

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

**CINÉTICA DE RECUPERAÇÃO DAS RESPOSTAS METABÓLICAS E
CARDIOVASCULARES APÓS EXERCÍCIO DE CARGA CONSTANTE
EM PACIENTES COM IC COM E SEM DPOC ASSOCIADA: EFEITOS
DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA**

Estudo I: Hemodinâmica central e cinética de recuperação do consumo de oxigênio durante exercício de intensidades alta e moderada: o impacto negativo da coexistência da insuficiência cardíaca e da doença pulmonar obstrutiva crônica

Estudo II: A ventilação não invasiva acelera a cinética de recuperação do consumo de oxigênio na coexistência de insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica

**Aluna: Adriana Mazzuco Bonança
Orientadora: Prof^ª Dr^ª Audrey Borghi e Silva**

**São Carlos – SP
2018**

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

**CINÉTICA DE RECUPERAÇÃO DAS RESPOSTAS METABÓLICAS E
CARDIOVASCULARES APÓS EXERCÍCIO DE CARGA CONSTANTE
EM PACIENTES COM IC COM E SEM DPOC ASSOCIADA: EFEITOS
DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA**

Adriana Mazzuco Bonança

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

Orientadora: Prof^a Dr^a Audrey Borghi e Silva

São Carlos – SP
2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

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

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado da candidata Adriana Mazzuco Bonança, realizada em 23/04/2018:

Prof.ª Dra. Audrey Borghi e Silva
UFSCar

Prof. Dr. Pedro Velloso Schwartzmann
USP

Prof. Dr. Rodrigo Folaquini Simões
UFSCar

Prof.ª Dra. Aparecida Maria Catal
UFSCar

Prof. Dr. Rafael Michel de Macedo
HCC

Dedicatórias

Dedico este trabalho a todos aqueles que, ao vincularem a pesquisa à prática clínica, contribuem para a qualidade dos serviços de saúde no Brasil.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, à professora Audrey Borghi e Silva, pela orientação, pela confiança em mim depositada e por todas as oportunidades, as quais ampliaram meu horizonte em absoluto e me trouxeram experiências transformadoras. Agradeço ainda pela paciência em conduzir esse estudo, mesmo que em boa parte à distância.

Agradeço ao professor José Alberto Neder por me receber no seu grupo de pesquisa e por apresentar o caminho rumo à excelência em pesquisa.

Agradeço ao professor Shane Phillips por me acolher como integrante do seu grupo de pesquisa durante o período de doutorado sanduíche e por apresentar um novo olhar sobre a forma de se fazer e conduzir pesquisa.

Agradeço à equipe do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar – LACAP – que, mesmo à distância, ajudou-me a concretizar este trabalho. Obrigada pelos bons, embora poucos, momentos de convivência.

Agradeço à equipe do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício – SEFICE – pela enorme contribuição nas diversas etapas deste trabalho. Muito obrigada pela adorável e enriquecedora convivência na lida diária e pelos divertidos momentos de descontração! Todos, de alguma forma, contribuíram para meu crescimento profissional e pessoal.

Agradeço aos voluntários pelo esforço e cooperação ao longo do estudo.

Agradeço aos órgãos Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq – e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES – pelo apoio financeiro.

Agradeço às amigas Paula Rezende Camargo, Alice Turqueto Soares e Ramona Cabiddu pelo constante incentivo e pelas boas conversas.

Agradeço à minha amada família. À minha mãe, Marisa, pelo constante apoio e incentivo ao aprimoramento profissional. Obrigada pelo amor e pela dedicação incondicional. Aos meus queridos irmãos, Bruno e Daniel, pelo amor e incentivo, cada um à sua maneira. À minha vó Lena, por sempre nos fazer acreditar que tudo vai dar certo! Agradeço ainda aos meus sogros pelo inestimável apoio durante o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço ao meu querido e amado marido Felipe por tudo! Pelo amor, pelo afeto, pela dedicação, pela imensa paciência, pela ajuda efetiva neste trabalho, pelo constante incentivo! Agradeço aos meus filhos João Henrique e Júlia por serem a mais nova fonte de luz, inspiração e renovação na minha vida!

Finalmente, agradeço à Deus, força maior que conforta, ilumina e traz forças para encarar os obstáculos que a vida nos impõe.

*“Sentir primeiro, pensar depois
Perdoar primeiro, julgar depois
Amar primeiro, educar depois
Esquecer primeiro, aprender depois
Libertar primeiro, ensinar depois
Alimentar primeiro, cantar depois
Possuir primeiro, contemplar depois
Agir primeiro, julgar depois
Navegar primeiro, aportar depois
Viver primeiro, morrer depois”*

(Mário Quintana)

RESUMO

A intolerância ao exercício é uma característica multifatorial da insuficiência cardíaca (IC) e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O atraso nas cinéticas do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) na recuperação do exercício submáximo parece ser predominantemente determinado pelo prejuízo na oferta de oxigênio (O_2) aos músculos em atividade. Sendo assim, medidas que promovam aumento na oferta e/ou reduzam a demanda de O_2 aos músculos periféricos poderiam aumentar a *performance* e acelerar as respostas metabólicas durante o período de recuperação do exercício. Desta forma, dois estudos foram conduzidos com o objetivo de investigar as cinéticas de recuperação da frequência cardíaca, do $\dot{V}O_2$ e do débito cardíaco após exercício submáximo de carga constante, bem como o efeito da ventilação não invasiva (VNI) na cinética de recuperação do exercício, em pacientes com coexistência IC-DPOC. No primeiro estudo, intitulado “Hemodinâmica central e cinética de recuperação do consumo de oxigênio durante exercício de intensidades alta e moderada: o impacto negativo da coexistência da insuficiência cardíaca e da doença pulmonar obstrutiva crônica”, nove pacientes com IC-DPOC e 10 com IC foram submetidos a dois testes de exercício de carga constante (TECC) em intensidades moderada e alta. Os resultados sugerem que a combinação de IC e DPOC prejudica ainda mais a recuperação ao exercício submáximo quando comparada a pacientes somente com IC. No segundo estudo, cujo título é “A ventilação não invasiva acelera a cinética de recuperação do consumo de oxigênio na coexistência de insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica”, os mesmos pacientes foram submetidos ao TECC em alta intensidade sob VNI. Os resultados mostraram que o uso da VNI propicia maior aceleração da cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ em pacientes com IC-DPOC em comparação aos com IC. Portanto, a avaliação da recuperação após exercício submáximo pode ser útil para compreender as características fisiopatológicas que contribuem aos sintomas, como dispneia e fadiga, e para a intolerância ao esforço. O uso da VNI, neste contexto, estaria indicado como uma ferramenta auxiliar para pacientes com coexistência IC-DPOC em programas de reabilitação cardiorrespiratória que incluem treinamento intervalado de alta intensidade.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; ventilação não invasiva; cinética de recuperação da frequência cardíaca, do consumo de oxigênio e do débito cardíaco; teste de exercício de carga constante.

ABSTRACT

Exercise intolerance is a multifactorial hallmark of both heart failure (HF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Following submaximal exercise, oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) recovery kinetics seems to be limited by O_2 delivery to exercising muscles. Interventions that target increasing skeletal muscle O_2 delivery and/or reducing O_2 demand might increase exercise tolerance and speed metabolic responses during exercise recovery. Therefore, two studies were performed and aimed to investigate the influence of co-existing HF and COPD on $\dot{V}O_2$, heart rate and cardiac output recovery kinetics after constant-load exercise test (CLET) and to explore the effects of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on exercise recovery kinetics in patients with co-existing HF and COPD. The first one, titled “Central haemodynamics and oxygen uptake recovery kinetics during high and moderate intensity exercise: the negative impact of co-existing heart failure and chronic obstructive pulmonary disease”, included 9 HF-COPD and 10 HF patients who underwent two CLET at moderate and high loads. The results suggest that the combination of HF and COPD may further impair exercise recovery kinetics, compared to HF alone. The second study, entitled “Noninvasive ventilation accelerates oxygen uptake recovery kinetics in patients with combined HF and COPD”, included the same patients who were submitted to a high-CLET with NIPPV. The results showed that NIPPV accelerated the $\dot{V}O_2$ recovery kinetics to a greater extent in patients with co-existing HF and COPD compared to HF alone. Hence, the recovery profile assessment after submaximal CLET might be helpful to comprehend the pathophysiologic characteristics that contribute to symptoms, such as dyspnea and fatigue, and exercise intolerance. NIPPV should be considered when the objective is to apply high-intensity interval exercise training as an adjunct intervention during cardiopulmonary rehabilitation program.

Keywords: heart failure; chronic obstructive pulmonary disease; non-invasive positive pressure ventilation; oxygen uptake, heart rate and cardiac output recovery kinetics; constant-load exercise test.

Lista de abreviaturas e siglas

% prev – porcentagem do previsto

A – amplitude

ANOVA – análise de variância

AVD – atividade de vida diária

BRA – bloqueador do receptor de angiotensina II

CaO₂ – conteúdo arterial de oxigênio

CI – capacidade inspiratória

CPT – capacidade pulmonar total

CRF – capacidade residual funcional

CVF – capacidade vital forçada

CVL – capacidade vital lenta

CvO₂ – conteúdo venoso misto de oxigênio

DAC – doença arterial coronariana

DC – débito cardíaco

D_{CO} – capacidade de difusão para o monóxido de carbono

DDVE – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica

DSVE – diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

DVD – diâmetro de ventrículo direito

EELV – *end expiratory lung volume* – volume pulmonar ao final da expiração

EILV – *end inspiratory lung volume* – volume pulmonar ao final da inspiração

FC – frequência cardíaca

FCR₁ – frequência cardíaca de recuperação em 1 minuto

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GOLD – global initiative for chronic obstructive lung disease

IC – insuficiência cardíaca

ICS – *inhaled corticosteroids* – corticosteroides inalatórios

IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina

IMC – índice de massa corpórea

Inclinação $\Delta \dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ – relação volume minuto expirado/produção de dióxido de carbono do início ao pico do exercício

LA – limiar anaeróbio

LABA – *long-acting beta₂-agonist* – beta₂-agonistas de longa duração
LAMA – *long-acting anticholinergics* – anticolinérgicos de longa duração
MMII – membros inferiores
mMRC – Medical Research Council modificada
NYHA – New York Heart Association
O₂ – oxigênio
OUES – *oxygen uptake efficiency slope* – inclinação da eficiência do consumo de oxigênio
PAD – pressão arterial diastólica
PAS – pressão arterial sistólica
PC – potência circulatória
PEEP – *positive end-expiratory pressure* – pressão positiva ao final da expiração
P_{ET}CO₂ – pressão parcial de CO₂ ao final da expiração
P_{ET}O₂ – pressão parcial do O₂ ao final da expiração
PSAP – pressão sistólica de artéria pulmonar
PSI -pressão de suporte inspiratória
PV – potência ventilatória
R – taxa de troca respiratória
Raw – resistência de via aérea
SpO₂ – saturação periférica da oxihemoglobina
T_{1/2} $\dot{V}O_2$ – meio tempo de recuperação do $\dot{V}O_2$
TC6 – teste de caminhada de seis minutos
Td – tempo de atraso
TE – tamanho de efeito
TECC – teste de exercício de carga constante
TECP – teste de exercício cardiopulmonar
Tlim – tempo limite de tolerância
TMR – tempo médio de resposta
TT – taxa de trabalho
VA – vias aéreas
VAE – volume de átrio esquerdo
 $\dot{V}CO_2$ – produção de dióxido de carbono
 \dot{V}_E – ventilação minuto
VEF₁ – volume expiratório forçado no 1º segundo

VNI – ventilação não invasiva
 $\dot{V}O_2$ – consumo de oxigênio
VPA – ventilação proporcional assistida
VPE – volumes pulmonares estáticos
VR – volume residual
VS – volume sistólico
VT – volume corrente
VVM – ventilação voluntária máxima
 τ – constante de tempo exponencial

Lista de tabelas

Estudo I

Tabela 1. Características basais dos pacientes.....	30
Tabela 2. Resposta ao TECP incremental.....	34
Tabela 3. Cinética de recuperação da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC após TECC nas intensidades moderada e alta nos grupos IC e IC-DPOC.....	33
Tabela 4. Respostas cardiovasculares, ventilatórias e sensoriais ao TECC em intensidades moderada e alta nos grupos IC e IC-DPOC.....	34

Estudo II

Tabela 1. Cinética de recuperação da FC, $\dot{V}O_2$ e DC após TECC em alta intensidade nos grupos IC e IC-DPOC após VNI.....	60
Tabela 2. Respostas cardiovasculares, ventilatórias e sensoriais nas condições sham e VNI, no pico do TECC em alta intensidade, para os grupos IC e IC-DPOC.....	61

Lista de figuras

Contextualização

- Figura 1.** Ilustração do fenômeno de hiperinsuflação dinâmica.....3
- Figura 2.** Efeitos cardiocirculatórios da mecânica respiratória anormal em pacientes com DPOC.....4
- Figura 3.** Ilustração representativa das cinéticas ao início (“on”) e durante a recuperação (“off”) ao exercício de carga constante.....7

Estudo I

- Figura 1.** Cinética de recuperação da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC após teste de exercício de carga constante em intensidades moderada e alta nos grupos IC e IC-DPOC.....36
- Figura 2.** Correlação entre a inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ e o TMR do $\dot{V}O_2$ após o teste de exercício de carga constante em alta intensidade em pacientes com IC e com IC-DPOC.....36

Estudo II

- Figura 1.** Escala visual usada para identificação do nível de conforto respiratório durante a titulação dos níveis pressóricos da ventilação não-invasiva.....57
- Figura 2.** Cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após teste de exercício de carga constante em alta intensidade num paciente representativo do grupo IC-DPOC.....63
- Figura 3.** Tempo limite de tolerância (T_{lim}) após a ventilação sham e a ventilação não invasiva (VNI) em pacientes com IC (linha sólida) e com IC-DPOC (linha tracejada).....64

SUMÁRIO

Contextualização	1
Referências bibliográficas	12
Estudo I – Hemodinâmica central e cinética de recuperação de oxigênio durante exercício de intensidades alta e moderada: o impacto negativo da coexistência da insuficiência cardíaca e da doença pulmonar obstrutiva crônica.....	24
Resumo	25
Introdução	26
Métodos	28
Resultados	33
Discussão	38
Referências bibliográficas	47
Estudo II – A ventilação não invasiva acelera a cinética de recuperação do consumo de oxigênio na coexistência de insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica.....	53
Resumo	54
Introdução	55
Métodos	56
Resultados	62
Discussão	65
Referências bibliográficas	73
Considerações finais	78
Apêndices.....	79
Apêndice I – Resumo do manuscrito submetido ao periódico <i>European Journal of Applied Physiology</i>	79
Apêndice II – Resumo do manuscrito submetido ao periódico <i>Canadian Journal of Cardiology</i>	80
Apêndice III – Termo de consentimento livre e esclarecido	81
Anexos	84
Anexo I – Carta de submissão do artigo ao periódico <i>European Journal of Applied Physiology</i>	84
Anexo II – Carta de submissão do artigo ao periódico <i>Canadian Journal of Cardiology</i>	85

Anexo III – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – Universidade Federal de São Carlos.....	86
Anexo IV – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – Universidade Federal de São Paulo.....	88

Contextualização

Sabe-se atualmente que as doenças cardiovasculares são aquelas que geram maiores custos referente às internações hospitalares no sistema de saúde nacional e que, em especial, a insuficiência cardíaca (IC) é a causa mais comum de internação em indivíduos com idade acima de 60 anos¹. De acordo com dados do sistema único de saúde, cerca de 25% dos homens e 18,6% das mulheres internados nos hospitais da rede pública apresentam IC (14,7% e 12,1%, respectivamente) ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (10,5% e 6,5% respectivamente)². Além disso, a coexistência dessas doenças aumenta substancialmente com a idade, visto que cerca de um terço dos pacientes idosos com IC também são diagnosticados com DPOC e 20% daqueles com DPOC apresentam IC concomitantemente³⁻⁶. Tal fato pode ser explicado tanto pela alta prevalência de ambas como pela existência de fatores etiológicos comuns, como o tabagismo, presença de inflamação sistêmica e aumento do estresse oxidativo⁷⁻²⁹.

