14	0,50
Frequência respiratória, bpm	20 (4)	19±5	20±4	0,62
SpO <sub>2</sub> , %	94 (2)	94±2	94±2	0,85
Oxigenoterapia, n (%)	8 (40)	5(50)	3(30)	1,00
Fluxo de oxigênio, L/min	0 (0-2)	1±1,5	1±1,5	0,60
<b>Função cardíaca</b>				
FEVE SIMPSON, %	28 (24-55)	36,6±22,96	38,45±14,45	0,25
Diâmetro diastólico final do VE, mm	56 (9)	58,4±8,54	53,25±9,28	0,23
Diâmetro sistólico final do VE, mm	45 (13)	47,1±14,42	43,85±11,97	0,63
<b>Medicamentos</b>				
β-bloqueador, n (%)	10 (50)	4(40)	6(60)	0,57
ECA/BRA, n (%)	7 (35)/7 (35)	4(40)	3(30)	0,50
Diuréticos, n (%)	11 (55)	6(60)	7(70)	0,50
Antibióticos, n (%)	1 (5)	1(10)	0(0)	0,86
<b>Exames laboratoriais</b>				
Hemoglobina, g/dL	12,54 (2,01)	12.24±1,58	12,81±2,39	0,55
Leucócitos, mm <sup>3</sup>	8,29 (3,42)	8,13±3,37	8,41±3,64	0,86
Eosinófilos, mm <sup>3</sup>	161 (82,1)	222±74,8*	101±24	<b>0,002</b>
Plaquetas, mm <sup>3</sup>	2,06 (5,9)	2,23±4,97	1,90±6,4	0,24
Proteína C reativa, mg/dL	1,81 (1,13-5,31)	7,7±10,17*	1,94±2,13	<b>0,02</b>
ProBNP N-terminal, pg/ml	2208 (805-5550)	3651,55±4515	6398,54±8294	0,96

Os dados foram expressos como média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil 25-75%), frequência absoluta (%). Para comparação entre os grupos foram utilizados o Teste-t e o teste Exato de Fisher. IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; mmHg: milímetros de mercúrio; bpm: batimento por minuto; bpm: respirações por minuto; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio; L/min: litros por minuto; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BRA: Bloqueadores dos receptores de angiotensina; ECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina. BNP: peptídeo natriurético tipo B.

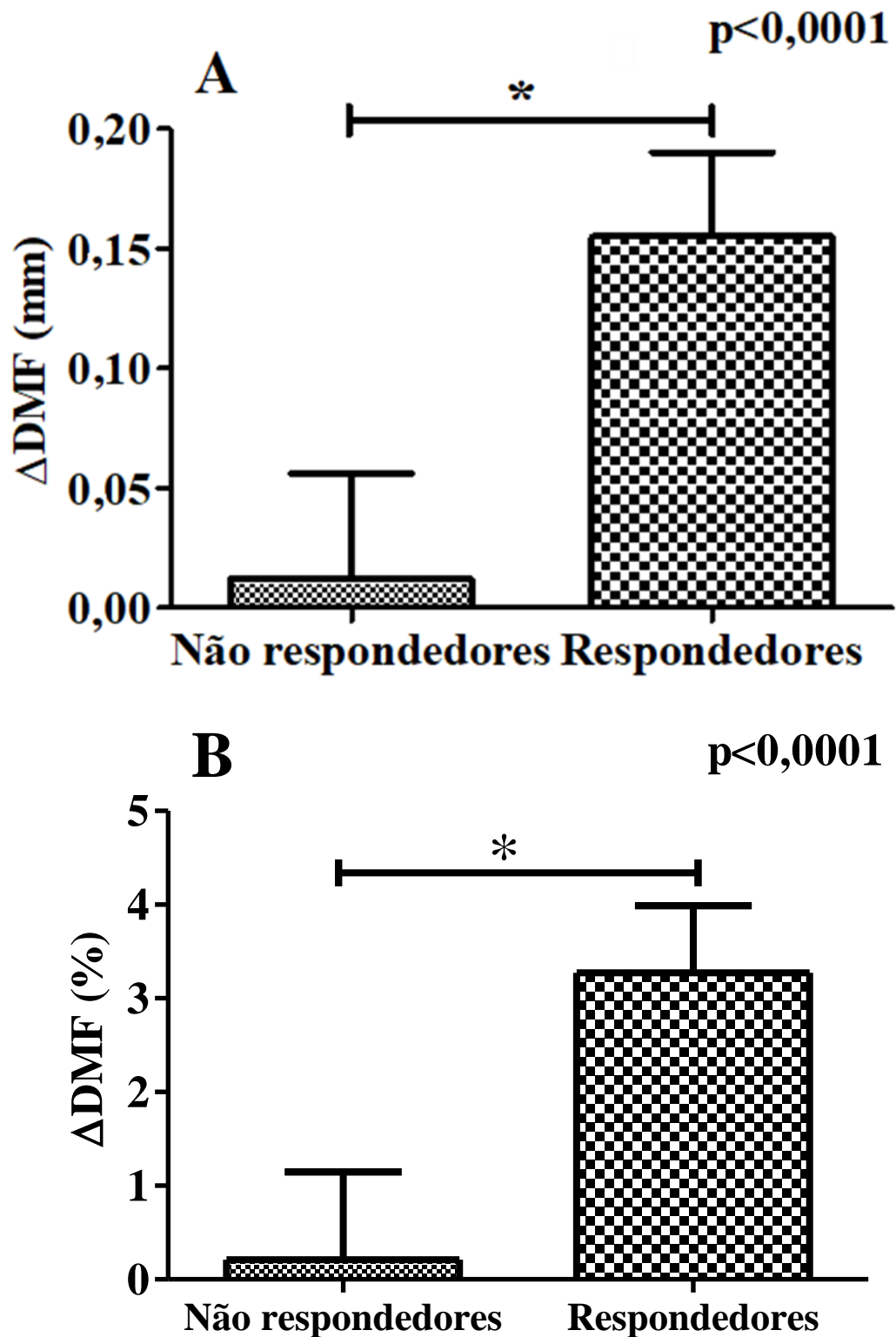
**Figura 3** demonstra uma melhora da DMF após a intervenção na VNI, porém foi constatado um padrão heterogêneo e individualizado, no qual duas pacientes apresentaram resposta vasoconstritora e dez pacientes foram consideradas não respondedoras de acordo com o ponto de corte. **A Figura 4** ilustra a variância nos valores de DMF entre não respondedores e

respondedores à VNI, mostrando, como esperado, a maior média de resposta da DMF aos indivíduos. O ponto de corte de escolha para considerar pacientes por não respondedores e respondedores foi DMF menor que 1,79%, descrito previamente na literatura e associado à ocorrência de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com IC.

**Figura. 3.** Resposta da dilatação mediada por fluxo (DMF) à VNI em pacientes com ICD. Na figura **A** está representando a resposta de variância DMF em absoluto, em **B** representa a variância DMF em relativa, tanto antes quanto depois de aplicar VNI. A média no grupo antes e depois é representada pela linha azul. \*Efeito VNI,  $p < 0,001$ . Teste t pareado.