De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia, clinicamente a IC pode ser definida como uma síndrome na qual os pacientes apresentam típicos sintomas (como dispneia e fadiga) e sinais (por exemplo, elevada pressão venosa jugular, edema de tornozelo e estertores crepitantes à ausculta pulmonar), resultantes de função e estrutura cardíacas anormais³⁰. Durante o exercício físico, devido à queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), ao baixo volume sistólico (VS) e à baixa resposta cronotrópica, com valores de frequência cardíaca (FC) insuficientes para compensar o baixo VS, o débito cardíaco (DC) encontra-se também reduzido. Para compensar esta queda, mediante hiperativação simpática, ocorre vasoconstrição sistêmica, a qual, em longo prazo, prejudica a habilidade de distribuir o já reduzido DC para os músculos em atividade³¹⁻³⁶.

Por sua vez, a DPOC caracteriza-se por limitação irreversível ao fluxo aéreo, usualmente progressiva e associada à resposta inflamatória das vias aéreas (VA) frente a partículas ou gases nocivos. A redução no volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) decorre de alterações estruturais e do estreitamento das VA, conseqüentes do heterogêneo processo inflamatório no parênquima e na vasculatura pulmonares. Além disso, a destruição do parênquima pulmonar reduz o recolhimento elástico dos pulmões, contribuindo ainda mais para a limitação ao fluxo aéreo. Progressivamente, portanto, ocorre aprisionamento de ar durante a expiração, resultando em hiperinsuflação pulmonar. Desta forma, as anormalidades na mecânica pulmonar têm sido entendidas como o mecanismo limitante à tolerância ao exercício³⁷, sendo que a reduzida capacidade de exercício traduz-se como um importante determinante do estado de saúde e um marcador de prognóstico independente³⁸. Ainda durante o exercício, por meio de um processo chamado hiperinsuflação dinâmica, ocorre o aprisionamento de ar nos pulmões, na medida em que há aumento da frequência respiratória e declínio do tempo expiratório³⁹⁻⁴². Portanto, há desvantagem mecânica, maior gasto energético e menor eficiência muscular respiratória, conforme a ventilação se aproxima dos altos volumes pulmonares. Além disso, caso haja hiperinsuflação em repouso, a reserva ventilatória encontra-se diminuída para as situações em que houver aumento da demanda, como, por exemplo, durante o exercício^{43,44} (Figura 1).

Contudo, as anormalidades na mecânica pulmonar em pacientes com DPOC podem acarretar efeitos cardiocirculatórios negativos⁴⁵. O excessivo aumento nas pressões abdominal, pleural e alveolar pode reduzir o retorno venoso, reduzindo a pré carga do ventrículo direito e aumentando a pós carga de ambos os ventrículos^{46,47}. A hiperinsuflação, ao causar aumento das pressões alveolares, leva à compressão dos capilares e arteríolas pulmonares, aumentando a resistência vascular pulmonar e

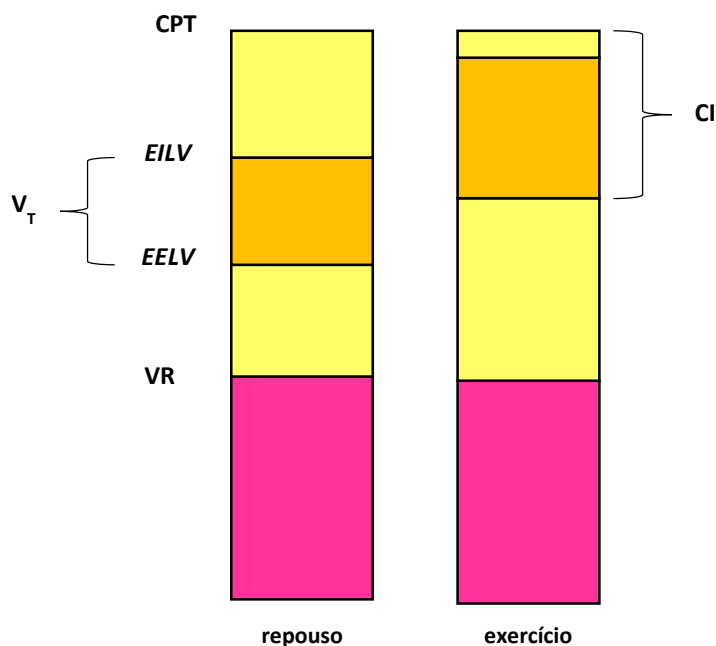


Figura 1. Ilustração do fenômeno de hiperinsuflação dinâmica. Ver o texto para explicação detalhada. CPT=capacidade pulmonar total; V_T =volume corrente; EILV="end inspiratory lung volume" – volume pulmonar ao final da inspiração; EELV="end expiratory lung volume" – volume pulmonar ao final da expiração; VR=volume residual; CI=capacidade inspiratória.

reduzindo a fração de ejeção do ventrículo direito. Além disso, pode provocar compressão mecânica nas câmaras cardíacas e diminuir a complacência das mesmas. Neste caso, os volumes diastólico final, sistólico final e sistólico do ventrículo esquerdo também se tornam menores⁴⁸⁻⁵² (Figura 2).

Entretanto, anormalidades pulmonares, com prejuízos tanto na mecânica pulmonar como na troca gasosa alvéolo-capilar, também são parte da síndrome de IC e conhecidamente se caracterizam como fatores limitantes ao exercício⁵³⁻⁵⁵. Tais disfunções devem-se ao desbalanço na relação ventilação-perfusão e à redução da capacidade de difusão do O_2 , da força e da *endurance* muscular respiratória⁵⁶. Além disso, a capacidade de difusão alveolar se comporta de forma indiretamente proporcional à gravidade da doença⁵⁷. Embora na maioria dos casos essas alterações não causem hipoxemia, a hipersensibilidade do quimiorreceptor periférico, no corpo carotídeo, é uma característica do controle cardiorrespiratório anormal, presente na IC, e

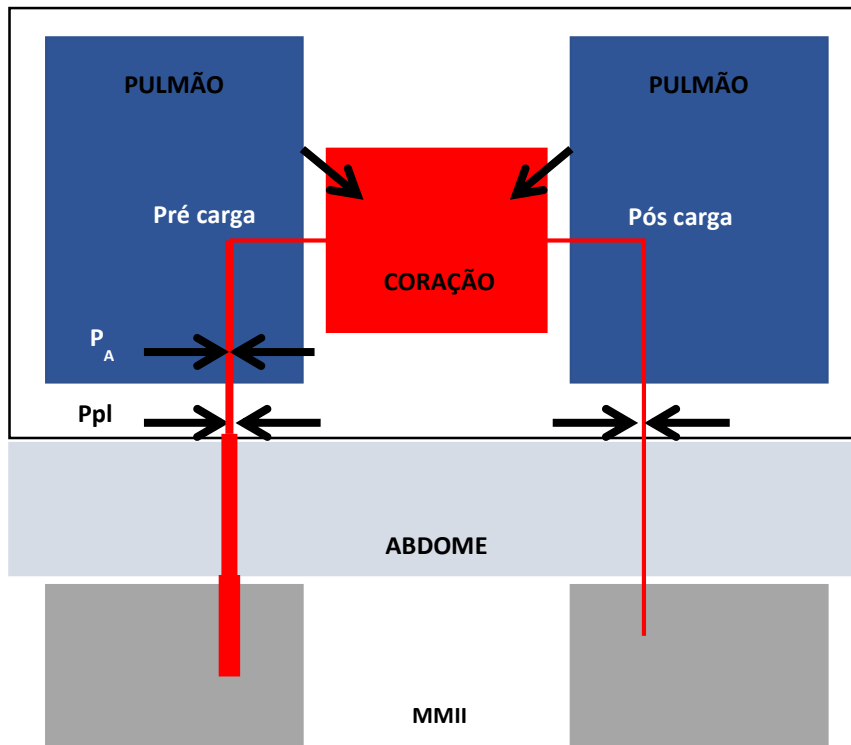


Figura 2. Efeitos cardiocirculatórios da mecânica respiratória anormal em pacientes com DPOC. Ver o texto para explicação detalhada.

pode contribuir para a hiperativação simpática, à atenuação do barorreflexo e à excessiva ventilação durante o exercício, com consequente aumento do trabalho respiratório^{58,59}. Portanto, a ineficiência ventilatória é evidenciada pelo aumento no equivalente ventilatório para o CO₂ (\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}), além de limitação ao fluxo expiratório e fadiga muscular respiratória⁵³.

Sendo assim, no que se refere às respostas ao exercício, a somatória das anormalidades nos sistemas respiratório e cardiovascular pode contribuir ainda mais para a intolerância ao exercício nos indivíduos com IC e DPOC isoladamente, bem como naqueles com a sobreposição IC-DPOC. Por meio de alterações na perfusão e/ou na difusão presentes no processo fisiopatológico de ambas as doenças, as consequências da comorbidade DPOC nos pacientes com IC e vice-versa estão diretamente ligadas ao

prejuízo nas vias de transporte de oxigênio aos tecidos, as quais envolvem diversos sistemas (cardiocirculatório, respiratório, muscular e cerebral)^{53, 60-64}.

Com relação ao período de recuperação após exercício, a recuperação da FC no primeiro minuto após um teste de esforço cardiopulmonar (TECP) incremental menor ou igual a 12 batimentos por minuto (bpm) seria reflexo de lentificada retomada vagal em indivíduos saudáveis⁶⁵. Todavia, tanto em indivíduos com IC quanto naqueles com diagnóstico de DPOC, populações nas quais o desbalanço simpátovagal é mais pronunciado em ambas as situações (repouso e exercício), a lentificação na recuperação da FC está diretamente relacionada ao aumento nas taxas de mortalidade^{66,67}. Além disso, nos indivíduos com coexistência de IC e DPOC, quando comparados a pacientes com IC pura, a FC de recuperação no primeiro minuto é ainda mais lentificada⁶⁰.

De forma objetiva, a cinética do O₂ – tanto no início do exercício (cinética “*on*”) quanto no período de recuperação (cinética “*off*”) – descreve a taxa de mudança no consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$)⁶⁸. A equação de Fick ($\dot{V}O_2 = DC * (CaO_2 - CvO_2)$), sendo $\dot{V}O_2$ em ml/min, DC em L/min e conteúdos arterial e venoso misto de oxigênio – CaO₂ e CvO₂ respectivamente – em ml/L) mostra que o $\dot{V}O_2$ é determinado pelo DC e pela extração sistêmica de O₂, a qual é determinada pelo CaO₂ e pela utilização de O₂ pelos tecidos metabolicamente ativos⁶⁸. Considera-se, assim, que as cinéticas “*on*” e “*off*” podem refletir a interação entre os sistemas cardiovascular, pulmonar e metabólico durante e após o exercício respectivamente e permitem avaliação a respeito da habilidade dos indivíduos com IC e com DPOC para desempenhar as atividades de vida diária (AVD)⁶⁸⁻⁷¹. Sintomas como dispneia e fadiga muscular após exercício, comumente experienciados por pacientes com IC e com DPOC, podem ser compreendidos por meio de diferenças na habilidade de recuperação frente a um esforço^{68,71}. Neste contexto, o exercício submáximo torna-se um importante aliado na

avaliação funcional destes pacientes, visto que suas características metabólicas refletem as respostas fisiológicas às AVD⁶⁸.

Classicamente, a cinética “*on*” durante o exercício submáximo de carga constante consiste em três fases. A fase I, também chamada de fase cardiodinâmica, reflete o rápido aumento do $\dot{V}O_2$ (aproximadamente 15 a 20 segundos), consequência do abrupto aumento no fluxo sanguíneo pulmonar (Figura 3). A fase II reflete o aumento monoexponencial do $\dot{V}O_2$ decorrente do aumento da respiração celular ao nível músculo esquelético. Por fim, a situação de estado estável do $\dot{V}O_2$ – quando o exercício é realizado abaixo do limiar ventilatório – ou de lento incremento do $\dot{V}O_2$ – em intensidades de exercício desempenhadas acima do mesmo limiar – caracterizam a fase III⁶⁸. Comparativamente, a cinética “*off*” seria um parâmetro mais reprodutível que a cinética “*on*” para avaliação dos pacientes com IC, traduzindo-se como uma ferramenta clinicamente viável para análise de intervenções nesses pacientes⁷². Possíveis explicações para a maior reprodutibilidade incluem menos artefatos de movimento e padrão respiratório mais estável durante a recuperação do exercício. Como as oscilações ventilatórias em pacientes com IC são mais pronunciadas na transição repouso-exercício, estas podem influenciar de forma marcante a confiabilidade da avaliação da cinética neste momento. Uma outra explicação pode ser por meio da menor influência da fase I na recuperação do exercício, resultando em maior amplitude do $\dot{V}O_2$ que pode ser utilizado para análise⁶⁸.

Fisiologicamente, as alterações do $\dot{V}O_2$ durante e após o exercício são determinadas pela oxigenação tecidual (oferta de O_2) e pela velocidade com a qual o O_2 pode ser utilizado pelo metabolismo oxidativo (utilização do O_2). A oferta de O_2 depende do

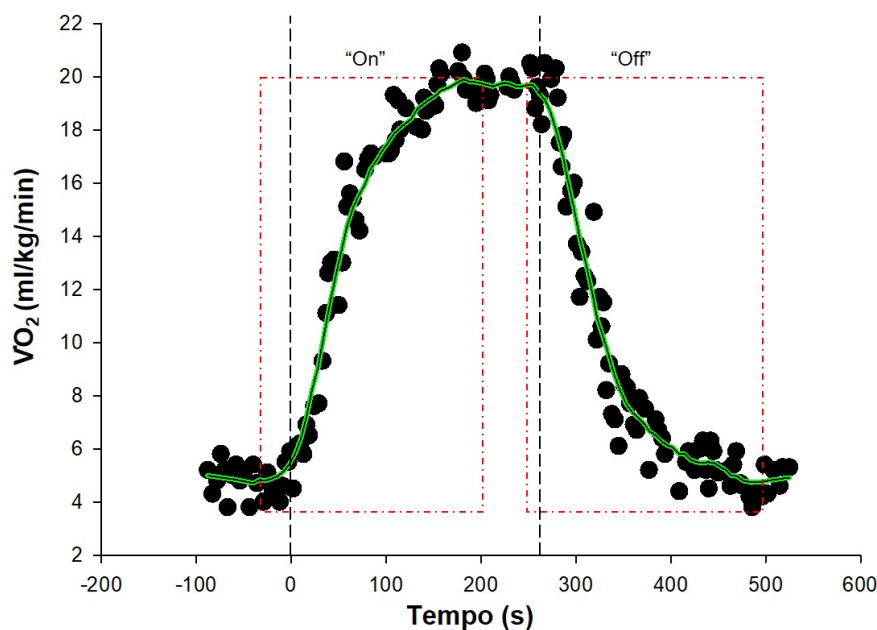


Figura 3. Ilustração representativa dos valores respiração a respiração do $\dot{V}O_2$ durante e após um exercício de carga constante a 80% da taxa de trabalho obtida no teste de exercício cardiopulmonar incremental num paciente com IC. A linha sólida representa o ajuste (“*fit*”) do modelo monoexponencial. A primeira linha vertical tracejada indica o início do exercício e a segunda linha vertical, o início da recuperação.

transporte e da difusão nos pulmões, do CaO_2 , da função cardíaca, da vasoconstrição periférica, da capacidade de vasodilatação local e da difusão deste gás. Por sua vez, a utilização do O_2 é determinada pelo número de mitocôndrias – o qual é influenciado pelo tipo de fibra muscular bem como pela sua distribuição nos músculos esqueléticos – e pela atividade enzimática mitocondrial⁷³. Diversos estudos^{36, 74-78} retrataram lentificação na cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ em pacientes com IC, fato que se relacionou a atrasos na restauração de creatina fosfato e na oferta de O_2 ao músculo em atividade (em função da queda do DC)⁷⁴, baixa taxa de ressaturação do sangue venoso³⁶, baixa taxa de ressíntese de ATP, retenção do CO_2 ⁷⁵, hiperventilação⁷⁶, alto débito de O_2 , anormalidades no metabolismo muscular esquelético⁷⁷ e acúmulo de lactato nas cargas maiores do exercício⁷⁸, sem relação com valores de FEVE, indicador de gravidade da doença^{74,75}. Além disso, o atraso na cinética de recuperação do DC estaria relacionado

aos pacientes mais graves, com menor capacidade de exercício e ventilação ineficiente⁶⁹. A lentificada cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ também se evidenciou como um importante marcador de eventos cardíacos, tais como transplante cardíaco e morte, em pacientes com IC grave⁷⁹. Por outro lado, poucos estudos exploraram a cinética de recuperação em pacientes com DPOC. Bellefleur *et al*⁷⁰ mostraram que a recuperação mais lenta do $\dot{V}O_2$ após TECP relacionou-se com a gravidade da doença. Em concordância, Baty *et al*⁷¹ evidenciaram que a lenta cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após exercício submáximo (teste de caminhada de 6 minutos – TC6) associou-se com parâmetros bem estabelecidos de capacidade de exercício, i.e., distância percorrida no TC6, bem como à gravidade da doença e ao grau de limitação ao fluxo aéreo. Ainda, os pacientes com maior gravidade da DPOC (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD III e IV) apresentam maior prejuízo na cinética de recuperação do DC em relação àqueles com menor grau de obstrução de VA (GOLD I e II)⁸⁰.

Sendo assim, visto que o atraso nas cinéticas do $\dot{V}O_2$ ao início e durante a recuperação ao exercício parece ser predominantemente determinado pelo prejuízo na oferta de O_2 ^{81,82}, medidas que promovam aumento no fluxo sanguíneo muscular e/ou diminuam a demanda de O_2 poderiam aumentar a tolerância ao exercício, bem como acelerar o comportamento cinético⁸². Sabe-se que, em pacientes com IC, os músculos respiratórios podem desviar parte do reduzido DC dos músculos periféricos em atividade, por meio da redistribuição do fluxo sanguíneo. Isso acarreta em aumento da vasoconstrição simpática aos músculos periféricos em atividade, diminuindo ainda mais o fluxo de sangue, a oferta de O_2 e, conseqüentemente, a tolerância ao exercício⁵⁹. Neste sentido, medidas que suscitem a redução da carga imposta aos músculos respiratórios estariam indicadas uma vez que poderiam desencadear melhora na *performance* do exercício⁸³.

O uso da ventilação não invasiva (VNI) pode potencialmente proporcionar redução do trabalho ventilatório, reduzir a hiperinsuflação dinâmica e contribuir para a redistribuição do fluxo sanguíneo dos músculos respiratórios para os músculos periféricos em atividade^{84,85}, além de promover melhora no balanço autonômico^{86,87} e maior tolerância ao exercício^{88,89}, tanto na IC como na DPOC. Ainda, o suporte ventilatório não-invasivo, durante o exercício, pode servir como estratégia para melhorar a interação cardiopulmonar, na medida em que promove redução da pós-carga do ventrículo esquerdo, com conseqüente aumento do DC e melhor oferta de O₂ aos tecidos em pacientes com IC⁹⁰. Ademais, o alívio da musculatura respiratória, em pacientes com IC submetidos à VNI durante o exercício, pode aumentar a disponibilidade do O₂ e de fluxo sanguíneo durante o exercício para os músculos periféricos em atividade, sem repercussões sobre o DC e sobre o CaO₂⁹¹. Em pacientes com DPOC, o uso da VNI pode causar efeitos adversos transitórios sobre a hemodinâmica na medida em que reduz as cinéticas do VS e do DC somente ao início do exercício, sem repercussões durante a fase de estado estável em exercício submáximo de carga constante⁹².

Visto que 1) a combinação dessas duas doenças crônicas pode potencializar as anormalidades observadas em cada caso isoladamente, 2) que a interação entre os sistemas cardiovascular e respiratório, nos pacientes com coexistência de IC e DPOC, pode prejudicar ainda mais a recuperação ao exercício, 3) que ainda existem poucos estudos em seres humanos que abordem os determinantes de intolerância ao exercício na síndrome IC-DPOC bem como o efeito de medidas como a VNI, em especial durante o período de recuperação ao exercício e 4) que, considerando-se a relação entre os tempos de exercício e de intervalo do exercício, a avaliação do período de recuperação pode fornecer parâmetros para melhor prescrição da densidade de treinamento, os

objetivos do presente estudo foram investigar as cinéticas de recuperação da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC após exercício submáximo de carga constante, bem como o efeito da VNI aplicada durante e na recuperação do exercício, em pacientes com coexistência IC-DPOC. Para tanto, dois estudos foram realizados. O primeiro estudo, cujo título é “Hemodinâmica central e cinética de recuperação do consumo de oxigênio durante exercício de intensidades alta e moderada: o impacto negativo da coexistência da insuficiência cardíaca e da doença pulmonar obstrutiva crônica” foi submetido à avaliação do corpo editorial do periódico “*European Journal of Applied Physiology*” (Apêndice I e Anexo I). Já o segundo estudo, intitulado “A ventilação não-invasiva acelera a cinética de recuperação do consumo de oxigênio na coexistência de insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica” foi submetido à avaliação do corpo editorial do periódico “*Canadian Journal of Cardiology*” (Apêndice II e Anexo II). Sucintamente, os resultados sugerem que a combinação de IC e DPOC prejudica ainda mais a recuperação ao exercício submáximo quando comparada a pacientes com IC somente. Além disso, em exercício de carga constante de alta intensidade, o uso da VNI propiciou maior aceleração da cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ em pacientes com IC-DPOC em comparação aos com IC. Visto que os pacientes com doenças crônicas, tais como IC e DPOC, referem dispneia e fadiga prolongadas durante as AVD, a avaliação da recuperação após exercício submáximo pode ser útil para compreender as características metabólicas que contribuem para esses sintomas e para a intolerância ao esforço⁶⁸. Ainda, os resultados deste trabalho sugerem que a prescrição do intervalo entre as séries de treino seja fundamentada pela cinética de recuperação e não somente pelo tempo de execução do exercício. Finalmente, o uso da VNI estaria indicado como uma ferramenta auxiliar para pacientes com coexistência IC-

DPOC em programas de reabilitação cardiorrespiratória que incluem treinamento intervalado de alta intensidade.

Referências bibliográficas

1. Schmidt MA, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *Lancet*. 2011 maio; 61-74.
2. www.datasus.gov.br (acesso em 30 de janeiro de 2018).
3. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, et al. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J* 2002; 143:412–7.
4. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1226–33.
5. Padeletti M, Jelic S, LeJemtel TH. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in the elderly. *Int J Cardiol*. 2008 abril 10; 125(2):209-15.
6. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005 outubro 128(4):2068-75.
7. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M, Tognoni G. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J*. 2012 jan 39(1):51-8.
8. Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, Van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest*. 2003 maio 123(5):1416-24.
9. Janssen DJ, Spruit MA, Uszko-Lencer NH, Schols JM, Wouters EF. Symptoms, comorbidities, and health care in advanced chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure. *J Palliat Med*. 2011 jun 14(6):735-43.

10. Apostolovic S, Jankovic-Tomasevic R, Salinger-Martinovic S, Djordjevic-Radojkovic D, Stanojevic D, Pavlovic M, Stankovic I, Putnikovic B, Kafedzic S, Catovic S, Tahirovic E, Duengen HD. Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. *Aging Clin Exp Res.* 2011 out-dez 23(5-6):337-42.
11. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Böhm M. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease. *Int J Cardiol.* 2010 nov 19;145(2):172-6.
12. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 jan 16;49(2):171-80.
13. Arnold R, Ranchor AV, Koëter GH, de Jongste MJ, Sanderman R. Consequences of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: the relationship between objective and subjective health. *Soc Sci Med.* 2005 Nov;61(10):2144-54.
14. Walke LM, Gallo WT, Tinetti ME, Fried TR. The burden of symptoms among community-dwelling older persons with advanced chronic disease. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 22;164(21):2321-4.
15. Rutten FH, Vonken EJ, Cramer MJ, Moons KG, Velthuis BB, Prakken NH, Lammers JW, Grobbee DE, Mali WP, Hoes AW. Cardiovascular magnetic resonance imaging to identify left-sided chronic heart failure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J.* 2008 Sep;156(3):506-12.
16. Macchia A, Monte S, Romero M, D'Ettoire A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Sep;9(9):942-8.

17. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM, Chiswell K, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur J Heart Fail.* 2012 Apr;14(4):395-403.
18. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Dec;17 Suppl 1: S21-8.
19. Vanfleteren LE, Franssen FM, Uszko-Lencer NH, Spruit MA, Celis M, Gorgels AP, Wouters EF. Frequency and relevance of ischemic electrocardiographic findings in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol.* 2011 Dec;108(11):1669-74.
20. Chhabra SK, Gupta M. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease-heart failure: mechanisms, diagnostic and therapeutic dilemmas. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2010 Oct-Dec;52(4):225-38.
21. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009 Feb;11(2):130-9.
22. Zakynthinos E, Kiropoulos T, Gourgoulisanis K, Filippatos G. Diagnostic and prognostic impact of brain natriuretic peptide in cardiac and noncardiac diseases. *Heart Lung.* 2008 Jul-Aug;37(4):275-85.
23. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW. Recognizing heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ.* 2005 Dec 10;331(7529):1379.

24. Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Mar;16(2):106-11.
25. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, Anand IS, Cohn JN, Tognoni G, Latini R; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail*. 2007 Dec;13(10):797-804.
26. Villar Alvarez F, Méndez Bailón M, de Miguel Díez J. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. *Arch Bronconeumol*. 2009 Aug;45(8):387-93.
27. Mascarenhas J, Lourenço P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J*. 2008 Mar;155(3):521-5.
28. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, Vestbo J, Kjoller E; ECHOS-Lung Function Study Group. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med*. 2008 Oct;264(4):361-9.
29. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases?The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003; 107:1514-1519.
30. European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2012 33, 1787–1847.
31. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle Oxygen Transport and Utilization in Heart Failure: Implications for Exercise (In)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Mar 1;302(5):H1050-63.

32. Hirai T, Zelis R, Musch TI. Effects of nitric oxide synthase inhibition on the muscle blood flow response to exercise in rats with heart failure. *Cardiovasc Res*. 1995 30: 469-76.
33. Copp SW, Hirai DM, Ferreira LF, Poole DC, Musch TI. Progressive chronic heart failure slows the recovery of microvascular O₂ pressures after contractions in the rat spinotrapezius muscle. *Am J Physiol*. 2010 299: H1755-61.
34. Diederich ER, Behnke BJ, McDonough P, Kindig CA, Barstow TJ, Poole DC, Musch TI. Dynamics of microvascular oxygen partial pressure in contracting skeletal muscle of rats with chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2002 56: 479-486.
35. Kindig CA, Musch TI, Basaraba RJ, Poole DC. Impaired capillary hemodynamics in skeletal muscle of rats in chronic heart failure. *J Appl Physiol*. 1999 87: 652-660.
36. Belardinelli R, Barstow TJ, Nguyen P, Wasserman K. Skeletal muscle oxygenation and oxygen uptake kinetics following constant work rate exercise in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997 80: 1319-1324.
37. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4):347–365.
38. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Oca MM, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-12.
39. Calverley PM. Dynamic hyperinflation: is it worth measuring? *Proc Am Thorac Soc*. 2006 3(3):239-44.

40. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 1999 116(2):488-503.
41. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JLC, et al. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol*. 1980;49:511–5.
42. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:770–7.
43. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60:723-9.
44. Vogiatzis I, Stratakos G, Athanasopoulos D, Georgiadou O, Golemati S, Koutsoukou A, Weisman I, Roussos C, Zakynthinos S. Chest wall volume regulation during exercise in COPD patients with GOLD stages II to IV. *Eur Respir J*. 2008 Jul;32(1):42-52.
45. Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration* 2001;68(3):229-39.
46. Cassidy SS, Mitchell JH. Effects of positive pressure breathing on right and left ventricular preload and afterload. *Fed Proc*. 1981 40(8):2178-81.
47. Scharf SM. Cardiovascular effects of airways obstruction. *Lung*. 1991 169(1):1-23.
48. Robotham JL, Lixfeld W, Holland L, MacGregor D, Bryan AC, Rabson J. Effects of respiration on cardiac performance. *J Appl Physiol*. 1978 44(5):703-9.
49. Aliverti A, Dellaca RL, Lotti P, Bertini S, Duranti R, Scano G, Heyman J, Lo Mauro A, Pedotti A, Macklem PT. Influence of expiratory flow-limitation during

- exercise on systemic oxygen delivery in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2005 95(2-3):229-42.
50. Stark-Leyva KN, Beck KC, Johnson BD. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. *J Appl Physiol*. 2004 96(5):1920-7.
51. Potter WA, Olafsson S, Hyatt RE. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in patients with obstructive lung disease. *J. Clin. Invest*. 1971 50: 910-919.
52. Saito S, Miyamoto K, Nishimura M, Aida A, Saito H, Tsujino I, Kawakami Y. Effects of inhaled bronchodilators on pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in patients with COPD. *Chest*. 1999 115(2):376-82.
53. Apostolo A, Giusti G, Gargiulo P, Bussotti M, Agostoni P. Lungs in heart failure. *Pulm Med*. 2012 Nov; 1-9.
54. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Alveolar-capillary membrane conductance is the best pulmonary function correlate of exercise ventilation efficiency in heart failure patients *Eur J Heart Fail*, 2005 October;7(6):1017 - 1022.
55. Agostoni P, Bussotti M, Cattadori G, Margutti E, Contini M, Muratori M, Marenzi G, Fiorentini C. Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure *Eur. Heart J*. 2006 November;27(21):2538 - 2543.
56. Agostoni G, Bussotti M, Palermo P, Guazzi M. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? *Heart*. 2002 December;88(5):453 – 459.
57. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001 104: 544–549.

58. Narkiewicz K, Pesek CA, Van de Borne PJ, Kato M, Somers VK, Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation*. 1999 100: 262–267.
59. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009 Jun;6(2):95-101.
60. Guazzi M, Myers J, Vicenzi M, Bensimhon D, Chase P, Pinkstaff S, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing characteristics in heart failure patients with and without concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):900-5.
61. Tzani P, Piepoli MF, Longo F, Aiello M, Serra W, Maurizio AR, Olivieri D, Chetta A. Resting lung function in the assessment of the exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am J Med Sciences*. 2010 Mar; 339 (3): 210-5.
62. Jelic S, Le Jemtel TH. Diagnostic usefulness of B-type natriuretic peptide and functional consequences of muscle alterations in COPD and chronic heart failure. *Chest*. 2006 Oct;130(4):1220-30.
63. Arbex FF, Alencar MC, Souza A, Mazzuco A, Sperandio PA, Rocha A, Hirai DM, Mancuso F, Berton DC, Borghi-Silva A, Almeida DR, O'Donnell DE, Neder JA. (2016) Exercise Ventilation in COPD: Influence of Systolic Heart Failure. *COPD*. 13(6):693-699. doi: 10.1080/15412555.2016.1174985.
64. Oliveira MF, Arbex FF, Alencar MC, Souza A, Sperandio PA, Medeiros WM, Mazzuco A, Borghi-Silva A, Medina LA, Santos R, Hirai DM, Mancuso F, Almeida D, O'Donnell DE, Neder JA. (2016) Heart Failure Impairs Muscle Blood Flow and Endurance Exercise Tolerance in COPD. *COPD* 13:4, 407-415. doi: 10.3109/15412555.2015.1117435.

65. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New England J Med.* 1999; 341 (18): 1351-57.
66. Lipinski MJ, Vetrovec GW, Gorelik D, Froelicher VF. The importance of heart rate recovery in patients with heart failure or left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiac Failure.* 2005; 11(8): 624-30.
67. Lacasse M, Maltais F, Poirier P, Lacasse Y, Marquis K, Jobin J, LeBlanc P. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005; 99: 877-86.
68. Kemps HMC, Schep G, Hoogsteen J, Thijssen EJM, De Vries WR, Zonderland ML, Doevendans PAFM. Oxygen uptake kinetics in chronic heart failure: clinical and physiological aspects. *Neth Heart J.* 2009; 17(6): 238-44.
69. Myers JN, Gujja P, Neelagaru S, Hsu L, Burkhoff L. Noninvasive measurement of cardiac performance in recovery from exercise in heart failure patients. *Clinics.* 2011;66(4):649-656.
70. Bellefleur M, Debeaumont D, Boutry A, Netchitailo M, Cuvelier A, Muir JF, et al. Early-Phase Recovery of Cardiorespiratory Measurements after Maximal Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Med.* 2016; 2016:9160781. <https://doi.org/10.1155/2016/9160781> PMID: 28018674
71. Baty F, van Gestel AJR, Kern L, Brutsche MH. Oxygen uptake recovery kinetics after the 6-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2106; 92: 371-379. DOI: 10.1159/000452307

72. Kemps HMC, De Vries WR, Hoogeveen AR, Zonderland ML, Thijssen EJM, Schep G. Reproducibility of onset and recovery oxygen uptake kinetics in moderately impaired patients with chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol.* 2007; 100:45–52.
73. Koga S, Rossiter HB, Heinonen I, Musch TI, Poole DC. Dynamic heterogeneity of exercising muscle blood flow and O₂ utilization. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(5):860-76. doi: 10.1249/MSS.0000000000000178
74. Daida H, Allison TG, Johnson BD, Squires RW, Gau GT. Further increase in oxygen uptake during early active recovery following maximal exercise in chronic heart failure. *Chest.* 1996; 109: 47-51.
75. Scrutino D, Passantino A, Lagioia R, Napoli F, Ricci A, Rizzon P. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology.* 1998; 64: 117–124.
76. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Nikolaou C, Tsagalou E, Sakellariou D, Terovitis I, Papazachou O, Drakos S, Papamichalopoulos A. Early recovery of oxygen kinetics after submaximal exercise test predicts functional capacity in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001. 3: 685-92.
77. Picozzi NM, Clark AL, Lindsay KA, McCann GP, Hillis WS. Responses to constant work exercise in patients with chronic heart failure. *Heart.* 1999;82:482–485.
78. Turner AP, Cathcart AJ, Parker ME, Worth CB, Wilson J, Ward SA. Oxygen uptake and muscle desaturation kinetics during intermittent cycling. *Med Sci Sports Med.* 2006; 492-503.
79. Fortin M, Turgeon PY, Nadreau É, Grégoire P, Maltais LG, Sénéchal M, Provencher S, Maltais F. Prognostic Value of Oxygen Kinetics During Recovery From Cardiopulmonary Exercise Testing in

Patients With Chronic Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2015 Oct;31(10):1259-65. doi: 10.1016/j.cjca.2015.02.015.

80. Vasilopoulou MK, Vogiatzis I, Nasis I, Spetsioti S, Cherouveim E, Koskolou M, Kortianou EA, Louvaris Z, Kaltsakas G, Koutsoukou A, Koulouris NG, Alchanatis M. On- and off-exercise kinetics of cardiac output in response to cycling and walking in COPD patients with GOLD Stages I–IV. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 181 (2012) 351– 358.

81. Kemps HMC, Schep G, Zonderland ML, Thijssen EJ, De Vries WR, Wessels B, Doevendans PA, Wijn PF. Are oxygen uptake kinetics in chronic heart failure limited by oxygen delivery or oxygen utilization? *International Journal of Cardiology*. 2010; 142: 138–144. (I)

82. Kemps HMC, Prompers JJ, Wessels B, De Vries WR, Zonderland ML, Thijssen EJ, Nicolay K, Schep G, Doevendans PA. Skeletal muscle metabolic recovery following submaximal exercise in chronic heart failure is limited more by O₂ delivery than O₂ utilization. *Clinical Science*. 2010; 118: 203–210. (II)

83. Chiappa, GR, Roseguini BT, Vieira PJC, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, Ferlin EL, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(17): 1663-71.

84. Ambrosino N, Xie L (2017): The Use of Non-invasive Ventilation during Exercise Training in COPD Patients, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, DOI: 10.1080/15412555.2017.1298582.

85. Ricci C, Terzoni S, Gaeta M, Sorgente A, Destrebecq A, Gigliotti F. Physical training and noninvasive ventilation in COPD patients: a meta-analysis. *Respir Care* 2014;59(5):709 –717.

86. Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, Pantoni CBF, Simões RP, Martins LEB, Catai AM. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med.* 2008; 102: 1117-23. (I)
87. Reis MS, Sampaio LMM, Lacerda D, De Oliveira LVF, Pereira GB, Pantoni CBF, Di Thommazo L, Catai AM, Borghi-Silva A. Acute effects of different levels of continuous positive airway pressure on cardiac autonomic modulation in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci.* 2010 Oct; 5: 719-27
88. Bittencourt HS, Reis HFC, Lima MS, Neto MG. Non-invasive ventilation in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108(2):161-168
89. Bündchen DC, Gonzáles AI, De Noronha M, Brüggemann AK, Sties SW, De Carvalho T. Noninvasive ventilation and exercise tolerance in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Braz J Phys Ther.* 2014 Sept-Oct; 18(5):385-394. <http://dx.doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0039>.
90. Lalande S, Luoma CE, Miller AD, Johnson BD. Expiratory loading improves cardiac output during exercise in heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 2012: 2309-14.
91. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, Barroco AC, Berton DC, Vilaça D, Lira-Filho EB, Ribeiro D, Nery LE, Neder JA. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Jun;294(6):H2465-72. (II)
92. Carrascossa CR, Oliveira CC, Borghi-Silva A, Ferreira EM, Maya J, Queiroga F Jr, Berton DC, Nery LE, Neder JA. Haemodynamic effects of proportional assist ventilation during high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2010 Nov;15(8):1185-91.

ESTUDO I

**HEMODINÂMICA CENTRAL E CINÉTICA DE RECUPERAÇÃO DO
CONSUMO DE OXIGÊNIO DURANTE EXERCÍCIO DE INTENSIDADES
ALTA E MODERADA: O IMPACTO NEGATIVO DA COEXISTÊNCIA DA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA**

Resumo

Objetivo: A cinética do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) durante a recuperação ao exercício fornece informações valiosas acerca da capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O objetivo deste estudo é investigar a influência da coexistência de IC e DPOC na recuperação ao exercício submáximo. **Métodos:** Nove pacientes do sexo masculino com IC-DPOC e 10 pacientes com IC, pareados de acordo com idade, gênero e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram submetidos a teste de exercício de carga constante de moderada e alta intensidades. As cinéticas de recuperação do $\dot{V}O_2$, frequência cardíaca (FC) e débito cardíaco (DC) foram determinadas por meio da relação monoexponencial entre essas variáveis e o tempo. **Resultados:** Pacientes com IC-DPOC apresentaram menor amplitude na recuperação cinética do DC para ambas as cargas (moderada: 2.9 ± 0.7 vs 1.8 ± 0.4 s; alta: 5.4 ± 2.3 vs 3.4 ± 1.4 s). A constante de tempo de recuperação da FC (36.3 ± 11.5 vs 65.9 ± 33.0 s; 44.6 ± 24.0 vs 83.6 ± 55.4 s) e do DC (35.8 ± 9.5 vs 74.3 ± 31.1 s; 49.0 ± 22.5 vs 78.3 ± 55.3 s) e o tempo médio de resposta (TMR) do DC (43.9 ± 5.6 vs 80.7 ± 27.6 s; 62.5 ± 22.8 vs 94.5 ± 57.2 s) (moderada vs alta; IC e IC-DPOC respectivamente) foram mais lentos após exercício de alta intensidade para ambos os grupos. Os grupos IC e IC-DPOC não foram diferentemente afetados pela carga ($p > .05$ na análise grupo vs carga). A eficiência ventilatória se relacionou com o TMR do $\dot{V}O_2$ durante o exercício de alta intensidade nos pacientes com IC-DPOC ($r=0.71$). **Conclusão:** Os resultados sugerem que a combinação de IC e DPOC pode piorar a cinética de recuperação ao exercício, quando comparados a pacientes com IC somente. Considerando-se a relação entre os tempos de exercício e de intervalo do exercício, a avaliação do período de recuperação pode fornecer parâmetros para melhor prescrição da densidade de treinamento bem como também pode ser útil para compreender as características fisiopatológicas que contribuem para os sintomas e à intolerância ao exercício, em especial nos pacientes com coexistência de IC e DPOC.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; cinética de recuperação do consumo de oxigênio, da frequência cardíaca e do débito cardíaco; exercício de carga constante.

Introdução

A intolerância ao exercício é uma característica multifatorial da insuficiência cardíaca (IC)¹ e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)². As consequências dessa comorbidade estão ligadas a desarranjos nas vias de transporte de oxigênio, que englobam distúrbios de perfusão e/ou difusão dos sistemas cardiovascular, respiratório, muscular e cerebral, características presentes no processo fisiopatológico de ambas as doenças³.

A cinética de consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) durante o início ou a recuperação do exercício demonstrou fornecer informações valiosas sobre a capacidade funcional em pacientes com IC e com DPOC. Além disso, a avaliação da cinética do $\dot{V}O_2$ durante o exercício submáximo é importante considerando-se suas características metabólicas, as quais refletem as respostas fisiológicas às atividades da vida diária (AVD)^{4,5}. Vários fatores podem contribuir para anormalidades na cinética do $\dot{V}O_2$ durante a recuperação do exercício, incluindo restauração tardia de creatina fosfato^{6,7}, aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio devido ao menor débito cardíaco (DC) após o exercício⁶, taxa mais lenta de ressaturação do sangue venoso⁷ e de reabastecimento das reservas de energia nos músculos esqueléticos periféricos⁸. Além disso, parece não haver correlação entre a cinética do $\dot{V}O_2$ e os marcadores de gravidade da doença, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)^{6,8}. Ainda, os pacientes com IC mais grave, a capacidade de exercício reduzida e a ventilação ineficiente podem ser identificadas pela lentificação da cinética do DC na recuperação ao exercício⁹. Ademais, a taxa de recuperação do $\dot{V}O_2$ aos 2 minutos após o exercício mostrou ser um marcador prognóstico significativo para eventos cardíacos, como morte, transplante cardíaco e implante cardíaco mecânico em pacientes com IC grave¹⁰.

Em indivíduos saudáveis, a redução na oferta sistêmica de O_2 , maior cinética do $\dot{V}O_2$ durante a recuperação e hipoxemia possivelmente devido à hipercapnia podem ser explicadas pela presença de um dispositivo de limitação ao fluxo expiratório durante o exercício¹¹. Em pacientes com DPOC, poucos estudos exploraram variáveis da cinética de recuperação. Um estudo clínico que investigou as cinéticas do $\dot{V}O_2$ e da frequência cardíaca (FC) durante a fase inicial de recuperação após um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) máximo em pacientes com DPOC mostrou que a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ aumentou de acordo com a gravidade da doença e que foi mais lenta, comparada a um grupo controle saudável¹². Recentemente, a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ (meio tempo de recuperação do $\dot{V}O_2 - T_{1/2} \dot{V}O_2$) após exercício submáximo (teste de caminhada de 6 minutos - TC6) foi associada a parâmetros estabelecidos de capacidade de exercício (distância percorrida no TC6) em pacientes com DPOC¹³. Os autores mostraram que o comprometimento do $T_{1/2} \dot{V}O_2$ também depende da gravidade da doença e do grau de limitação do fluxo aéreo, sugerindo que a dispneia e/ou fadiga prolongadas após o exercício, comumente relatadas por pacientes com DPOC, podem ser entendidas por diferenças na capacidade de recuperação.

De acordo com nosso conhecimento, a cinética de recuperação em pacientes com IC e DPOC coexistentes não foi completamente explorada. Portanto, o objetivo principal deste estudo foi investigar a influência da comorbidade DPOC em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida nas cinéticas de recuperação do $\dot{V}O_2$, da FC e do DC após teste de exercício de carga constante (TECC) de intensidades moderada e alta. Considerando que a combinação dessas duas doenças crônicas pode potencializar as anormalidades observadas em cada caso individualmente, hipotetizamos que a interação cardiovascular e respiratória em pacientes com IC e DPOC coexistentes pode prejudicar ainda mais a recuperação ao exercício submáximo e, conseqüentemente, lentificar a

cinética de recuperação em maior proporção quando comparada a pacientes com IC apenas.

Métodos

Sujeitos

Nove homens sedentários, com evidência ecocardiográfica de IC com FEVE <40% combinada com DPOC relacionada ao tabagismo e diagnosticada por espirometria (volume expiratório forçado em 1s (VEF₁)/capacidade vital forçada (CVF) <0,7)¹⁴, e 10 pacientes com IC, pareados de acordo com idade, gênero e FEVE, foram incluídos neste estudo clínico prospectivo transversal. Todos os pacientes foram atendidos pelos mesmos cardiologistas e pneumologistas em um ambulatório especializado e otimamente tratados antes do início do estudo por pelo menos 3 meses (Tabela 1). Nenhum episódio de descompensação ocorreu em qualquer indivíduo por pelo menos um mês antes do início do estudo. Os principais critérios de exclusão foram uso de oxigenoterapia, reabilitação cardiorrespiratória recente (dentro de 6 meses), diabetes mellitus tipo I ou tipo II não controlada, doença vascular periférica, condições ortopédicas/reumatológicas/neurológicas que impediriam a participação no protocolo, outras doenças respiratórias concomitantes, qualquer contraindicação ao teste de esforço de acordo com as diretrizes da *American Heart Association*¹⁵, e a incapacidade de entender e cooperar com os procedimentos. Todos os indivíduos foram informados sobre os objetivos do estudo, procedimentos experimentais e potenciais riscos e deram consentimento (Apêndice III) por escrito antes do início do estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital São Paulo, São Paulo (protocolo 424.135/2013) (Anexo IV) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da

Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP (protocolo 515.654/2014) (Anexo III).

Protocolo

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação abrangente, dividida em três dias: (1) avaliação clínica por um médico e um fisioterapeuta, seguida de testes de função pulmonar (gasometria de repouso, espirometria, volumes pulmonares estáticos – VPE e capacidade de difusão para o monóxido de carbono – D_{CO}) e ecocardiografia (com doppler e cálculo da FEVE pelo método de Simpson) realizada pelo mesmo ecocardiografista¹⁶; (2) TECP incremental; e (3) TECC.

Principais medidas

Função pulmonar: Espirometria, D_{CO} e VPE (1085 ELITE DTM, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, EUA) foram medidos de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society/European Respiratory Society¹⁷⁻¹⁹. A gasometria arterial em repouso foi obtida por coleta de amostras de sangue da artéria radial²⁰.