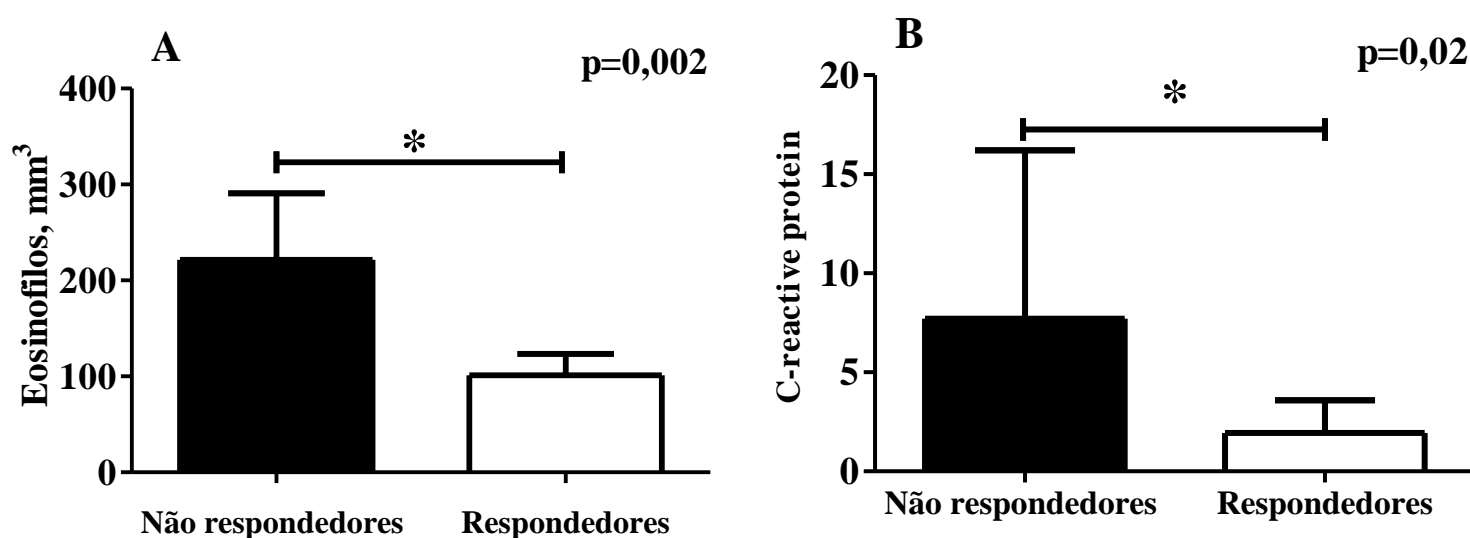


**Figura 4.** Representação da variância delta ( $\Delta$ ) na DMF em subgrupos classificados como não respondedores ( $\Delta\text{DMF}<1,79$ ) e respondedores ( $\Delta\text{DMF}>1,79$ ). A média (IC95%) dos subgrupos foi (0,21 (-0,72 – 1,14) absoluta (A); DMF, 3,27 (2,55 – 3,99) relativa à DMF (B), respectivamente. \*Teste *t* de Student.



Além disso, a **Figura 5** destaca uma diferença significativa nos marcadores inflamatórios, eosinófilos e proteína C reativa, entre os subgrupos de não respondedores e respondedores à VNI ( $p=0,002$ ;  $p=0,02$ ), respectivamente. Esses achados sugerem uma relação entre as respostas da DMF e marcadores inflamatórios, pelo tratamento agudo com VNI em pacientes com ICD, fornecendo informações valiosas para futuras pesquisas e prática clínica.

**Figura 5.** Comparação entre os subgrupos não respondedores e respondedores à VNI quanto ao marcador inflamatório eosinófilos ( $p=0,002$ ) em A e proteína C reativa ( $p=0,02$ ) em B. \*Teste *t de Student* para Eosinófilos e teste de *Mann Whitney* para PCR.



Duração da intervenção VNI, os valores de IPAP e EPAP foram semelhantes, como mostrado abaixo na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Parâmetros ventilatórios não invasivos e gasometria arterial.

	ICD (n=20)	Não respondedores (n=10)	Respondedores (n=10)	Valor p
<b>Parâmetros não invasivos</b>				
IPAP, cmH <sub>2</sub> O	10±2	10±2	9±2	0,16
EPAP, cmH <sub>2</sub> O	6±1	6±1	6±1	0,26
Duração, minutos	33±5	32±5	33±5	0,69
<b>Gasometria arterial</b>				
pH	0,00±0,03	0,00±0,03	-0,01±0,03	0,19
PaO <sub>2</sub> , mmHg	1,58±9,36	3,81±10,2	-1,03±8,43	0,37
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	1,61±3,61	-0,11±2,59	3,63±3,76	<b>0,05</b>
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mmol/L	0,78±1,46	0,20±1,38	1,47±1,34	0,13
BE, mEq/L	0,40±1,13	0,17±1,15	0,68±1,14	0,43
SaO <sub>2</sub> , %	0,92±2,65	1,14±2,94	0,66±2,52	0,76

Os dados foram expressos como média ± desvio padrão e mediana (intervalo interquartil (25% -75%). Para comparação entre os parâmetros respiratórios foi utilizado o Teste T de Student. IPAP: pressão positiva inspiratória nas vias aéreas; EPAP: pressão positiva expiratória nas vias aéreas. pH: potencial de hidrogênio; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão parcial de dióxido de carbono; Bicarbonato de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>; BE excesso de base; SaO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio.

Os resultados da análise da gasometria arterial e das medidas vasculares na mamografia antes e após a VNI em uma amostra total estão presentes na **Tabela 3**. Os dados mostram que não houve alterações significativas na gasometria arterial, sendo o fluxo basal (cm/s) diferente antes e após a VNI. A diminuição do fluxo basal ( $p=0,05$ ) sugere um potencial impacto na função vascular que merece maiores investigações. No entanto, houve tendência de melhora nos níveis de  $\text{HCO}_3$  após VNI ( $p=0,07$ ). Onze pacientes apresentaram alcalose respiratória na gasometria arterial antes da VNI, porém apenas três apresentaram valores reduzidos de  $\text{PaCO}_2$  após a VNI. Notadamente, houve um aumento significativo da DMF após a VNI, tanto em termos de medida absoluta (mm) quanto relativa (%), indicando uma melhora na função endotelial após a intervenção.

**Tabela 3:** Gasometria arterial e medidas vasculares antes e após a VNI aplicam-se na amostra total.

<b>Gasometria arterial</b>	<b>ICD (n=20)</b>			
	<b>Antes VNI</b>	<b>Após VNI</b>	<b>Valor p</b>	<b><math>\Delta</math> VNI</b>
pH	7,47 $\pm$ 0,04	7,47 $\pm$ 0,03	0,52	0,00 $\pm$ 0,03
PaO <sub>2</sub> , mmHg	71,32 $\pm$ 12,36	69,80 $\pm$ 7,75	0,55	1,58 $\pm$ 9,36
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	37,0 $\pm$ 3,23	38,84 $\pm$ 6,38	0,13	1,61 $\pm$ 3,61
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mmol/L	26,71 $\pm$ 4,07	27,91 $\pm$ 4,31	0,07	0,78 $\pm$ 1,46
BE, mEq/L	3,31 $\pm$ 3,88	4,08 $\pm$ 3,88	0,21	0,40 $\pm$ 1,13
SaO <sub>2</sub> , %	93,91 $\pm$ 3,07	94,25 $\pm$ 1,60	0,23	0,92 $\pm$ -2,65
<b>Medidas vasculares</b>				
Diâmetro basal, mm	4,37 $\pm$ 0,68	4,33 $\pm$ 0,67	0,71	-0,04 $\pm$ -0,01
Fluxo basal, cm/s	15,6 $\pm$ 5,11	14,5 $\pm$ 5,12	<b>0,05</b>	-1,1 $\pm$ 0,01
Fluxo hiperemia reativa, cm/s	33,1 $\pm$ 15,5	32,4 $\pm$ 15,3	0,79	-0,07 $\pm$ -0,02
DMF, mm	0,17 $\pm$ 0,09	0,26 $\pm$ 0,12	<b>&lt;0,001</b>	0,08 $\pm$ 0,09
DMF, %	4,27 $\pm$ 2,51	6,01 $\pm$ 2,80	<b>&lt;0,001</b>	1,74 $\pm$ 1,94

Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Para comparação entre antes e após a VNI foi utilizado o Teste T-pareado. pH: potencial de hidrogênio; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão parcial de dióxido de carbono; Bicarbonato de HCO<sub>3</sub>; BE excesso de base; SaO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio.