Teste de exercício cardiopulmonar: O teste de exercício incremental, composto de 2 minutos de repouso, 2 minutos de exercício sem carga, seguidos do incremento da carga (5 ou 10 W), limitado por sintoma foi realizado num cicloergômetro (Corival 400, Lode BV, Holanda)²¹. Os pacientes foram previamente orientados a manter o uso regular das medicações e instruídos quanto às etapas do teste e cessação do exercício. Uma semana após o TECP incremental, os pacientes realizaram o TECC no mesmo cicloergômetro, em dois estágios, iniciando em 40% a 50% (moderada) (por 4 min) e, após um período de repouso passivo de 4 min, a 80% (alta) da taxa de trabalho obtida no TECP incremental, até o limite de tolerância (T_{lim}). Para ambos os testes, o $\dot{V}O_2$ (L/min),

Tabela 1. Características basais dos pacientes^a

	IC (n=10)	IC-DPOC (n=9)
Demográficas		
Idade, anos	61.1±6.7	66.2±5.9
IMC, kg/m ²	26.2±3.3	24.8±2.9
mMRC ≥2, %	0.7	0.3
NYHA score I/II/III	2/5/3	3/5/1
Tabagismo, nunca/ex/actual, n		
Anos-maço	0/9/1	0/9/0
	49.4±26.2	53.9±35.5
Ecocardiograma		
FEVE, %	31.0±4.6	34.4±6.6
DDVE, mm	66.6±8.6	67.8±6.5
DSVE, mm*	57.3±8.2	60.0±8.6
VAE, ml/m ² *	43.1±18.9	46.7±9.6
E/e**	10.2 [7.4-16.8]	11.1 [9.7-13.2]
PSAP estimada, mmHg*	45.0±11.4	50.5±16.3
DVD, mm	26.2±5.2	26.1±4.6
Função Pulmonar		
CVF, % prev	82.8±11.4	79.9±11.3
CVF, L	3.3±0.5	3.0±0.5
VEF ₁ , % prev	82.7±12.1	65.7±15.3 ^b
VEF ₁ , L	2.5±0.4	1.9±0.5 ^b
VEF ₁ /CVF	77.8±3.7	62.5±10.0 ^c
CVL, % prev	85.0 [77.7-90.0]	78.0 [75.0-99.0]
CVL, L	3.3±0.5	3.2±0.5
CPT, % prev	87.6±12.0	93.8±19.4
CI, % prev	84.7±20.9	80.4±22.0
CI/CPT	0.4±0.0	0.4±0.0
VR, % prev	118.4±16.1	135.9±46.4
VR/CPT	0.4±0.0	0.4±0.0
CRF, % pred	91.5 [84.2-97.5]	108.0 [89.5-112.0]
Raw, (cmH ₂ O/L/s)	0.8 [0.4-1.7]	3.0 [1.1-6.7] ^b
Dco, % prev [#]	63.1±15.8	46.7±11.7 ^b
PaO ₂ , mmHg	84.5±10.5	75.7±7.6
PaCO ₂ , mmHg	32.8±3.5	35.3±1.9
SO ₂ , %	95.5±2.3	94.9±1.8
Principais comorbidades, n (%)		
Hipertensão	9 (90.0)	8 (88.9)
Diabetes tipo II	6 (60.0)	2 (22.2)
Hipercolesterolemia	6 (60.0)	6 (66.7)
Apneia do sono	3 (30.0)	1 (11.1)
Doença renal crônica	0	3 (33.3)
Fibrilação atrial crônica	1 (10.0)	1 (11.1)
DAC	9 (90.0)	5 (55.5)
Etilismo, ex/actual	3 (30.0)/0	2 (22.2)/0
Terapia, n (%)		
LABA	0	4 (44.4) ^b
LAMA	0	2 (22.2)
ICS	0	1 (11.1)
Xantinas	0	1 (11.1)
LABA + LAMA	0	3 (33.3)
LABA + ICS	0	2 (22.2)
LABA + ICS + LAMA	0	0
Beta-bloqueador	10 (100.0)	9 (100.0)
Dose de beta-bloqueador, mg	50.0 [50.0-56.3]	50.0 [31.3-50.0] ^b
IECA/BRA	10 (100.0)	8 (88.9)
Bloqueador canal de cálcio	0	3 (33.3)
Diuréticos	10 (100.0)	9 (100.0)
Digital	4 (40.0)	4 (44.4)
Antiagregante plaquetário	5 (50.0)	6 (66.7)
Estatinas	7 (70.0)	6 (66.7)
Antiarrítmicos	1 (10.0)	1 (11.1)
Hipoglicemiantes	6 (60.0)	2 (22.2)
Protetor gástrico	5 (50.0)	3 (33.3)

IMC=índice de massa corpórea; mMRC=Medical Research Council modificada; NYHA=New York Heart Association; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE=diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VAE=volume de átrio esquerdo; PSAP=pressão sistólica de artéria pulmonar; DVD=diâmetro do ventrículo direito; CVF=capacidade vital forçada; VEF₁=volume expiratório forçado no 1º segundo; CVL=capacidade vital lenta; CPT= capacidade pulmonar total; CI= capacidade inspiratória; VR=volume residual; CRF=capacidade residual funcional; Raw=resistência de via aérea; Dco=capacidade de difusão para o monóxido de carbono; DAC=doença arterial coronariana; LABA=beta-agonistas de longa duração-long-acting beta-agonist; ICS=corticosteróides inalatórios-inhaled corticosteroids; LAMA=anticolinérgicos de longa duração-long-acting anticholinergics; IECA=inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA=bloqueador do receptor de angiotensina II. * DSVF-N=9 para IC e 6 para IC-DPOC; VAE-N=9 para IC e 6 para IC-DPOC; E/e*-N=8 para IC e 5 para IC-DPOC; PSAP-N=5 para IC e 4 para IC-DPOC; # N pacientes que atingiram os critérios de aceitação para o teste de Dco=9 para IC e 7 para IC-DPOC; ^b=os dados estão apresentados em média±desvio-padrão ou mediana [intervalo interquartil]; ^b= p<.05; ^c= p<.001.

a produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$, L/min), a taxa de troca respiratória ($R=\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$), ventilação minuto (\dot{V}_E , L/min), volume corrente (V_T , ml), pressão parcial de CO_2 ao final da expiração ($P_{ET}CO_2$, mmHg) e frequência respiratória (incursões/min) foram obtidos em cada respiração e por média de 10s (*CardiO2 System, Medical Graphics*). A saturação periférica da oxihemoglobina foi medida de forma não invasiva pela oximetria de pulso (SpO_2 ,%; Nonin 7500, Nonin). A dispneia e a fadiga de membros inferiores foram classificadas de acordo com a escala de Borg 0-10 no pico do exercício²². O limiar anaeróbio (LA) foi identificado de forma não invasiva utilizando-se variáveis de troca gasosa (método do V-slope)²³. A cinética do $\dot{V}O_2$ durante a recuperação foi caracterizada pelo tempo necessário para queda de 50% do $\dot{V}O_2$ pico a partir do início da recuperação ($T^{1/2,s}$)²⁴. A ventilação voluntária máxima foi estimada a partir do produto VEF_1*40 ²¹. Usando dados do TECP incremental, a relação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ do início ao pico do exercício foi obtida via regressão linear de mínimos quadrados (ie, $y=mx+b$, m =inclinação – *slope*) (*Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA, EUA*)²⁵. A inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES – *oxygen uptake efficiency slope*) foi calculada por meio da transformação logarítmica (base 10) da \dot{V}_E no eixo x e do $\dot{V}O_2$ no eixo y , ambas as variáveis expressas em L/min²⁶. A potência circulatória (PC, mmHg.mlO₂/kg/min) foi definida como o produto do $\dot{V}O_2$ pico e da pressão arterial sistólica (PAS) pico²⁷. A potência ventilatória (PV, mmHg) foi definida como PAS pico dividida pela inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ ²⁸. A FC (bpm) foi determinada usando o intervalo RR do sistema Polar® (*Polar® S810i, Kempele, Finlândia*). Potenciais arritmias cardíacas foram continuamente monitoradas por um eletrocardiograma de 12 derivações.

Débito cardíaco: As variáveis hemodinâmicas (volume sistólico – VS, ml, e DC, L/min) foram avaliadas de modo não invasivo ao longo do TECC por um sistema

cardiográfico de impedância (*PhysioflowPF-5TM*, *Manatec Biomedical, Paris, França*). Princípios de operação e algoritmos foram descritos anteriormente²⁹.

Análise cinética: Os dados de respiração a respiração do $\dot{V}O_2$, a FC batimento a batimento e a hemodinâmica (DC) foram alinhados ao longo do tempo para os 30s finais das cargas de exercício e interpolados segundo a segundo. A cinética destas respostas foi determinada por regressão não linear usando uma técnica de mínimos quadrados e a constante de tempo exponencial τ do $\dot{V}O_2$, da FC e do DC durante a recuperação foi determinada pela relação monoexponencial⁴ entre essas variáveis e tempo durante 240s de recuperação, usando a seguinte fórmula (*SigmaPlot 11.0, Systat Software Inc., San Jose, Ca, EUA*): $Y = Y_0 - A \cdot (1 - e^{-(t-T_d)/\tau})$ em que y é o $\dot{V}O_2$, FC ou DC, y_0 é o $\dot{V}O_2$, FC ou DC no tempo zero (início da fase de recuperação), A é amplitude do $\dot{V}O_2$, FC ou DC durante a recuperação do exercício (ml/ kg/min, bpm, L/min, respectivamente), T_d é o tempo de atraso (s) e τ é a constante de tempo exponencial (s). Essa constante de tempo reflete o tempo necessário para atingir 63% da diferença entre os valores inicial (pico do exercício) e basal. A cinética geral foi determinada pelo tempo médio de resposta ($TMR = \tau + T_d$).

Análise estatística

Os resultados estão expressos em média \pm desvio padrão, salvo indicação em contrário. Todas as análises estatísticas foram conduzidas em um nível de significância de 95% usando o software *SPSS Statistics for Windows, Versão 17.0*, (*SPSS Inc., Chicago, IL, EUA*). Após inspeção visual, o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados e o teste de *Levene*, para verificar a homogeneidade dos dados. Para as características basais dos pacientes e respostas ao TECP incremental, os pacientes com IC e IC-DPOC foram contrastados por teste t independente ou teste de

Mann-Whitney, de acordo com a distribuição das variáveis. O teste de Fisher foi usado para comparações de variáveis qualitativas. A ANOVA *two-way* independente foi usada para comparar as respostas cinéticas de recuperação, tendo grupos (IC e IC-DPOC) e carga (moderada e alta) como fatores fixos. A ANOVA *two-way* independente também foi usada para comparar as respostas cardiovasculares e ventilatórias às cargas moderada e alta no TECC tendo grupos (IC e IC-DPOC) e momento (pico-moderada, *isotime* e pico-alta) como fatores fixos, com apropriadas correções *Bonferroni* para comparações múltiplas. O tamanho de efeito (TE) intra e entre grupos foi calculado usando *Cohen's d* e interpretados como pequenos (0,20-0,49), médios (0,50-0,79), grandes (0,80-1,29) e muito grandes ($>1,30$)³⁰. O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para testar a associação entre τ e TMR do $\dot{V}O_2$, FC e DC (variáveis dependentes) e marcadores de gravidade da doença em repouso (FEVE e VEF_1) e durante exercício máximo ($\dot{V}O_2$ pico, FC pico, FC de recuperação em 1 minuto pós-TECP – FCR_1 , $\Delta\dot{V}O_2/\Delta$ taxa de trabalho, OUES e $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ (variáveis independentes). A magnitude das correlações foi determinada considerando o seguinte esquema de classificação para valores de r: 0,26-0,49: baixo ou fraco; 0,50-0,69: moderado; 0,70-0,89: forte ou alto; 0,90-1,0: muito alto³¹.

Resultados

Características gerais

Trinta e nove pacientes (19 com IC e 20 com IC-DPOC) foram recrutados de um ambulatório especializado de IC/IC-DPOC (amostra de conveniência). Dezesete não preencheram os critérios de inclusão [descompensação clínica (1 IC, 3 IC-DPOC), alto nível de atividade física (1 IC), limitação ortopédica (1 IC, 1 IC-DPOC), índice de massa corpórea (IMC) acima de 30 (1 IC-DPOC), fibrose pulmonar (1 IC-DPOC),

Tabela 2. Resposta ao TECP incremental^a

	IC (n=10)	IC-DPOC (n=9)
Taxa de trabalho, W	71.7±29.7	58.9±14.2
Taxa de trabalho, % prev	57.1±19.5	53.4±11.1
$\dot{V}O_2$ pico, ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹	15.5±5.0	14.7±2.4
$\dot{V}O_2$ pico, % prev	63.5±18.2	63.6±7.7
P _{ET} CO ₂ repouso, mmHg	31.2±2.6	30.6±3.3
P _{ET} CO ₂ pico, mmHg	30.7 [23.8-34.7]	31.6 [28.7-32.4]
R pico	1.2 [1.1-1.3]	1.1 [1.0-1.2]
FC repouso, bpm	70.2±6.8	67.3±16.0
FC pico, bpm	118.6±20.1	101.7±21.3
FC pico, % prev	74.5±12.3	66.0±13.2
PAS pico, mmHg	118.9±23.9	124.7±17.9
PAD pico, mmHg	70.8±11.3	71.7±13.0
Pulso de O ₂ pico, ml.bpm ⁻¹	10.0±3.4	10.4±2.3
$\dot{V}_E / \dot{V}O_2$ pico	49.1±14.1	44.6±7.1
$\dot{V}O_2$ LA, L/min	1.0±0.4	0.9±0.1
$\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ LA	38.7±7.1	39.3±3.4
FC LA, bpm	104.2±19.6	98.6±20.8
T ½ $\dot{V}O_2$, s	140 [107.5-240]	200 [150-225]
\dot{V}_E / VVM	0.5±0.1	0.6±0.1
SpO ₂ pico, %	97.0±1.6	94.9±3.6
SpO ₂ pico-repouso, %	1.0 [(-1.0)-1.0]	0.0 [(-1.0)-0.5]
Dispneia pico	7.2±2.5	7.8±1.6
Fadiga de MMII pico	8.5 [6.3-10.0]	10.0 [7.5-10.0]
FCR ₁ , bpm	18.8±11.9	10.7±7.2
$\Delta \dot{V}O_2 / \Delta TT$, ml/min/W	9.3±2.9	8.6±1.9
$\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ slope	39.5±10.4	37.0±6.2
OUES	1.4±0.5	1.4±0.3
PC, mmHg.mlO ₂ .kg ⁻¹ .min ⁻¹	1876.7±790.8	1830.1±383.0
PV, mmHg	3.3±1.2	3.4±0.5

TECP=teste de exercício cardiopulmonar; $\dot{V}O_2$ =consumo de oxigênio; P_{ET}CO₂=pressão parcial do CO₂ ao final da expiração; FC=frequência cardíaca; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; \dot{V}_E =ventilação; R=taxa de troca respiratória; LA=limiar de anaerobiose; T ½ $\dot{V}O_2$ =tempo necessário para queda de 50% do $\dot{V}O_2$ pico a partir do início da recuperação; VVM=ventilação voluntária máxima; MMII=membros inferiores; FCR₁=FC de recuperação em 1 minuto após TECP; TT= taxa de trabalho; OUES=oxygen uptake efficiency slope – inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; PC=potência circulatória; PV=potência ventilatória. ^a=os dados estão reportados em média±desvio-padrão ou mediana [intervalo interquartil].

recusa em participar (5 IC, 3 IC-DPOC)]. Onze pacientes com IC e 11 com IC-DPOC foram inicialmente incluídos; no entanto, três foram excluídos [não realizou TECP adequadamente (1 IC) e eventos cardiorrespiratórios (2 IC-DPOC, 1 parada respiratória e 1 taquicardia ventricular sustentada, ambos durante TECC)]. As características clínicas basais dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1. Os indivíduos foram bem pareados de acordo com idade, IMC, sintomas e FEVE e todos apresentaram histórico de tabagismo, sem diferenças significativas na carga tabágica. Como esperado, os pacientes com IC-DPOC apresentaram menores FEV₁ e D_{CO} e maior resistência de vias

aéreas (Raw) ($p < 0,05$) com diferenças não significativas na oxigenação arterial e na pressão parcial do dióxido de carbono. Ambos os grupos não diferiram em termos de VPE [capacidade pulmonar total (CPT), capacidade inspiratória (CI), volume residual (VR) e capacidade residual funcional]. O grau de limitação ao fluxo aéreo no grupo IC-DPOC foi $n = 2, 6, 1$ e zero para GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) I, II, III e IV, respectivamente. A causa mais comum de IC foi cardiomiopatia isquêmica (9 IC, 5 IC-DPOC), seguida por etiologia idiopática (1 IC, 3 IC-DPOC) e etiologia valvar (1 IC-DPOC). De acordo com a Tabela 2, os pacientes não diferiram em termos de respostas ao TECP incremental.

Cinética de recuperação da FC, $\dot{V}O_2$ e DC após TECC de intensidades moderada e alta

Houve efeito significativo da carga sobre a A da FC [$F(1, 23) = 8,01, p < 0,05$], $\dot{V}O_2$ [$F(1, 31) = 8,58, p < 0,05$] e DC [$F(1, 20) = 11,47, p < 0,05$] em ambos os grupos. Com exceção do DC [$F(1, 20) = 7,09, p < 0,05$], não houve efeito significativo do grupo na A da FC [$F(1, 23) = 0,10, p = 0,760$] e do $\dot{V}O_2$ [$F(1, 31) = 0,37, p = 0,55$]. Em relação aos efeitos do TECC em ambas as intensidades sobre a τ , houve efeito significativo da carga sobre a FC [$F(1, 23) = 5,36, p < 0,05$] e o DC [$F(1, 20) = 6,49, p < 0,05$]. Apesar da maior cinética de recuperação da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC nos pacientes com IC-DPOC, não houve efeito significativo do grupo sobre a τ dessas variáveis. Somente o TMR do DC foi estatisticamente afetado pela carga. No entanto, não houve interação significativa entre a carga realizada durante o TECC e o grupo sobre a A, τ e TMR da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC (Tabela 3 e Figura 1).