Na **tabela 4** comparamos a variância entre a gasometria arterial e a DMF em resposta à VNI, não havendo diferença estatística ( $p>0,05$ ). Enquanto ambos os grupos apresentaram melhora na SaO<sub>2</sub> e no excesso de base após VNI sem diferença entre eles, os não respondedores exibiram um aumento significativo na PaCO<sub>2</sub>, sugerindo possíveis diferenças na resposta ao tratamento com VNI. Além disso, tanto os não respondedores quanto os respondedores

experimentaram aumento da DMF após VNI, com os respondedores demonstrando um aumento mais substancial, indicando uma melhora mais pronunciada na função endotelial nesse subgrupo.

**Tabela 4:** Gasometria arterial nos subgrupos que representam o delta de variação ( $\Delta$  pós-pre da VNI) na amostra total e medidas vasculares nos subgrupos de variância para a DMF antes e após a VNI.

<b>Gasometria arterial</b>						
	<b>Não respondedores (n=10)</b>			<b>Respondedores (n=10)</b>		<b>Valor P</b>
pH	0,00±0,03			-0,01±0,03		0,19
PaO <sub>2</sub> , mmHg	3,81±10,2			-1,03±8,43		0,37
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	-0,11±2,59			3,63±3,76		<b>0,05</b>
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mmol/L	0,20±1,38			1,47±1,34		0,13
BE, mEq/L	0,17±1,15			0,68±1,14		0,43
SaO <sub>2</sub> , %	1,14±2,94			0,66±2,52		0,76
<b>Medidas vasculares</b>	<b>Antes</b>	<b>Depois</b>	<b>Valor p</b>	<b>Antes</b>	<b>Depois</b>	<b>Valor P</b>
Diâmetro basal, mm	4,04±0,59	4,01±0,61	0,86	4,69±0,64	4,64±0,59	0,64
Fluxo basal, cm/s	14,7±5,96	13,6±4,94	0,23	16,5±4,22	15,4±5,41	0,16
Fluxo hiperemia, cm/s	28,8±10,1	31,4±12,8	0,22	37,4±28,8	33,4±18,2	0,43
DMF, mm	0,20±0,10	0,21±0,12	0,55	0,15±0,10	0,31±0,10	<b>&lt;0,001</b>
DMF, %	5,12±2,85	5,33±3,28	0,43	3,43±1,90	6,70±2,18	<b>&lt;0,001</b>
$\Delta$ DMF, mm	0,01±0,06		-	0,15±0,04		<b>&lt;0,001</b>
$\Delta$ DMF, %	0,21±1,31		-	3,27±1,01		<b>&lt;0,001</b>

Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Para comparação entre os subgrupos foi utilizado o Teste t de Student e o Teste da Soma de Postos de Mann-Whitney\*. Para comparação entre antes e após a VNI foi utilizado o Teste Pareado-t e o Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon\*.  $\Delta$  pH DMF (pós-antes da VNI): potencial de hidrogênio; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão parcial de dióxido de carbono; Bicarbonato de HCO<sub>3</sub>; BE excesso de base; SaO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio.

## DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito agudo da VNI sobre a função endotelial em pacientes hospitalizados com diagnóstico de ICD. O novo achado do presente estudo é que a intervenção na VNI foi capaz de melhorar agudamente a resposta endotelial em pacientes com ICD, independentemente da idade, índice de massa corpórea e gravidade da disfunção ventricular. Além disso, demonstramos que as pacientes que não responderam à VNI apresentaram níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, refletindo uma influência negativa na DMF.

Um estudo interessante realizado recentemente, valores de referência para função endotelial e um valor de corte de 6,5% é considerado um indicativo de ótimo. Valores entre 3,1% e 6,5% são sugeridos como indicativos de comprometimento da função endotelial. Enquanto valores abaixo de 3,1% são considerados patológicos (Heiss et al., 2023). Em nosso estudo, observamos que a dilatação mediada por fluxo variou de  $4,27\% \pm 2,51\%$  a  $6,01\% \pm 2,80\%$ , refletindo que a função endotelial prejudicada ainda estava presente, após a intervenção com VNI, porém mudando para um melhor percentil de referência. Analisando os valores individuais de DMF em % antes da VNI, três pacientes apresentaram valores acima de 6,5%. Após a intervenção na VNI, dez pacientes apresentaram valores de DMF acima de 6,5%. Portanto, podemos inferir o potencial da VNI, ainda que agudamente, em melhorar a função endotelial em pacientes com ICD a um nível considerado ótimo.

Nas análises gasométricas, o subgrupo não-responsivo demonstrou diminuição do pH após VNI, enquanto o subgrupo responsivo apresentou estabilidade. Os não respondedores exibiram um aumento significativo na  $\text{PaCO}_2$  após a VNI, enquanto os entrevistados mostraram um aumento não significativo. A diferença nos valores de  $\text{PaCO}_2$  entre os dois grupos foi estatisticamente significativa. O subgrupo não-responsivo apresentou pH alcalino. Acreditamos que esse aumento da  $\text{PaCO}_2$  ocorreu para estabilizar o pH e manter a homeostase no organismo. Portanto, isso pode explicar o aumento da  $\text{PaCO}_2$  após o uso da VNI, refletindo uma estabilização do pH.

A VNI é referência no manejo da IC. Demonstrou-se que a intervenção com pressão positiva aumenta o índice cardíaco e o débito cardíaco, potencialmente por reduzir o esforço inspiratório e a pós-carga VE em indivíduos com disfunção do VE (Acosta et al., 2000; Kallet; Diaz, 2009). No entanto, estudos anteriores não abordaram os efeitos sobre a função endotelial. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que avaliou agudamente os efeitos da VNI sobre a função endotelial, especificamente em indivíduos com ICD durante a hospitalização.

Esses achados trazem uma nova perspectiva para a aplicação da VNI em pacientes hospitalizados com ICD, com um efeito sobre a função vascular que ainda não havia sido avaliado e demonstrado na literatura nessa condição. A aplicação da VNI foi capaz de modular a função endotelial e melhorar a tolerância ao exercício durante o exercício de alta intensidade (Goulart et al., 2020); também em pacientes com DPOC exacerbada, a VNI foi capaz de melhorar agudamente a função endotelial no momento da hospitalização (Heubel et al., 2021).

Em outras populações, como na DPOC, a aplicação da VNI é apoiada por um alto nível de evidência e recomendação moderada por diretrizes (Rochweg et al., 2017). Mostrando seu benefício em melhorar a ventilação alveolar, reduzir o trabalho respiratório e melhorar as trocas gasosas. Em pacientes com IC, temos evidências dos benefícios da aplicação da VNI naqueles com edema agudo de pulmão, prevenindo a intubação orotraqueal, melhorando a oxigenação e reduzindo a congestão pulmonar (Ambrosino; Guarracino, 2011). Em ambas as populações, também há evidências do benefício da VNI na otimização da capacidade funcional e do desempenho físico, uma vez que a aplicação da VNI em pacientes com DPOC melhora as trocas gasosas, melhorando a oxigenação da musculatura periférica, reduzindo a fadiga muscular durante o exercício (Reis et al., 2014).

Nos resultados do presente estudo, não houve diferença estatística na gasometria arterial antes e após a VNI ( $p>0,05$ ). Comparou-se a variância entre a gasometria arterial e a DMF em resposta à VNI, não sendo observada diferença estatística ( $p>0,05$ ). Moret Iurilli et al. (2018) observaram alterações significativas em todos os casos, na análise da gasometria, nos níveis de BNP e nos índices da microcirculação (CO expirado final, saturação venosa periférica de oxigênio, lactato) com VNI ao longo do tempo (admissão, após 3 horas e após 6 horas). As alterações foram estatisticamente significantes em todos os casos (Moret Iurilli et al., 2018). Diferentemente de nosso estudo eles avaliam a gasometria arterial em três vezes, avaliamos apenas uma imediatamente antes e após a VNI, o que explicaria não ser significativa.

Como destacado anteriormente, observou-se melhora da função endotelial após a terapia com pressão positiva (DMF média de 4,27% a 6,01%). Estudo semelhante com pacientes ECOPD observou melhora da função endotelial após a aplicação da VNI (média de 3,85% a  $\Delta=1,52$ ;  $p<0,05$ ). Curiosamente, os autores encontraram o IMC e o  $VEF_1$  como preditores independentes da resposta da DMF à VNI (Heubel et al., 2021). Nesta investigação, não encontramos correlações da DMF (%) com o IMC e a FEVE.

Na avaliação da função endotelial pós-troca valvar aórtica trans cateter (TAVR), os autores conseguiram demonstrar uma melhora na função vascular explicada pela melhora da hemodinâmica (imediatamente após a TAVR, caracterizada por aumento da FEVE e diminuição da turbulência sanguínea e tensão de cisalhamento da parede (Comella et al., 2021). Neste estudo, não realizamos monitorização hemodinâmica invasiva dos pacientes durante a aplicação da VNI. Entretanto, com base no raciocínio dos efeitos da VNI em pacientes com IC,

podemos inferir que esses efeitos também ocorreram em nossa população, resultando em melhora da função endotelial como resposta.

A aplicação da VNI causa diferentes efeitos fisiológicos em pacientes com IC, como diminuição do esforço inspiratório, aumento da pressão pleural e redução da pressão transmural do ventrículo esquerdo, da pós-carga, da condutância vascular e da oferta miocárdica de oxigênio (Luecke; Pelosi, 2005; Reddi; Shanmugam; Fletcher, 2017). Nas doenças cardiovasculares, esse equilíbrio é rompido, e uma relação entre disfunção endotelial e aumento da atividade nervosa simpática pode ser observada. Além disso, há evidências concisas do efeito benéfico da VNI sobre o sistema nervoso autônomo (Lacerda et al., 2016; Reis et al., 2010; Silva et al., 2022). Durante a VNI, há uma atenuação do sistema simpático, permitindo alívio dos mecanismos vasoconstritores e melhora da liberação de fatores endotélio-dependentes. Portanto, um possível efeito observado na presente amostra resultou em melhora da função endotelial.

A avaliação pela técnica da DMF da artéria braquial tem forte relação com a função da artéria coronária, o que pode fornecer uma indicação clinicamente significativa de disfunção arterial coronariana quando há disfunção endotelial periférica (Broxterman et al., 2019). Considerando que nossos pacientes apresentavam disfunção endotelial, inferimos que as artérias coronárias também estavam comprometidas. A melhora encontrada na DMF após a VNI também pode refletir uma melhora nas artérias coronárias. A melhora do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias reflete alterações benéficas na função cardíaca.

Embora exista uma forte correlação entre inflamação subclínica e disfunção endotelial com a função autonômica cardíaca em ambos os saudáveis (Pinter et al., 2012) e condições doentes (Truccolo et al., 2013), e a VNI melhora a modulação autonômica cardíaca, podemos inferir que a melhora induzida pela VNI na modulação autonômica está associada a uma melhor resposta na função endotelial observada em nosso estudo. Além disso, pacientes com marcadores inflamatórios mais elevados exibiram pior resposta, refletindo a intrincada relação entre inflamação e disfunção endotelial (Bhati et al., 2019).

Evidências demonstram que vasodilatação dependente do endotélio prejudicada e PCR de alta sensibilidade predizem o desenvolvimento de IC incidente em hipertensos (Maio et al., 2020), corroborando com nossos achados, níveis mais elevados de proteína C-reativa (PCR) foram observados no subgrupo de não respondedores à DMF.

O mecanismo subjacente é que a PCR atenua a atividade da eNOS, reduzindo assim a disponibilidade de ON (um vasodilatador) e aumentando as concentrações de endotelina-1 (um vasoconstritor); que atenua o processo de vasodilatação endotélio-dependente. A PCR pode ser considerada um biomarcador do processo de disfunção endotelial e, em concentrações supra fisiológicas, um preditor de doença vascular. Também desempenha um papel importante na regulação negativa da eNOS e na transcrição de células endoteliais, o que causa desestabilização do RNA-eNOS. Este processo resulta na redução da produção de ON com impacto na DMF (Teixeira et al., 2014).

Disfunção endotelial foi previamente observada em pacientes com granulomatose eosinofílica. Para esses, os determinantes de pior disfunção endotelial foram maço-ano de tabagismo, nível sérico de IL-6 e trombotomodulina (Pacholczak et al., 2019). A hipereosinofilia é definida quando o hemograma excede 1,5 G/L, em nossos pacientes a média dos grupos ICD foi de 161 a  $10^3/\text{mm}^3$ , nos subgrupos, a disfunção endotelial mais grave foi de  $222 \pm 74,8$ . Uma combinação de eosinófilos mediados citotoxicidade para as células endoteliais e um estado pró-coagulante favorecido pela hipereosinofilia, o que pode ser explicado pelo eosinófilo foi associado com pior disfunção endotelial (Roufosse, 2013). O marcador N-terminal pró-BNP <300 mg/l exclui o diagnóstico de ICD, em nossa amostra todos os pacientes apresentam pró-BNP >300mg/l N-terminal confirmando o diagnóstico de ICD.

Em nossa casuística, tivemos pacientes com FEVEp e FEVEr, porém a resposta à aplicação da VNI não diferiu estatisticamente entre os pacientes quanto à FEVE. Acreditamos que o efeito benéfico da VNI nessa população no momento da descompensação clínica se traduza em ambos os perfis de pacientes. Embora o mecanismo de disfunção endotelial possa ser diferente entre eles (Areas et al., 2019).

A VNI tem sido recomendada e amplamente utilizada no manejo respiratório de pacientes com insuficiência cardíaca aguda. Esses achados trazem uma nova perspectiva para a aplicação da VNI em pacientes hospitalizados com ICD, com um efeito na função vascular que não havia sido avaliado anteriormente. No entanto, ainda faltam evidências para sua aplicação na reabilitação vascular e melhora endotelial. Com o presente estudo, é possível fornecer uma base teórica para futuras investigações nesse campo.

Como mencionado anteriormente, o uso de pressão positiva nas vias aéreas tem se mostrado eficaz em diversas situações envolvendo insuficiência respiratória aguda, especialmente como a abordagem preferida para o manejo de pacientes com edema agudo de

pulmão. Entretanto, havia uma lacuna na literatura quanto à sua aplicação para benefícios vasculares frente aos seus efeitos hemodinâmicos e respiratórios. Portanto, acreditamos que a principal contribuição deste estudo está em demonstrar a capacidade da VNI de alterar agudamente uma resposta vascular com potencial para aumentar o risco de eventos cardiovasculares por aumentar diretamente a função endotelial em pacientes hospitalizados por ICD.

Este estudo apresenta algumas limitações a saber: 1. A falta de um grupo controle limitou a capacidade de comparar os resultados obtidos com o uso da VNI e avaliar adequadamente a efetividade do tratamento. 2. O pequeno tamanho da amostra pode reduzir a representatividade dos resultados e limitar a capacidade de generalizar as conclusões para uma população mais ampla. 3. O equipamento de VNI utilizado não registrou o volume ventilatório minuto, o que poderia introduzir variabilidade nos resultados e limitar a precisão das conclusões. 4. Não houve avaliação da modulação autonômica cardíaca, o que acaba limitando o entendimento do impacto da VNI sobre os mecanismos fisiológicos relacionados à regulação cardiovascular e à resposta inflamatória. Além disso, neste estudo avaliamos a dilatação dependente do endotélio com uso de nitroglicerina de forma invasiva, o que não podemos inferir que essas respostas foram exclusivamente de fatores endoteliais.