Tabela 3. Cinética de recuperação da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC após TECC nas intensidades moderada e alta nos grupos IC e IC-DPOC^a

	IC			IC-DPOC			TE entre grupos		Grupo	Carga	G*C
	Moderada	Alta	TE	Moderada	Alta	TE	Moderada	Alta	p	p	p
FC*											
y0, bpm	89.2±8.8	114.3±21.5 ^b	1.53	81.1±11.5	105.3±24.7 ^b	1.26	0.80	0.39	.239	.002 ^b	.953
A, bpm	20.5±8.2	35.6±16.3 ^b	1.17	21.7±8.1	37.8±19.3 ^b	1.10	0.14	0.13	.760	.009 ^b	.920
τ, s	36.3±11.5	65.9±33.0 ^b	1.19	44.6±24.0	81.3±56.3 ^b	0.85	0.44	0.34	.414	.030 ^b	.805
TMR, s	41.1±9.0	69.8±27.9	1.39	54.8±35.5	83.6±55.4	0.62	0.53	0.32	.338	.054	.997
$\dot{V}O_2^*$											
y0, ml.kg⁻¹.min⁻¹	10.4±2.3	13.1±3.9 ^b	0.82	9.3±1.5	12.3±3.0 ^b	1.28	0.57	0.21	.357	.008 ^b	.851
A, ml.kg⁻¹.min⁻¹	7.2±2.4	9.4±3.4 ^b	0.73	6.4±1.2	9.2±2.3 ^b	1.57	0.46	0.06	.545	.006 ^b	.692
τ, s	70.1±28.6	71.6±17.0	0.07	77.5±15.0	88.0±16.5	0.66	0.33	0.98	.092	.388	.520
TMR, s	71.6±20.4	83.1±21.3	0.55	84.0±15.4	94.8±14.5	0.72	0.69	0.64	.067	.088	.955
DC*											
y0, L. min⁻¹	7.2±1.4	10.4±2.2	1.76	6.1±2.1	8.2±2.7	0.90	0.61	0.90	.074	.006 ^b	.522
A, L. min⁻¹	2.9±0.7	5.4±2.3 ^b	1.47	1.8±0.4 ^c	3.4±1.4 ^{b,c}	1.52	2.15	1.07	.015 ^c	.003 ^b	.472
τ, s	35.8±9.5	74.3±31.1 ^b	1.68	49.0±22.5	78.3±55.3 ^b	0.69	0.77	0.09	.524	.019 ^b	.731
TMR, s	43.9±5.6	80.7±27.6 ^b	1.84	62.5±22.8	94.5±57.2 ^b	0.73	1.12	0.31	.232	.017 ^b	.855

FC=frequência cardíaca; $\dot{V}O_2$ =consumo de oxigênio; DC=débito cardíaco; TECC=teste de exercício de carga constante; TE=tamanho de efeito; y0= $\dot{V}O_2$, FC e DC no tempo zero (início da fase de recuperação); A=amplitude do $\dot{V}O_2$, FC ou DC durante a recuperação ao exercício; τ=constante de tempo exponencial; TMR=tempo médio de resposta; G=grupo; C=carga. ^a=os dados estão expressos em média±desvio-padrão; ^b=p<.05 intragrupo; ^c=p<.05 entre grupo; *cinética de recuperação da FC – IC: N=7 e 6 para moderada e alta respectivamente; IC-DPOC: N=6 e 8 para moderada e alta respectivamente; cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ – IC: N=8 e 10 para moderada e alta respectivamente; IC-DPOC: N=8 e 9 para moderada e alta respectivamente; cinética de recuperação do DC – IC: N=6 e 7 para moderada e alta respectivamente; IC-DPOC: N=6 e 5 para moderada e alta respectivamente.

Tabela 4. Respostas cardiovasculares, ventilatórias e sensoriais ao TECC em intensidades moderada e alta nos grupos IC e IC-DPOC^a

	MODERADA – PICO		ISOTIME		ALTA – PICO		<i>G</i>	<i>M</i>	<i>G*M</i>
	IC	IC-DPOC	IC	IC-DPOC	IC	IC-DPOC	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Tlim, s	----	----	----	----	242.5 [199.8-447.0]	260.0 [194.5-364.5]	----	----	----
VO ₂ , ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹	10.2±2.6	9.8±1.3	12.8±3.9 ^b	12.7±3.1 ^b	13.4±3.8 ^b	13.0±3.0 ^b	.698	.004	.992
VCO ₂ , ml.min ⁻¹	685.7±191.3	606.3±105.2	937.3±287.1 ^b	821.0±206.4 ^b	976.8±256.9 ^b	845.1±190.5 ^b	.063	<.001	.929
R	0.9±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1	.037	.120	.805
P _{ET} CO ₂ , mmHg	27.5±3.3	27.6±3.0	25.5±3.7	25.9±4.8	24.9±3.6	25.3±3.6	.766	.121	.985
P _{ET} O ₂ , mmHg	115.7±5.8	113.6±8.0	120.0±5.5	116.9±10.2	120.7±6.0	117.6±10.0	.177	.164	.975
FC, bpm	92.7±12.4	89.4±14.6	116.3±25.5 ^b	96.3±18.4 ^{b#}	115.3±27.3 ^b	97.3±18.1 ^{b#}	.014	.035	.390
PAS, mmHg	115.2±21.0	115.4±10.3	--	--	125.2±25.4	130.2±17.8	.683	.061	.711
PAD, mmHg	74.6±16.7	66.7±12.0	--	--	74.6±16.4	70.7±15.3	.240	.689	.689
V _E , L.min ⁻¹	30.0±6.2	27.7±5.4	44.3±11.0 ^c	39.7±12.9 ^c	46.8±9.1 ^c	41.3±11.2 ^c	.111	<.001	.858
VS, ml	72.9±11.8	77.2±20.9	80.3±17.4	75.3±21.7	80.4±15.3	75.3±21.8	.690	.862	.659
DC, L.min ⁻¹	6.6±1.5	6.2±2.2	9.2±2.0 ^b	7.4±2.6 ^{b#}	9.1±1.9 ^b	7.5±2.5 ^{b#}	.025	.012	.568
FCR ₁ , bpm	15.0±6.0	13.3±9.4	--	--	18.9±11.3	15.4±10.7	.414	.338	.774
Dispneia	2.5 [0.9-3.5]	0.5 [0.0-2.8]	--	--	8.5 [4.8-10.0]	10.0 [6.0-10.0]	--	--	--
Fadiga de MMII	2.5 [0.9-4.3]	1.8 [0.1-5.0]	--	--	9.5 [8.5-10.0]	10.0 [7.0-10.0]	--	--	--

TECC=teste de exercício de carga constant; Tlim=tempo limite de tolerância; VO₂=consumo de oxigênio; VCO₂=produção de dióxido de carbono; R=taxa de troca respiratória; P_{ET}CO₂=pressão parcial do CO₂ ao final da expiração; P_{ET}O₂=pressão parcial do O₂ ao final da expiração; FC=frequência cardíaca; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; V_E=ventilação minuto; VS=volume sistólico; DC=débito cardíaco; FCR₁=FC de recuperação no 1º minuto após TECC, g=grupo; m=momento. ^a=os dados estão reportados em média±desvio-padrão ou mediana [intervalo interquartil]; ^b=p<.05.

As respostas cardiovasculares, ventilatórias e sensoriais ao TECC em ambas as cargas, bem como no *isotime*, são apresentadas na Tabela 4. De acordo com a Figura 2, a inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ relacionou-se significativamente ao TMR do $\dot{V}O_2$ durante a recuperação ao TECC de alta intensidade em pacientes com IC-DPOC, mas não naqueles com IC isoladamente.

Discussão

Este é o primeiro estudo transversal a investigar a influência da comorbidade DPOC em pacientes com IC com FEVE reduzida na cinética de recuperação após TECC em intensidades moderada e alta. A análise intragrupo mostrou diferença estatisticamente significante na A da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC, na τ da FC e do DC e no TMR do DC, quando foram comparadas as intensidades moderada e alta [o TE variou de médio ($d=0,69$) a muito grande ($d=1,84$)]. Além disso, a A do DC foi a única variável que apresentou diferença estatisticamente significativa na análise entre grupos, exibindo um TE muito grande ($d=2,15$), para intensidade moderada, e grande ($d=1,07$), para intensidade alta. Entretanto, a A, a τ e o TMR da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC, durante a recuperação, não foram diferentemente afetados pela carga ($p > 0,05$ na análise de interação grupo vs carga), embora as médias das variáveis τ e TMR tenham sido maiores no grupo IC-DPOC. Em conjunto, a análise da cinética de recuperação após exercício submáximo (cargas moderada e alta) pode ser útil para avaliar as características metabólicas que podem clinicamente refletir dispneia e fadiga prolongadas, relatadas durante as AVD em pacientes com IC e que pioram quando essa síndrome é combinada com a DPOC. Além disso, a avaliação do perfil de recuperação em pacientes com IC e DPOC coexistentes pode ser utilizada para determinar os efeitos de intervenções, tais como o treinamento intervalado, bem como pode fornecer

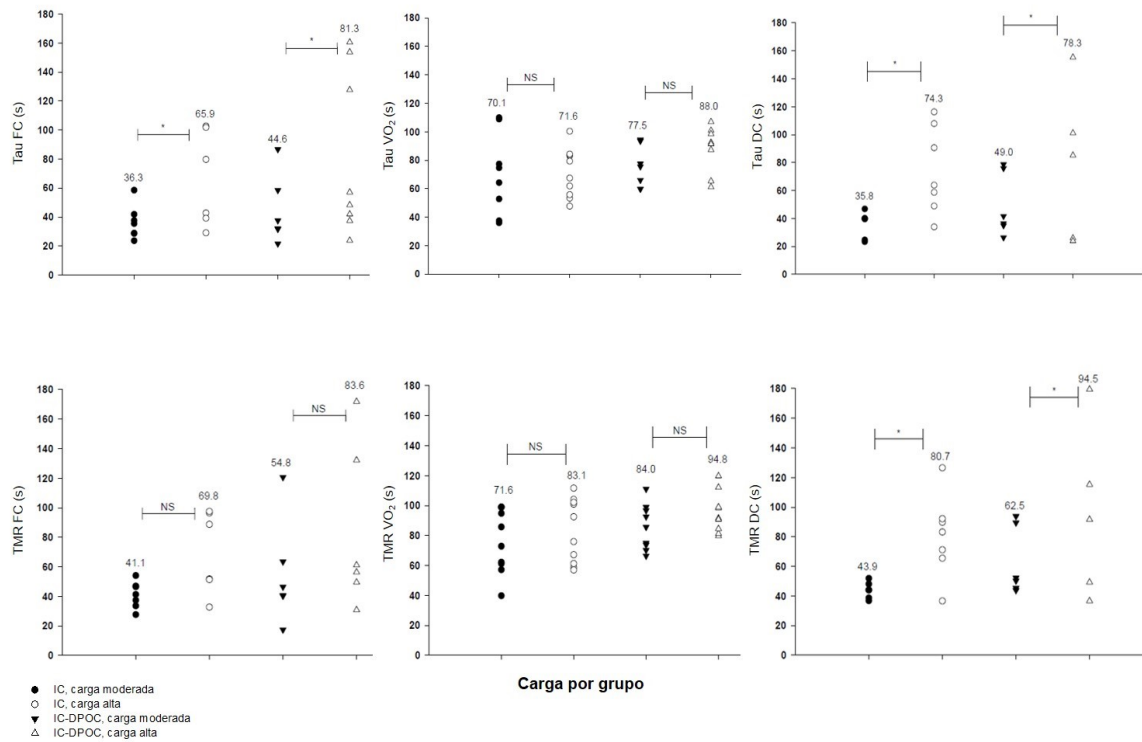


Figura 1. Cinética de recuperação da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC após teste de exercício de carga constante em intensidades moderada e alta nos grupos IC e IC-DPOC. TMR=tempo médio de resposta; as médias dos valores de tau e TMR da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC estão reportadas na figura; $*=p<.05$.

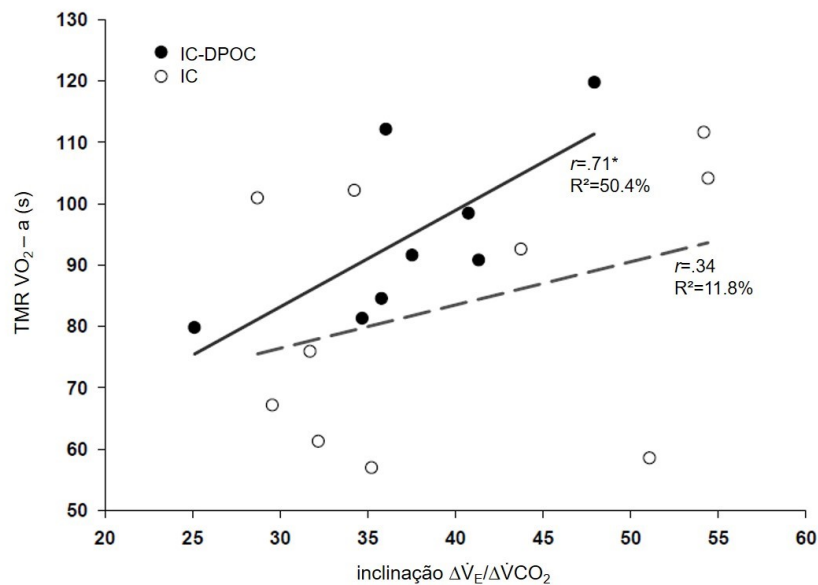


Figura 2. Correlação entre a inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}_{CO_2}$ e o TMR do $\dot{V}O_2$ após o teste de exercício de carga constante em alta intensidade em pacientes com IC e com IC-DPOC. $*=p<.05$.

parâmetros para melhor prescrição da densidade de treinamento.

Esperava-se que a cinética de recuperação após TECC em alta intensidade fosse significativamente maior em comparação à moderada intensidade, quando considerados os contrastes intragrupos (variáveis τ da FC e do DC e TMR do DC) (Tabela 3). Em pacientes com DPOC, o TMR durante a recuperação mostrou-se independente da modalidade de exercício, o que foi atribuído ao fato de os exercícios comparados (TECC a 75% da carga máxima e TC6) serem submáximos e, portanto, mantidos a uma taxa constante de esforço físico³². As cargas de exercício realizadas no presente estudo, embora caracteristicamente submáximas, diferiram em termos de intensidade. De fato, o cálculo do TE mostrou que as diferenças foram mais evidentes nos pacientes com IC, principalmente porque o VS, a FC e conseqüentemente as respostas do DC ao exercício de alta intensidade foram atenuadas nos pacientes com IC-DPOC (Tabela 4). Mesmo assim, consideramos que ambos os grupos podem se beneficiar de um programa de exercício dinâmico que inclui treinamento em diferentes intensidades, como o treinamento intervalado. De fato, foi demonstrado que variáveis independentes do esforço, tais como OUES e a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após exercício de carga constante submáxima, são clinicamente úteis para detectar efeitos de treinamento em pacientes com IC (treinamento combinado aeróbio intervalado e resistência muscular durante 12 semanas)³³. Em pacientes com IC submetidos a um programa de treinamento intervalado de alta intensidade de 12 semanas (4x4 minutos a 85-95% do $\dot{V}O_2$ pico), a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após exercício submáximo foi acelerada em 20% devido à melhora no acoplamento oferta-utilização de O_2 microvascular, visto que a desoxigenação do músculo esquelético durante o exercício submáximo foi atenuada e não foram observadas alterações na cinética do DC³⁴.