Implicações clínicas: Esses resultados enfatizam os potenciais benefícios da VNI para pacientes com ICD. Futuros ensaios clínicos devem investigar o impacto da VNI em comparação com um grupo controle e avaliar as respostas de dilatação mediadas por fluxo por um período mais longo para confirmar se esses efeitos são mantidos nessa população de pacientes. O presente estudo demonstrou, como um achado inédito, que uma estratégia que visou reduzir o trabalho respiratório, melhorar a ventilação alveolar e a oxigenação foi eficaz na melhora da função vascular durante a hospitalização em pacientes com IC. O presente estudo fornece uma justificativa para futuras investigações e abre caminho para uma nova perspectiva sobre os potenciais benefícios da VNI na função vascular em pacientes com ICD.

## **CONCLUSÃO**

A terapia com VNI foi capaz de melhorar agudamente a resposta endotelial em pacientes com ICD, independentemente da idade, índice de massa corporal e gravidade da disfunção ventricular. Pacientes que não respondem à VNI apresentam maiores valores de marcadores inflamatórios.

Declaração de interesse concorrente

**Todos os autores declaram não haver conflitos de interesse.**

Agradecimentos e apoio financeiro

**Ao Hospital Universitário Professor Dr. Horácio Carlos Panepucci - UFSCar/EBSERH e à Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos pelo apoio ao desenvolvimento desta pesquisa. Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processos 15/12763-4 e 15/26501-1) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – Código Financeiro 001).**

## REFERÊNCIAS

ACOSTA, B. et al. Hemodynamic effects of noninvasive bilevel positive airway pressure on patients with chronic congestive heart failure with systolic dysfunction. **Chest**, v. 118, n. 4, p. 1004–1009, out. 2000.

ADAMS, K. F. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). **American Heart Journal**, v. 149, n. 2, p. 209–216, fev. 2005.

AMBROSINO, N.; GUARRACINO, F. Unusual applications of noninvasive ventilation. **The European Respiratory Journal**, v. 38, n. 2, p. 440–449, ago. 2011.

ANDERSON, T. J.; PHILLIPS, S. A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 57, n. 5, p. 497–509, 2015.

AREAS, G. P. T. et al. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. **Heart Failure Reviews**, v. 24, n. 1, p. 69–80, jan. 2019.

ARRIGO, M. et al. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. **European Journal of Heart Failure**, v. 19, n. 2, p. 201–208, fev. 2017.

BHATI, P. et al. Subclinical inflammation and endothelial dysfunction are linked to cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, v. 18, n. 2, p. 419–428, dez. 2019.

BOZKURT, B. et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 23, n. 3, p. 352–380, 2021.

BROXTERMAN, R. M. et al. Strong Relationship Between Vascular Function in the Coronary and Brachial Arteries. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 74, n. 1, p. 208–215, jul. 2019.

CHENG, J. et al. Noninvasive ventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure. **Oncotarget**, v. 7, n. 31, p. 48918–48924, 6 jul. 2016.

COMELLA, A. et al. Patients with aortic stenosis exhibit early improved endothelial function following transcatheter aortic valve replacement: The eFAST study. **International Journal of Cardiology**, v. 332, p. 143–147, 1 jun. 2021.

DANIELSEN, R. et al. Prevalence of heart failure in the elderly and future projections: the AGES-Reykjavík study. **Scandinavian cardiovascular journal: SCJ**, v. 51, n. 4, p. 183–189, ago. 2017.

GIANNITSI, S. et al. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. **JRSM Cardiovascular Disease**, v. 8, p. 2048004019843047, 11 abr. 2019.

GOULART, C. L. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on linear and nonlinear dynamics of heart rate variability in patients with heart failure. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, p. e10084, 27 nov. 2020.

HEIDENREICH, P. A. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart

Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 145, n. 18, p. e895–e1032, 3 maio 2022.

HEISS, C. et al. Flow-mediated dilation reference values for evaluation of endothelial function and cardiovascular health. **Cardiovascular Research**, v. 119, n. 1, p. 283–293, 17 mar. 2023.

HEUBEL, A. D. et al. Noninvasive ventilation acutely improves endothelial function in exacerbated COPD patients. **Respiratory Medicine**, v. 181, p. 106389, maio 2021.

KALLET, R. H.; DIAZ, J. V. The physiologic effects of noninvasive ventilation. **Respiratory Care**, v. 54, n. 1, p. 102–115, jan. 2009.

KATZ, S. D. et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 111, n. 3, p. 310–314, 25 jan. 2005.

LACERDA, D. et al. Influence of bilevel positive airway pressure on autonomic tone in hospitalized patients with decompensated heart failure. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 28, n. 1, p. 1–6, jan. 2016.

LAI, S. et al. Effects of non-invasive ventilation on renal and endothelial function in patients with respiratory failure. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 21, p. 11374–11380, nov. 2020.

LUECKE, T.; PELOSI, P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. **Critical Care**, v. 9, n. 6, p. 607–621, 2005.

MAIO, R. et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein predict the incidence of heart failure in hypertensive patients. **ESC Heart Failure**, v. 8, n. 1, p. 399–407, 25 nov. 2020.

MASIP, J. Noninvasive Ventilation in Acute Heart Failure. **Current Heart Failure Reports**, v. 16, n. 4, p. 89–97, ago. 2019.

MEYER, B. et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, n. 6, p. 1011–1018, 20 set. 2005.

MITCHELL, C. 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: Official Publication of the American Society of Echocardiography**, v. 32, n. 1, p. 1–64, jan. 2019.

MORET IURILLI, C. et al. Hyperacute Hemodynamic Effects of BiPAP Noninvasive Ventilation in Patients With Acute Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction in Emergency Department. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 2, p. 128–133, feb. 2018.

PACHOLCZAK, R. et al. Endothelial dysfunction in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. **Clinical Rheumatology**, v. 38, n. 2, p. 417–424, fev. 2019.

PERTICONE, M. et al. Immunity, Inflammation and Heart Failure: Their Role on Cardiac Function and Iron Status. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2315, 1 out. 2019.

PINTER, A. et al. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, v. 169, n. 2, p. 107–112, 16 ago. 2012.

- REDDI, B.; SHANMUGAM, N.; FLETCHER, N. Heart failure—pathophysiology and inpatient management. **BJA Education**, v. 17, n. 5, p. 151–160, 1 maio 2017.
- REIS, H. V. et al. Impact of CPAP on physical exercise tolerance and sympathetic-vagal balance in patients with chronic heart failure. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 18, p. 218–227, jun. 2014.
- REIS, M. S. 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: AMS**, v. 6, n. 5, p. 719–727, out. 2010.
- ROCHWERG, B. et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 2, p. 1602426, ago. 2017.
- ROUFOSSE, F. L4. Eosinophils: how they contribute to endothelial damage and dysfunction. **Presse Medicale (Paris, France: 1983)**, v. 42, n. 4 Pt 2, p. 503–507, abr. 2013.
- SAVARESE, G.; LUND, L. H. Global Public Health Burden of Heart Failure. **Cardiac Failure Review**, v. 3, n. 1, p. 7–11, abr. 2017.
- SHANTSILA, E. et al. A contemporary view on endothelial function in heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 14, n. 8, p. 873–881, ago. 2012.
- SILVA, A. M. V. DA et al. Bilevel positive airway pressure improves the autonomic balance in the postoperative period following cardiac surgery: a randomized trial. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 29, p. 4–10, 9 maio 2022.
- TAKISHIMA, I. et al. Predictive value of serial assessment of endothelial function in chronic heart failure. **International Journal of Cardiology**, v. 158, n. 3, p. 417–422, 26 jul. 2012.
- TEIXEIRA, B. C. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 108–115, abr. 2014.
- THIJSEN, D. H. J. et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. **European Heart Journal**, v. 40, n. 30, p. 2534–2547, 7 ago. 2019.
- TIGLEA, I. Possible implications of non-invasive ventilation in cardiovascular prevention. **European Journal of Internal Medicine**, v. 24, p. e56, 1 out. 2013.
- TRUCCOLO, A. B. et al. Association between endothelial function and autonomic modulation in patients with Chagas disease. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 100, n. 2, p. 135–140, fev. 2013.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos resultantes desta tese trouxeram evidências originais, com relevância clínica, *insights* para novas investigações e que certamente contribuem para o avanço científico. Abaixo ressaltamos os principais achados, e adicionamos questionamentos e reflexões para possíveis desdobramentos, concluímos:

Para elaboração desta tese, na construção do primeiro artigo a investigação foi conduzida em ambiente hospitalar com pacientes com ECOPD e a ICD, que revelou diferenças significativas no perfil cardiovascular entre pacientes com DPOC, DPOC-IC e IC. Os resultados demonstraram que a comorbidade da IC em pacientes com DPOC levou a piores prejuízos na função vascular e na modulação autonômica cardíaca em comparação com as doenças individuais. Isso destaca a importância de considerar o impacto das comorbidades na saúde cardiovascular e os potenciais implicadores para o prognóstico e os custos de saúde. Deixamos como questionamentos se instituir medidas no momento de estabilidade das doenças traria um efeito “protetor” para não deterioração da função cardiovascular no momento da internação hospitalar? Por exemplo, programa de atividade física em ambas as populações. Outro questionamento é que não sabemos se esses pacientes tinham acompanhamento e manejo clínico das duas condições de saúde, visto que o olhar integrado de cardiologista e pneumologista poderiam trazer um melhor balanço das duas condições.

Para nosso segundo artigo, a aplicação da VNI proporciona melhora aguda da função endotelial em pacientes com ICD. Esses achados foram independentes da idade, índice de massa corporal e gravidade da disfunção ventricular. Apesar de trazer um novo olhar terapêutico para o uso da VNI, algumas questões importantes ainda permanecem incertas. Por exemplo: quais são os mecanismos subjacentes e moduladores desta resposta? Para essa questão, seria fundamental a realização de estudo com desenho semelhante, mas executado num cenário no qual seja possível o controle de outras variáveis fisiológicas (ex.: função autonômica, oxigenação tecidual, análise de gases respiratórios e dosagem de biomarcadores). Outra questão é: esse mesmo efeito seria observado em uma população maior? Para responder tal pergunta, entendemos como necessária a realização de estudos maiores em pacientes com ICD, a fim de ampliar a validade externa do fenômeno observado. Essa melhora da função endotelial teria um efeito duradouro ou impacto sobre desfechos clínicos? Essas questões ainda permanecem em obscuras, merecendo especial atenção em futuras investigações.

# ANEXO I

16/04/2024, 07:39

Gmail - Fwd: PDF for submission to Heart & Lung requires approval



nathany souza schafauser <nathymkfisio@gmail.com>

---

## Fwd: PDF for submission to Heart & Lung requires approval

4 mensagens

---

renatamendes@ufscar.br <renatamendes@ufscar.br>  
Para: nathany souza schafauser <nathymkfisio@gmail.com>

14 de abril de 2024 às 17:04

Get [Outlook for iOS](#)

---

**From:** em.hl.0.8ab810.507d0bda@editorialmanager.com <em.hl.0.8ab810.507d0bda@editorialmanager.com> on behalf of Heart & Lung <em@editorialmanager.com>  
**Sent:** Sunday, April 14, 2024 4:38:32 PM  
**To:** Renata Gonçalves Mendes <renatamendes@ufscar.br>  
**Subject:** PDF for submission to Heart & Lung requires approval

\*This is an automated message.\*

Noninvasive ventilation acutely improves endothelial response in decompensated heart failure

Dear Mrs Mendes,

The PDF for your above referenced manuscript has been built and requires your approval. If you have already approved the PDF of your submission, this e-mail can be ignored.

Please review the PDF carefully, before approving it, to confirm it appears as you expect and is free of any errors. Once approved, no further changes can be made.

To approve the PDF, please:

\* Log into Editorial Manager as an author at: <https://www.editorialmanager.com/hl/>.

\* Click on the folder 'Submissions Waiting for Author's Approval' to view and approve your submission PDF. You may need to click on 'Action Links' to expand your Action Links menu.

\* Confirm you have read and agree with Elsevier's Ethics in Publishing statement by ticking the relevant box.

Once the above steps are complete, you will receive an e-mail confirming receipt of your submission.

We look forward to receiving your approval.

Kind regards,  
Heart & Lung

More information and support

FAQ: How can I approve my submission?

[https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/5959/p/10523/supporthub/publishing/](https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/5959/p/10523/supporthub/publishing/)

FAQ: How can I reset a forgotten password?

[https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/28452/supporthub/publishing/](https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/)

For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>

Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email

---

*In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Remove my information/details). Please contact the publication office if you have any questions.*

---

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=208772b28d&view=pt&search=all&permthid=thread-f:1796341847396972789&simpl=msg-f:1796341847396...> 1/2

## ANEXO II

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO CARLOS/UFSCAR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** A exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica isolada e na coexistência da insuficiência cardíaca e o suporte ventilatório não invasivo: Investigação do impacto sobre a função endotelial e autonômica cardíaca e análise da relação dos desfechos cardiovasculares com aspectos clínicos e funcionais.

**Pesquisador:** Renata Gonçalves Mendes

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 46431415.0.0000.5504

**Instituição Proponente:** Departamento de Fisioterapia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.220.983

#### Apresentação do Projeto:

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

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** (16)3351-9683

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

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

**Objetivo da Pesquisa:**

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

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

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

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** (16)3351-9683

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 1.220.983

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

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

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

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

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

**Recomendações:**

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

As pendências foram resolvidas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado do ponto de vista ético.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA.pdf	06/06/2015 10:58:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO PARA O CEP.pdf	06/06/2015 11:21:28		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto assinada.pdf	08/06/2015 22:27:46		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_532007.pdf	08/06/2015 22:28:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE - novo.pdf	21/07/2015 22:36:34		Aceito

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** (16)3351-9683

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 1.220.983

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

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO CARLOS, 10 de Setembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Ricardo Carneiro Borra**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

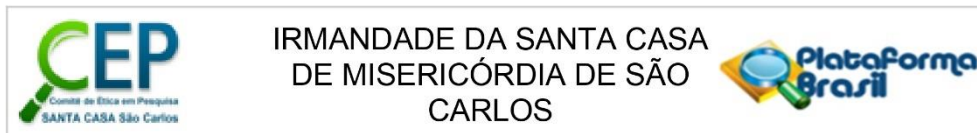
**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** (16)3351-9683

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

## ANEXO III



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** A exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica isolada e na coexistência da insuficiência cardíaca e o suporte ventilatório não invasivo: Investigação do impacto sobre a função endotelial e autonômica cardíaca e análise da relação dos desfechos cardiovasculares com aspectos clínicos e funcionais.

**Pesquisador:** Renata Gonçalves Mendes

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 46431415.0.3002.8148

**Instituição Proponente:** IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE SAO CARLOS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.675.988

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações básicas da pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1967030), submetido em 04/08/2022: Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), os períodos de exacerbações são frequentes e associados a hospitalizações, redução da capacidade funcional e risco para doenças cardiovasculares. O comprometimento da função endotelial (FE) e da modulação autonômica cardíaca (MAC) nesta população foi previamente demonstrado, entretanto, a coexistência da DPOC e insuficiência cardíaca crônica (IC) é elevada, e o impacto desta sobreposição, bem como a influência de fatores clínicos e funcionais na exacerbação, ainda carece de evidência. Adicionalmente, sabe-se que o suporte ventilatório não invasivo (VNI) é benéfico na fase de exacerbação da DPOC e IC, avaliadas isoladamente, sobre a ótica de diversos desfechos, porém, para estes desfechos cardiovasculares propostos e na coexistência das doenças, o impacto da VNI carece de embasamento científico.

Hipóteses: A hipótese para este estudo é a de que a função endotelial e autonômica cardíaca estarão mais comprometidas na coexistência das doenças do que quando comparada a DPOC isolada ou IC isolada e, que a aplicação da VNI nesta fase de exacerbação resulta agudamente em respostas benéficas para a função endotelial e autonômica cardíaca

**Endereço:** R. Paulino Botelho de Abreu Sampaio, 573  
**Bairro:** Vila Pureza **CEP:** 13.573-284  
**UF:** SP **Município:** SAO CARLOS  
**Telefone:** (16)3509-1305 **E-mail:** cep@santacasasaocarlos.com.br



IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICÓRDIA DE SÃO  
CARLOS



Continuação do Parecer: 5.675.988

Metodologia Proposta: Trata-se de um estudo prospectivo longitudinal e intervencional com controle comparativo, sendo que a população do estudo será composta por 48 indivíduos com diagnóstico de DPOC isolada (GDPOC, n=16) ou associada a IC (GDPIC, n=16) e um grupo com diagnóstico de IC isolada (GICC, n=16). A avaliação constará de medidas dos desfechos principais de FE pelas medidas da vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial e da rigidez arterial e da MAC pelos índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), além de avaliação da qualidade de vida, capacidade funcional e cognitiva e exames laboratoriais e será realizada em 3 momentos distintos: (1). Condição aguda (24-48 horas da exacerbação) pré intervenção com VNI; (2). Condição aguda pós intervenção com VNI e (3). Condição crônica: 30 dias após a primeira avaliação. A VNI será fornecida no modo Binível por mínimo de 30 minutos e máximo de 1 hora.

Critério de Inclusão: A população de estudo será composta por indivíduos com diagnóstico clínico de doença pulmonar obstrutiva crônica e/ou insuficiência cardíaca; que apresentarem exacerbação/descompensação da doença de acordo com a GOLD [7] ou Mangini et al. (contactados dentro das 24-48 horas a partir do início do tratamento padrão), que estiverem em respiração espontânea no momento da avaliação, em condições de manter diálogo; em tratamento clínico e que aceitem participar da pesquisa de forma livre e esclarecida. Serão considerados pacientes com DPOC, aqueles com valores de prova da função pulmonar com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1)/capacidade vital forçada (CVF) <0,7 e FEV1<80% do previsto [7], associado a história de tratamento medicamentoso e sinais e sintomas de exacerbação da DPOC. Serão considerados pacientes com IC isolada aqueles com história de tratamento medicamentoso e sinais e sintomas de descompensação da IC na admissão hospitalar associado a valor de BNP acima de 400 pg/mL e Ecodoppler identificando FE< 45% sem identificação de DPOC pela prova de função pulmonar conforme descrição anterior

Critério de Exclusão: Serão excluídos pacientes etilistas e/ou usuários de drogas que causem dependência química, pacientes em uso de ventilação mecânica invasiva, instabilidade hemodinâmica, presença de angina instável, história de infarto do miocárdio nos últimos 6 meses e pacientes que exacerbarem novamente dentro do período de 30 dias.

**Objetivo da Pesquisa:**

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações básicas da pesquisa PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1967030), submetido em 04/08/2022: Investigar o impacto da coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca sobre a função endotelial e modulação autonômica cardíaca em pacientes após exacerbação da doença e Investigar o impacto da aplicação do suporte ventilatório não invasivo na coexistência da doença

**Endereço:** R. Paulino Botelho de Abreu Sampaio, 573

**Bairro:** Vila Pureza

**CEP:** 13.573-284

**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** (16)3509-1305

**E-mail:** cep@santacasasaocarlos.com.br



IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICÓRDIA DE SÃO  
CARLOS



Continuação do Parecer: 5.675.988

pulmonar obstrutiva crônica sobre a função endotelial e modulação autonômica cardíaca em pacientes exacerbados. Além de investigar a relação entre os desfechos cardiovasculares (rigidez arterial, função endotelial e a modulação autonômica cardíaca, mensurada por meio dos índices da VFC) e variáveis clínicas, como o perfil inflamatório, dispnéia, força muscular periférica, capacidade funcional e função pulmonar

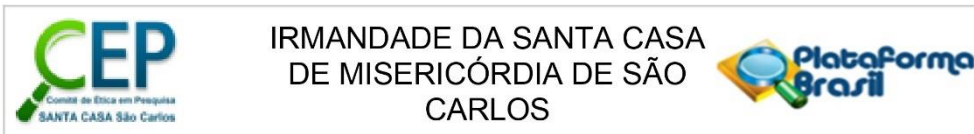
**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações básicas da pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1967030), submetido em 04/08/2022:

Riscos: Os riscos envolvidos com este protocolo são mínimos. No momento da exacerbção estes pacientes estarão em ambiente hospitalar e amparados pela avaliação clínica para participação no protocolo proposto. Os exames de sangue poderão causar dor porém estes serão colhidos por pessoal técnico especializado pertencentes a equipe do laboratório de análises clínicas o que minimiza possíveis riscos associados a este procedimento. Adicionalmente durante toda a avaliação e realização da intervenção, os participantes serão observados por uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção do protocolo proposto. Benefícios indiretos e diretos para o sujeito da pesquisa foram detalhados. Para os testes incluídos: "Teste de função pulmonar (plestismografia de corpo inteiro) este não oferece riscos à saúde, porém, durante o teste, há possibilidade de sentir-se cansado ou com tontura, pela necessidade de se respirar com força e/ou rapidamente. Caso tais situações ocorram, o voluntário poderá descansar por um período maior durante o teste. A duração do teste tem previsão aproximada de uma hora". Para a Avaliação da capacidade física inserida informamos que o teste possui riscos mínimos, uma vez que o esforço a ser realizado não será máximo. Além disso, é importante ressaltar que antes, durante e após o teste, todos os sinais vitais serão monitorados, assim como a presença de sintomas, como tontura, cansaço, falta de ar e dores. A duração do teste, incluindo preparo e monitoração antes e após sua realização, tem previsão aproximada de 10 minutos.

Benefícios: Este estudo contribuirá para a elucidação do impacto da coexistência de doenças de alto impacto social em termos de morbimortalidade e invalidez, representadas pela doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca crônica, na função endotelial e modulação autonômica cardíaca, reconhecidos como importantes sinalizadores da função cardiovascular, ainda pouco explorados neste contexto representado. Adicionalmente, espera-se obter resultados que consubstanciem a prática clínica por meio da geração de conhecimento a respeito das

**Endereço:** R. Paulino Botelho de Abreu Sampaio, 573  
**Bairro:** Vila Pureza **CEP:** 13.573-284  
**UF:** SP **Município:** SÃO CARLOS  
**Telefone:** (16)3509-1305 **E-mail:** cep@santacasasaocarlos.com.br



Continuação do Parecer: 5.675.988

respostas vasculares e autonômicas elicitadas pela aplicação de assistência ventilatória não invasiva já consolidada e evidenciada nestas populações (DPOC e IC) em períodos de exacerbação. Além disso, será possível elucidar a relação destes desfechos entre si e com o estado inflamatório, resultados gasométricos e ecocardiográficos, dispnéia, força muscular periférica, capacidade funcional e cognitiva, qualidade de vida e função pulmonar. Estes novos conhecimentos contribuirão para o embasamento de futuras propostas intervencionais para o manejo mais adequado destas doenças que representam causas importantes de invalidez e mortalidade mundial com tendência a aumento devido ao envelhecimento da população. Aos voluntários os benefícios imediatos esperados incluem a verificação de possíveis alterações cardiovasculares, respiratórias, musculares, desempenho em tarefas da vida diária e de exames de sangue que serão conhecidos pela avaliação do ecocardiograma, eletrocardiograma, modulação autonômica e dos vasos sanguíneos, da função do pulmão, avaliação dos músculos de membros inferiores e superiores e músculos respiratórios (dinamômetro e manôvacuômetro), das atividades da vida diária (questionários) e capacidade funcional (testes físicos) associadas com a análise dos exames de sangue, observando assim, clinicamente a situação física. Além disso, a ventilação não invasiva por uma máscara para receber uma pressão de ar poderá auxiliar na melhora dos sintomas de cansaço e no funcionamento do sistema respiratório e do coração.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo prospectivo longitudinal e intervencional com controle comparativo.