Em relação à cinética de recuperação do DC, os resultados do presente estudo mostraram efeito estatisticamente significativo do grupo na A do DC durante a recuperação ao exercício em ambas intensidades. O cálculo do TE entre grupos revelou um TE muito grande ($d=2,15$) e grande ($d=1,07$) para cargas moderada e alta, respectivamente. Considerando que os pacientes no grupo IC-DPOC alcançaram valores mais baixos de DC no pico do exercício tanto moderado ($6,6\pm 1,5$ vs $6,2\pm 2,2$, L/min, NS, para IC e IC-DPOC, respectivamente) quanto no de alta intensidade ($9,1\pm 1,9$ vs $7,5\pm 2,5$, L/min, $p<0,05$, para IC e IC-DPOC, respectivamente) (Tabela 4), esperávamos que eles também exibissem valores menores de A ($2,9\pm 0,7$ vs $1,8\pm 0,4$, L/min, $p<0,05$, carga moderada; e $5,4\pm 2,3$ vs $3,4\pm 1,4$, $p<0,05$, alta carga; IC e IC-DPOC, respectivamente) (Tabela 3). Myers et al⁹ analisaram a cinética de recuperação do DC por biorreactância após TECP esforço-limitado em esteira e mostraram que pacientes com IC com doença mais grave, menor capacidade de exercício e ventilação ineficiente também demonstraram atraso na cinética na recuperação, em comparação com indivíduos do grupo controle. Em nossa amostra, não houve efeito significativo do grupo na τ e no TMR do DC durante a recuperação; no entanto, os pacientes com IC-DPOC apresentaram cinética de recuperação do DC lentificada em comparação àqueles com IC (τ : $35,8\pm 9,5$ vs $49,0\pm 22,5$, s, NS, $d=0,77$, carga moderada, $74,3\pm 31,1$ vs $78,3\pm 55,3$, s, NS, $d=0,09$, alta carga, para IC e IC-DPOC, respectivamente; e MRT: $43,9\pm ,6$ vs $62,5\pm 22,8$, s, NS, $d=1,12$, carga moderada; $80,7\pm 27,6$ vs $94,5\pm 57,2$, s, NS, $d=0,31$, carga alta, para IC e IC-DPOC, respectivamente) (Tabela 3). Em pacientes com DPOC com diferentes graus de gravidade, a avaliação do TMR do DC, da FC e do VS ao início e ao final de TECC a 75% da carga pico e do TC6 indicou que durante ambos os testes, o TMR do DC ao início, bem como durante a recuperação, foi maior em pacientes com DPOC GOLD III e IV do que naqueles com obstrução moderada e leve

(GOLD I e II), o que indica que pacientes mais gravemente obstruídos apresentam respostas hemodinâmicas mais comprometidas durante e após o exercício³². Como esperado, em nossa amostra de pacientes com IC-DPOC, em comparação com IC apenas, os pacientes exibiram VEF₁ e D_{CO} menores e maior Raw, sem diferenças em termos de VPE e respectivas razões (CI/CPT e VR/CPT) que poderiam sugerir hiperinsuflação pulmonar. Portanto, considerando que os pacientes com IC-DPOC, comparados a pacientes com IC, atingiram valores mais baixos de FC no pico de ambas as cargas (moderada: 92,7±12,4 vs 89,4±14,6, bpm, p>0,05, para IC e IC-DPOC, respectivamente; alta: 115,3±27,3 vs 97,3±18,1, bpm, p<0,05, para IC e IC-DPOC, respectivamente), sem diferença significativa no VS (moderada: 72,9±11,8 vs 77,2±20,9, ml, p>0,05; alta: 80,4±15,3 vs 75,3±21,8, ml, p>0,05; para IC e IC-DPOC, respectivamente), especulamos que o atraso acentuado na recuperação do DC, embora sem diferença estatística, possa ter sido causado pela resposta atenuada da FC nos pacientes com IC- DPOC em comparação com pacientes com IC, especialmente durante o exercício de alta intensidade (Tabela 4), potencialmente devido ao desbalanço autonômico e/ou às consequências negativas da mecânica da respiração na função cardíaca³².

Além disso, em nossa amostra, pacientes com IC-DPOC com TMR do $\dot{V}O_2$ lentificado durante a recuperação após TECC de alta intensidade também demonstraram ventilação ineficiente, conforme evidenciado pela forte relação positiva entre a inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ e o TMR do $\dot{V}O_2$ (p <0,05, r=0,71, R²=50,4%) (Figura 2). A acentuada inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ é uma característica da IC mais grave³⁵ e, na presença da comorbidade DPOC, as esperadas alterações na função pulmonar pioram ainda mais o desarranjo ventilação-perfusão pulmonar e a eficiência ventilatória na IC³. De fato, os resultados de um estudo recente indicaram que a menor capacidade máxima

de exercício em pacientes com IC-DPOC associou-se à pior eficiência ventilatória, hiperinsuflação dinâmica atenuada e menor $P_{ET}CO_2$ ao pico do exercício, quando comparados a pacientes com DPOC isolada³⁶. Assim, nossos dados sugerem que a ineficiência ventilatória em pacientes com IC-DPOC também reflete a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ prejudicada, particularmente após o exercício submáximo em alta intensidade.

A falta de significância estatística na τ e no TMR da FC, $\dot{V}O_2$ e DC durante a recuperação, mostrando que os grupos IC e IC-DPOC não foram diferentemente afetados pela carga, pode ser atribuída ao pequeno tamanho da amostra. No entanto, as médias da τ e do TMR nos pacientes com IC-DPOC foram maiores do que as médias no grupo IC, mostrando uma cinética de recuperação mais lenta em pacientes com IC com comorbidade DPOC durante o TECC em intensidades moderada e alta (Tabela 3). Além disso, o cálculo do TE da τ e do TMR entre grupos para a cinética de recuperação da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC mostrou que as diferenças são mais pronunciadas na carga moderada, exceto para a τ do $\dot{V}O_2$ que apresentou um TE grande entre grupos na carga alta ($d=0,98$). Na IC, a recuperação mais lenta ao exercício pode contribuir clinicamente para a sensação de fadiga relatada pelos pacientes nas AVD³⁷. Após exercício submáximo, a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ parece estar limitada pela oferta em comparação à utilização de O_2 ³⁸, sugerindo que a recuperação a esse tipo de exercício é limitada pela redução do fluxo sanguíneo muscular em pacientes com IC³⁹. Recentemente, um estudo prospectivo avaliou o papel das alterações central e periférica na via de transporte do O_2 na limitação à tolerância ao exercício em pacientes com DPOC e IC sobrepostas, em comparação a pacientes com DPOC e a pacientes com IC, pareados de acordo com VEF_1 e FEVE respectivamente. Além da menor tolerância ao exercício de *endurance*, os pacientes com IC-DPOC apresentarem maior

comprometimento no fluxo sanguíneo da musculatura da perna, mas não na oxigenação arterial, comparados àqueles com IC⁴⁰. Embora a hemodinâmica periférica não tenha sido avaliada no presente estudo, especulamos que durante a recuperação ao exercício o comprometimento do fluxo sanguíneo muscular também pode contribuir para a atenuada cinética de recuperação da FC, do VO₂ e do DC, particularmente em pacientes com IC-DPOC após TECC de alta intensidade. Além dos mecanismos que levam à redução na oferta de O₂ em pacientes com IC (i.e, vasoconstrição elevada devido à atividade simpática excessiva, níveis plasmáticos mais altos de angiotensina, vasodilatação mediada por óxido nítrico prejudicada e má redistribuição do fluxo sanguíneo dos tecidos não exercitados aos músculos em atividade)⁴, as anormalidades da mecânica pulmonar em pacientes com DPOC podem acarretar efeitos cardiocirculatórios negativos⁴¹. O aumento excessivo das pressões abdominal, pleural e alveolar pode reduzir o retorno venoso, diminuindo a pré-carga do ventrículo direito e elevando a pós-carga de ambos os ventrículos. Além disso, a hiperinsuflação leva à compressão dos capilares e arteríolas pulmonares e pode causar compressão mecânica nas câmaras cardíacas, diminuindo sua complacência⁴¹.

Implicações clínicas

Trata-se de um estudo transversal inédito que objetivou investigar a influência da comorbidade DPOC em pacientes com IC com FEVE reduzida na cinética de recuperação após TECC de intensidades moderada e alta. Nossos resultados adicionam informações relevantes acerca da avaliação do período de recuperação ao TECC, uma vez que as características metabólicas de recuperação ao exercício submáximo podem refletir clinicamente a dispneia e a fadiga prolongadas, relatadas durante as AVD na IC⁴, bem como em pacientes com DPOC coexistente. Apesar da falta de significância

estatística, o cálculo do TE – que é independente do tamanho das amostras²⁸ – mostrou TE grandes/muito grandes em um número considerável de variáveis (Tabela 3). Além disso, considerando-se a relação entre os tempos de exercício e de intervalo do exercício, a avaliação do período de recuperação pode fornecer parâmetros para melhor prescrição da densidade de treinamento bem como também pode ser útil para determinar os efeitos de intervenções que visam aumentar a oferta e/ou reduzir a demanda de O₂ ao músculo esquelético, tais como treinamento físico³⁴, ventilação não invasiva⁴² e/ou farmacoterapia (por exemplo, sildenafil)⁴³.

Limitações

Certamente, a principal limitação do nosso estudo é o pequeno tamanho da amostra. No entanto, pacientes com IC e IC-DPOC foram cuidadosamente examinados pelos mesmos cardiologistas e pneumologistas e tratados de forma otimizada antes do início do estudo. Assim, confiamos que nossos resultados expressam um cenário próximo às consequências alarmantes da comorbidade DPOC em pacientes com IC. Além disso, reconhecemos que os resultados só podem ser aplicados para homens, o que limita a validade externa do presente estudo. No entanto, a homogeneidade de nossa amostra aumentou a validade interna de nossos resultados. Também reconhecemos que a inclusão de um grupo controle saudável teria adicionado análise comparativa aos nossos resultados.

Conclusão

Este é o primeiro estudo a investigar a cinética de recuperação após exercício submáximo em pacientes com IC com comorbidade DPOC. Embora os grupos IC e IC-DPOC não tenham sido diferentemente afetados pela carga, as médias da τ e do TMR

para as variáveis FC, $\dot{V}O_2$ e DC foram maiores nos pacientes com IC-DPOC, sugerindo que a combinação de IC e DPOC pode prejudicar ainda mais a cinética de recuperação se comparada aos pacientes com IC somente. Além disso, a menor eficiência ventilatória em pacientes com IC-DPOC também reflete a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ prejudicada, particularmente após TECC de alta intensidade. Dado que pacientes com doenças cardíacas e pulmonares crônicas, como IC e DPOC, experimentam dispneia e fadiga prolongadas durante as AVD, a avaliação do perfil de recuperação após o exercício submáximo pode ser útil para compreender as características metabólicas que contribuem para os sintomas e à intolerância ao exercício, bem como para determinar os efeitos de intervenções, como treinamento intervalado, e fornecer parâmetros para melhor prescrição da densidade de treinamento em pacientes com IC e IC-DPOC.

Agradecimentos

Os autores agradecem todos os colegas do setor de função pulmonar e fisiologia do exercício (SEFICE) pela colaboração técnica. Agradecem também os voluntários pelo esforço e cooperação ao longo do estudo. Por fim, os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências bibliográficas:

- 1- Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle Oxygen Transport and Utilization in Heart Failure: Implications for Exercise (In)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Mar 1;302(5):H1050-63.
- 2- O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative Physiology. *ClinChestMed* 2014;35:51–69.
- 3- Guazzi M, Myers J, Vicenzi M, Bensimhon D, Chase P, Pinkstaff S, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing characteristics in heart failure patients with and without concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):900-5.
- 4- Kemps HMC, Schep G, Hoogsteen J, Thijssen EJM, De Vries WR, Zonderland ML, Doevendans PAFM. Oxygen uptake kinetics in chronic heart failure: clinical and physiological aspects. *Neth Heart J*. 2009; 17(6): 238-44.
- 5- Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C, Oliveira CC, Maia J, Gimenes AC, Queiroga F Jr, Berton D, Ferreira EM, Nery LE, Neder JA. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* (1985). 2008 May;104(5):1341-50.
- 6- Daida H, Allison TG, Johnson BD, Squires RW, Gau GT. Further increase in oxygen uptake during early active recovery following maximal exercise in chronic heart failure. *Chest*. 1996; 109: 47-51.
- 7- Belardinelli R, Barstow TJ, Nguyen P, Wasserman K. Skeletal muscle oxygenation and oxygen uptake kinetics following constant work rate exercise in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997 80: 1319-1324.

- 8- Scrutino D, Passantino A, Lagioia R, Napoli F, Ricci A, Rizzon P. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 1998; 64: 117–124.
- 9- Myers JN, Gujja P, Neelagaru S, Hsu L, Burkhoff L. Noninvasive measurement of cardiac performance in recovery from exercise in heart failure patients. *Clinics*. 2011;66(4):649-656.
- 10- Fortin M, Turgeon PY, Nadreau É, Grégoire P, Maltais LG, Sénéchal M, Provencher S, Maltais F. Prognostic Value of Oxygen Kinetics During Recovery From Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Chronic Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2015 Oct;31(10):1259-65. doi: 10.1016/j.cjca.2015.02.015.
- 11- Vogiatzis I, Zakynthinos S, Georgiadou O, Golemati, S, Pedotti A, Macklem PT, Roussos C, Aliverti A. Oxygen kinetics and debt during recovery from expiratory flow-limited exercise in healthy humans. *Eur J Appl Physiol*. 2007; 99:265–274.
- 12- Bellefleur M, Debeaumont D, Boutry A, Netchitailo M, Cuvelier A, Muir JF, et al. Early-Phase Recovery of Cardiorespiratory Measurements after Maximal Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Med*. 2016; 2016:9160781. <https://doi.org/10.1155/2016/9160781> PMID: 28018674
- 13- Baty F, van Gestel AJR, Kern L, Brutsche MH. Oxygen uptake recovery kinetics after the 6-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2106; 92: 371-379. DOI: 10.1159/000452307
- 14- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4):347–365.

15- Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. (2010) Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 122:191-225.

16- Lang RM, Badano LP, Tsang W et al. (2012) EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 25:3-46.

17- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338.

18- Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-522.

19- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-735.

20- Williams AJ. Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *BMJ*. 1998;317(31):1213-1216.

21- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:211-77.

22- Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-381.

23- Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; 60:2020-7.

- 24- Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D et al. Prolonged kinetics of Recovery of Oxygen Consumption After Maximal Graded Exercise in Patients with Chronic Heart Failure Analysis with Gas Exchange Measurements and NMR spectroscopy. *Circulation*. 1995; 91:2924-2932.
- 25- Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003; 124:720---727.
- 26- Baba R, Nagashima M, Goto M, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1567-1572.
- 27- Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23:806-814.
- 28- Forman DE, Guazzi M, Myers J, et al. Ventilatory power – a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5:621-626.
- 29- Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, Lampert E, Oswald-Mammosser M, Mettauer B, et al. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82(4):313–320.
- 30- Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ*. 2012 Sep;4(3):279-82. doi: 10.4300/JGME-D-12-00156.1.

- 31- Munro BH. *Statistical method for health care research*. 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 2000.
- 32- Vasilopoulou MK, Vogiatzis I, Nasis I, Spetsioti S, Cherouveim E, Koskolou M, Kortianou EA, Louvaris Z, Kaltsakas G, Koutsoukou A, Koulouris NG, Alchanatis M. On- and off-exercise kinetics of cardiac output in response to cycling and walking in COPD patients with GOLD Stages I–IV. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 181 (2012) 351– 358.
- 33- Kemps HM, de Vries WR, Schmikli SL, Zonderland ML, Hoogeveen AR, Thijssen EJ, Schep G. Assessment of the effects of physical training in patients with chronic heart failure: the utility of effort-independent exercise variables. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Feb;108(3):469-76. doi: 10.1007/s00421-009-1230-3.
- 34- Spee RF, Niemeijer VM, Wijn PF, Doevendans PA, Kemps HM. Effects of high-intensity interval training on central haemodynamics and skeletal muscle oxygenation during exercise in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Dec;23(18):1943-1952. doi: 10.1177/2047487316661615.
- 35- Arena R, Guazzi M, Myers J. Ventilatory abnormalities during exercise in heart failure: A mini review. *Current Resp Med Reviews*. 2007;3:179-87.
- 36- Arbex FF, Alencar MC, Souza A, Mazzuco A, Sperandio PA, Rocha A, Hirai DM, Mancuso F, Berton DC, Borghi-Silva A, Almeida DR, O'Donnell DE, Neder JA. Exercise Ventilation in COPD: Influence of Systolic Heart Failure. *COPD*. 2016 Dec;13(6):693-699.
- 37- Picozzi NM, Clark AL, Lindsay KA, McCann GP, Hillis WS. Responses to constant work exercise in patients with chronic heart failure. *Heart*. 1999;82:482–485.
- 38- Kemps HMC, Schep G, Zonderland ML, Thijssen EJ, De Vries WR, Wessels B, Doevendans PA, Wijn PF. Are oxygen uptake kinetics in chronic heart failure limited

by oxygen delivery or oxygen utilization? *International Journal of Cardiology*. 2010; 142: 138–144.