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

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

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

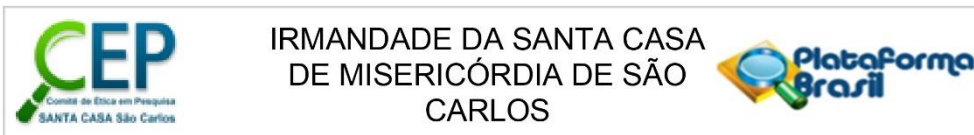
Adequar o cronograma, colocando os prazos em meses, não em anos.

Atendido.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

**Endereço:** R. Paulino Botelho de Abreu Sampaio, 573  
**Bairro:** Vila Pureza **CEP:** 13.573-284  
**UF:** SP **Município:** SAO CARLOS  
**Telefone:** (16)3509-1305 **E-mail:** cep@santacasasaocarlos.com.br



Continuação do Parecer: 5.675.988

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1967030.pdf	04/08/2022 13:22:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Adendo.pdf	02/10/2018 22:35:57	Alessandro Domingues Heubel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adendo_novo.pdf	02/10/2018 22:35:29	Alessandro Domingues Heubel	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO CARLOS, 30 de Setembro de 2022

---

**Assinado por:**  
**Chris Mayara Tibes Cherman**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** R. Paulino Botelho de Abreu Sampaio, 573  
**Bairro:** Vila Pureza **CEP:** 13.573-284  
**UF:** SP **Município:** SAO CARLOS  
**Telefone:** (16)3509-1305 **E-mail:** cep@santacasasaocarlos.com.br

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da pesquisa: “Impacto da coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca e do suporte ventilatório não invasivo na função endotelial e modulação autonômica cardíaca após exacerbação”**

RESPONSÁVEL PELO PROJETO: RENATA GONÇALVES MENDES  
LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e no Hospital Universitário de São Carlos.

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

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

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

Além disso, serei submetido a avaliação da função do meu pulmão (pletismografia) e do meu coração (ecocardiograma) e a exames de sangue. A quantidade de oxigênio, a pressão arterial, a frequência respiratória e o eletrocardiograma também serão monitorados durante as avaliações. Os meus batimentos cardíacos serão registrados por

uma cinta colocada no meu tórax e a avaliação da função dos meus vasos sanguíneos será realizada por um ultrassom localizado na pele do braço antes e após a insuflação de um manguito no antebraço além de um sensor colocado na minha pele para medir a velocidade do sangue pela artéria.

Os benefícios esperados que terei incluem a verificação de possíveis alterações cardiovasculares, respiratórias, musculares, desempenho em tarefas da vida diária e de exames de sangue que serão conhecidos pela avaliação do meu coração (ecocardiograma, eletrocardiograma, modulação autonômica e dos vasos sanguíneos) da função do pulmão (pletismografia), das atividades da minha vida (questionários) associadas com a análise dos exames de sangue, observando assim, clinicamente minha situação física.

A possibilidade de qualquer risco é mínima durante os procedimentos propostos, porém caso eu venha sentir tontura, visão embaçada, falta de ar, cansaço, formigamento nas mãos, fadiga e qualquer tipo de dor ou mal-estar comunicarei o fisioterapeuta responsável que imediatamente interromperá a realização da avaliação. Caso os sintomas permaneçam após um período (10 minutos), um profissional médico será contatado imediatamente. Para aumentar a minha segurança, a frequência cardíaca, pressão arterial e a saturação periférica de oxigênio serão monitorizadas antes e após as avaliações, e no caso dessas variáveis apresentarem respostas inadequadas, as atividades também serão imediatamente suspensas. Adicionalmente, cabe ressaltar que a avaliação será realizada no ambiente hospitalar com total estrutura para o procedimento e eventuais intercorrências.

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

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

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

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

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

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

São Carlos, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Assinatura do(a) voluntário(a)

---

D<sup>ra</sup> Renata Gonçalves Mendes

Coordenadora do projeto

**E-MAIL PARA CONTATOS:**

Dra. Renata Gonçalves Mendes [mendesrg@hotmail.com](mailto:mendesrg@hotmail.com)

LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOPULMONAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS: Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3306-6704.

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

# ANEXO V

16/04/2024, 07:38

Gmail - Fwd: The PDF of your paper has been built and requires approval



nathany souza schafauser <nathymkfsio@gmail.com>

## Fwd: The PDF of your paper has been built and requires approval

1 mensagem

renatamendes@ufscar.br <renatamendes@ufscar.br>  
Para: nathany souza schafauser <nathymkfsio@gmail.com>

15 de abril de 2024 às 20:01

Get Outlook for iOS

**From:** em.yrmed.0.8abe0c.84525a8a@editorialmanager.com <em.yrmed.0.8abe0c.84525a8a@editorialmanager.com> on behalf of Respiratory Medicine Editorial Office <em@editorialmanager.com>  
**Sent:** Monday, April 15, 2024 6:10:29 PM  
**To:** Renata Gonçalves Mendes <renatamendes@ufscar.br>  
**Subject:** The PDF of your paper has been built and requires approval

Respiratory Medicine

Title: Influence of heart failure (HF) comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and isolated forms of HF and COPD on cardiovascular function during hospitalization.  
Authors: Nathany Souza Schafauser; Luciana Maria Malosa Sampaio; Alessandro Domingues Heubel; Erika Zavaglia Kabbach; Débora Mayumi de Oliveira Kawakami; Naiara Tais Leonardi; Viviane Castello-Simões; Audrey Borghi-Silva; Renata Gonçalves Mendes

Dear Renata Mendes,

The PDF for your submission, "Influence of heart failure (HF) comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and isolated forms of HF and COPD on cardiovascular function during hospitalization." has now been built and is ready for your approval. Please view the submission before approving it, to be certain that it is free of any errors. If you have already approved the PDF of your submission, this e-mail can be ignored.

To approve the PDF please login to the Editorial Manager as an Author:

<https://www.editorialmanager.com/yrmed/>  
Your username is: mendesrg@hotmail.com

Then click on the folder 'Submissions Waiting for Author's Approval' to view and approve the PDF of your submission. You may need to click on 'Action Links' to expand your Action Links menu.

You will also need to confirm that you have read and agree with the Elsevier Ethics in Publishing statement before the submission process can be completed. Once all of the above steps are done, you will receive an e-mail confirming receipt of your submission from the Editorial Office. For further information or if you have trouble completing these steps please go to: [http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/88/p/7923](http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/88/p/7923).

Please note that you are required to ensure everything appears appropriately in PDF and no change can be made after approving a submission. If you have any trouble with the generated PDF or completing these steps please go to: [http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/88/p/7923](http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/88/p/7923).

Your submission will be given a reference number once an Editor has been assigned to handle it.

Thank you for your time and patience.  
Kind regards,  
Editorial Office  
Respiratory Medicine

\*\*\*\*\*

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EM via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

#AU\_YRMED#

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=208772b28d&view=pt&search=all&permthid=thread-f:1796443571654240668&simpl=msg-f:1796443571654...> 1/2