39- Kemps HMC, Prompers JJ, Wessels B, De Vries WR, Zonderland ML, Thijssen EJ, Nicolay K, Schep G, Doevendans PA. Skeletal muscle metabolic recovery following submaximal exercise in chronic heart failure is limited more by O₂ delivery than O₂ utilization. *Clinical Science*. 2010; 118: 203–210. (II)

40- Oliveira MF, Arbex FF, Alencar MC, Souza A, Sperandio PA, Medeiros WM, Mazzuco A, Borghi-Silva A, Medina LA, Santos R, Hirai DM, Mancuso F, Almeida D, O'Donnell DE, Neder JÁ. Heart Failure Impairs Muscle Blood Flow and Endurance Exercise Tolerance in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016; 13:4, 407-415, DOI: 10.3109/15412555.2015.1117435.

41- Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration* 2001;68(3):229-39

42- Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, Barroco AC, Berton DC, Vilaça D, Lira-Filho EB, Ribeiro D, Nery LE, Neder JA. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Jun;294(6):H2465-72.

43- Sperandio PA, Oliveira MF, Rodrigues MK, Berton DC, Treptow E, Nery LE, Almeida DR, Neder JA. Sildenafil improves microvascular O₂ delivery-to-utilization matching and accelerates exercise O₂ uptake kinetics in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 303: H1474–H1480.

ESTUDO II

**A VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA ACELERA A CINÉTICA DE
RECUPERAÇÃO DO CONSUMO DE OXIGÊNIO NA COEXISTÊNCIA DE
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA**

Resumo

Contextualização: A cinética de recuperação do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) tem considerável aplicabilidade na avaliação da capacidade funcional tanto na insuficiência cardíaca (IC) quanto na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A ventilação não invasiva (VNI) pode beneficiar a interação cardiopulmonar durante o exercício. No entanto, ainda não está esclarecido seu papel durante a fase de recuperação do exercício. O objetivo deste estudo foi explorar os efeitos da VNI sobre a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$, da frequência cardíaca (FC) e do débito cardíaco (DC) após exercício de carga constante de alta intensidade (TECC) em pacientes com coexistência de IC e DPOC.

Métodos: Dezenove homens (10 IC/9-IC-DPOC, pareados de acordo com idade e fração de ejeção do ventrículo esquerdo) foram submetidos a dois TECC a 80% da taxa de trabalho até o limite de tolerância (Tlim), recebendo ventilação sham ou VNI.

Resultados: Apesar da maior cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ na condição sham, os pacientes com IC-DPOC apresentaram constante de tempo exponencial (τ) ($76,4 \pm 14,0$ vs. $62,8 \pm 15,2$, s, $p < 0,05$) e tempo médio de resposta (TMR) ($86,1 \pm 19,1$ vs. $68,8 \pm 12,0$, s, $p < 0,05$) mais rápidos com a VNI e maior Δ VNI-sham (τ : $5,6 \pm 19,5$ vs $-25,2 \pm 22,4$, s, $p < 0,05$; TMR: $4,1 \pm 32,2$ vs $-26,0 \pm 19,2$, s, $p < 0,05$) em comparação com os pacientes com IC. Não houve diferença em relação ao Tlim entre sham e VNI em ambos os grupos ($p > 0,05$). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a VNI acelerou a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após TECC de alta intensidade em pacientes com IC e DPOC coexistentes de forma mais pronunciada que em pacientes com IC isolada. A VNI deve ser considerada quando o objetivo é prescrever treinamento intervalado de alta intensidade como uma intervenção coadjuvante durante um programa de reabilitação cardiopulmonar.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; cinética de recuperação do consumo de oxigênio; ventilação não invasiva; exercício de carga constante.

Introdução

A presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) é comum e está associada a um grande número de comorbidades, maior tempo de hospitalização e alto risco de mortalidade intrahospitalar por causas não cardíacas¹. As anormalidades pulmonares desempenham um papel notável na IC, na medida em que aumentam os sintomas usuais, como a dispneia, e afetam o desempenho no exercício². De fato, pacientes com IC com comorbidade DPOC apresentam respostas ao teste de exercício prejudicadas, que incluem menor consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), pior eficiência ventilatória^{3,4}, frequência cardíaca (FC) máxima reduzida, recuperação prolongada da FC, maior dispneia no pico exercício, menor distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6)³, diminuição do débito cardíaco (DC) e da perfusão dos músculos esqueléticos⁵. Assim sendo, a IC e a DPOC coexistentes parecem agravar as respostas fisiológicas ao exercício físico e limitar ainda mais a capacidade funcional em comparação com os pacientes que possuem apenas IC³.

A avaliação da cinética de recuperação confere informações importantes em relação à capacidade funcional tanto em pacientes com IC^{6,7} como naqueles com DPOC^{8,9}. A dispneia ou fadiga muscular prolongadas após o exercício, comumente relatadas por pacientes com IC e DPOC, podem ser entendidas por diferenças fisiológicas na recuperação^{6,9} as quais parecem limitadas mais pela oferta de oxigênio (O_2) do que pela utilização de O_2 ¹⁰. Nesse contexto, intervenções cujo objetivo seja aumentar a oferta e/ou reduzir a demanda de O_2 no músculo esquelético, tais como treinamento físico, ventilação não invasiva e/ou farmacoterapia, podem ser de grande relevância clínica^{11,12,13}. Especificamente, durante o exercício, os efeitos da ventilação não invasiva (VNI) na interação cardiopulmonar incluem redução da pós-carga

ventricular esquerda, com consequente aumento do DC e, possivelmente, da tolerância ao exercício na IC¹⁴. Além disso, a redução da carga imposta aos músculos respiratórios (MR) desencadeada pela VNI, aumenta a disponibilidade de O₂ e o fluxo sanguíneo para os membros inferiores durante o teste de exercício de carga constante (TECC) de alta intensidade, sem repercussões negativas sobre o já reduzido DC em pacientes com IC avançada¹². Em pacientes com DPOC mais grave, a VNI acarretou efeitos adversos transitórios na hemodinâmica, uma vez que diminuiu as cinéticas do volume sistólico (VS) e do DC somente ao início do exercício, sem alterações durante o estado estável, na transição para o TECC de alta intensidade¹⁵. Embora a VNI possa beneficiar as interações cardiopulmonares durante o exercício, seus efeitos durante a fase de recuperação, até onde sabemos, não são esclarecidos.

Considerando que a resposta anormal ao exercício observada em cada caso isoladamente pode ser potenciada pela combinação dessas duas doenças crônicas e que a redução da carga imposta aos MR também pode induzir interações cardiopulmonares positivas durante a recuperação ao exercício, é razoável supor que os pacientes com IC e DPOC coexistentes possam ser beneficiados com o uso da VNI de forma mais pronunciada do que os pacientes com IC apenas. O objetivo deste estudo foi explorar os efeitos da VNI sobre as cinéticas de recuperação do $\dot{V}O_2$, da FC e do DC após TECC de alta intensidade, em pacientes com IC e DPOC coexistentes em comparação à IC isolada.

Métodos

Sujeitos

Nove homens sedentários com evidência ecocardiográfica de IC sistólica com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida <40% e DPOC relacionada ao

tabaco com diagnóstico espirométrico (volume expiratório forçado em 1s (VEF₁)/capacidade vital forçada (CVF) <0,7)¹⁶ e 10 pacientes com IC, pareados de acordo com idade, gênero e FEVE, foram incluídos neste estudo prospectivo, clínico, transversal, unicego. Em um ambulatório especializado, os mesmos cardiologistas e pneumologistas avaliaram todos os pacientes, os quais foram tratados de forma otimizada por pelo menos 3 meses antes do início do estudo. Nenhum episódio de descompensação ocorreu em qualquer um dos voluntários por pelo menos um mês antes do início do estudo. Os principais critérios de exclusão foram oxigenoterapia, reabilitação recente (dentro de 6 meses), diabetes mellitus tipo I ou tipo II não controlada, doença vascular periférica, condições ortopédicas/reumatológicas/neurológicas que impediriam a participação no protocolo, outras doenças respiratórias concomitantes, qualquer contraindicação ao teste de esforço de acordo com as diretrizes da *American Heart Association*¹⁷ e a incapacidade de compreender e cooperar com os procedimentos. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice III) e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital São Paulo, São Paulo, Brasil (protocolo 424.135/2013) (Anexo IV) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), SP, Brasil (protocolo 515.654 / 2014) (Anexo III).

Protocolo

Após avaliação clínica por um médico e por um fisioterapeuta, seguida por testes de função pulmonar (gasometria de repouso, espirometria, volumes pulmonares estáticos – VPE e capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono – D_{CO}) e ecocardiografia Doppler realizada pelo mesmo ecocardiografista¹⁸, os pacientes realizaram em dias separados (intervalo de uma semana entre todos os testes) um teste

de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental e dois testes de alta intensidade a 80% da taxa de trabalho (TT), recebendo ventilação sham ou ventilação proporcional assistida (VPA).

Principais medidas

Função pulmonar: Espirometria, D_{CO} e VPE (1085 ELITE DTM, Medical Graphics Corporation, São Paulo, MN, EUA) foram medidos de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society/European Respiratory Society¹⁹⁻²¹. A análise dos gases sanguíneos em repouso foi feita a partir de amostras de sangue colhidas na artéria radial²².

Teste de exercício cardiopulmonar: O teste de esforço sintoma-limitado incremental (5 ou 10 W) foi realizado em cicloergômetro (Corival 400, Lode BV, Holanda)²³. Uma semana após o TECP incremental, os pacientes realizaram dois TECC (intervalo de uma semana entre os testes), em alta intensidade (80% da TT) até o limite de tolerância (T_{lim} , s), recebendo ventilação sham ou VPA. A recuperação ao exercício foi passiva e durou 6min. O consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$, L/min), a produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$, L/min), a taxa de troca respiratória ($R = \dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$), a ventilação minuto (\dot{V}_E , L/min), o volume corrente (V_T , ml) a pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (P_{ETCO_2} , mmHg) e a frequência respiratória (incursões/min) foram obtidos respiração a respiração e em média de 10s (CardiO₂ System, Medical Graphics). A saturação periférica da oxihemoglobina foi medida de forma não invasiva pela oximetria de pulso (SpO_2 ,%; Nonin 7500, Nonin). A dispneia e a fadiga de membros inferiores foram classificadas de acordo com a escala de Borg 0-10 no pico do exercício²⁴. Usando dados do TECP incremental, a inclinação $\Delta\dot{V}_E / \Delta\dot{V}CO_2$ do início do exercício ao pico foi derivada via regressão linear de mínimos quadrados (ie, $y = mx + b$,

m=inclinação – *slope*) (Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA, EUA)²⁵ A inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES – *oxygen uptake efficiency slope*) foi calculada usando a transformação logarítmica (base 10) de \dot{V}_E (L/min) no eixo x e $\dot{V}O_2$ (L/min) no eixo y²⁶. A potência circulatória (PC, mmHg.mlO₂/kg/min) foi definida como o produto do $\dot{V}O_2$ pico e da pressão arterial sistólica (PAS) pico²⁷. A potência ventilatória (PV, mmHg) foi definida como a PAS pico dividida pela inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ ²⁸. A FC (bpm) foi determinada usando o intervalo RR do sistema Polar® (Polar® S810i, Kempele, Finlândia). Um eletrocardiograma de 12 derivações monitorou continuamente potenciais arritmias cardíacas.

Ventilação não invasiva: Utilizando um ventilador mecânico comercialmente disponível (EVITA 4®, Dräger Medical AG & Co. KgaA, Lübeck, Alemanha), a VPA foi aplicada por meio de uma máscara facial (Performax™, Koninklijke, Philips N.V), confortavelmente ajustada para evitar escape de ar, com níveis de pressão estipulados individualmente em uma visita preliminar para cada paciente – 12 a 16 cmH₂O para pressão de suporte inspiratória (PSI) e 4 a 8 cmH₂O para pressão expiratória final positiva (PEEP). A titulação da PSI e da PEEP foi feita de forma randomizada, sendo que o paciente deveria ventilar em cada um dos níveis pressóricos por dois minutos. Ao final deste tempo, o voluntário foi questionado sobre o nível de conforto respiratório, de acordo com uma escala visual (verde=“confortável”, amarelo=“pouco confortável”, vermelho=“desconfortável”) (Figura 1),. A VPA fornece assistência ventilatória em termos de fluxo e volume, funções que, combinadas com a pressão, contribuem para reduzir os trabalhos resistivo e elástico da respiração, respectivamente²⁹. A ventilação sham foi aplicada pelo mesmo equipamento usando o mínimo de PSI (5 cmH₂O) e de PEEP (2 cmH₂O) para superar a resistência do circuito respiratório. Os pacientes não

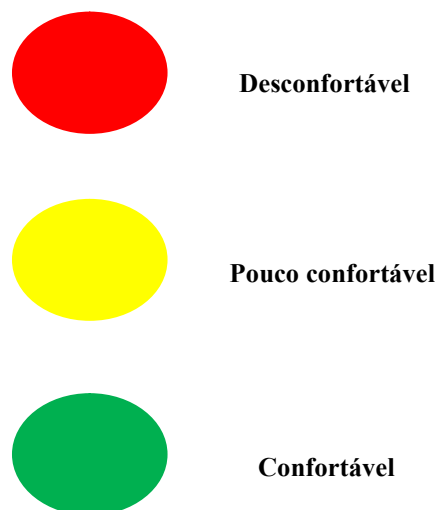


Figura 1. Escala visual usada para identificação do nível de conforto respiratório durante a titulação dos níveis pressóricos da ventilação não-invasiva.

foram informados sobre a estratégia ventilatória, aplicada por um fisioterapeuta treinado.

Débito cardíaco: As variáveis hemodinâmicas (VS, mL e DC, L/min) foram avaliadas não invasivamente ao longo do TECC por um sistema calibrado de impedância cardiológica (*PhysioflowPF-5TM, Manatec Biomedical, Paris, França*). Os princípios de operação e algoritmos foram descritos anteriormente³⁰.

Análise cinética: Os dados de respiração a respiração do $\dot{V}O_2$, a FC batimento a batimento e a hemodinâmica (DC) foram alinhados ao longo do tempo para 30s do final do TECC e interpolados segundo a segundo. A cinética destas respostas foi determinada por regressão não-linear usando uma técnica de mínimos quadrados e a constante de tempo exponencial (τ) do $\dot{V}O_2$, da FC e do DC na recuperação foi determinada pela relação monoexponencial⁶ entre essas variáveis e tempo durante 240s de recuperação, usando a seguinte fórmula (*SigmaPlot 11.0, Systat Software Inc., San José, Ca, EUA*):

$Y = Y_0 - A \cdot (1 - e^{-(\tau - T_d)/\tau})$, em que y é o $\dot{V}O_2$, a FC ou o DC, y_0 é o $\dot{V}O_2$, a FC ou o DC no tempo zero (início da fase de recuperação), A é a amplitude do $\dot{V}O_2$, da FC ou do DC durante a recuperação ao exercício (ml/kg/min, bpm, L/min, respectivamente), T_d é o

tempo de atraso (s) e τ é a constante de tempo exponencial (s). Essa constante de tempo reflete o tempo necessário para atingir 63% da diferença entre os valores inicial e de base. A cinética geral foi determinada pelo tempo médio de resposta ($TMR=\tau+Td$). A diferença entre a resposta cinética de recuperação para as situações sham e VNI foi calculada (Δ VNI-sham).

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram conduzidas a um nível de significância de 95% usando o software SPSS *Statistics for Windows, Versão 17.0*, (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Após inspeção visual, o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados e o teste de *Levene*, para verificar a homogeneidade dos dados. Os resultados estão relatados em média \pm desvio padrão, salvo indicação em contrário. Para as características basais dos pacientes, respostas ao TECP incremental e Δ VNI-sham, os grupos IC e IC-DPOC foram contrastadas por teste t independente ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição das variáveis. O teste de Fisher foi usado para comparações de variáveis qualitativas. A ANOVA *two-way* independente foi usada para comparar as respostas cinéticas de recuperação tendo grupos (IC e IC-DPOC) e intervenção (sham e VPA) como fatores fixos. A ANOVA *two-way* independente também foi usada para comparar as respostas cardiovasculares e ventilatórias ao TECC, sendo grupos (IC e IC-DPOC) e momento (sham, VPA e *isotime*) os fatores fixos, com apropriadas correções *Bonferroni* para comparações múltiplas. Para os dados distribuídos assimetricamente, foi aplicado o teste H de *Kruskal-Wallis*. Os tamanhos de efeito (TE) intragrupo e entre grupos foram calculados usando *Cohen's d* e interpretados como pequenos (0,20-0,49), médios (0,50-0,79), grandes (0,80-1,29) e muito grandes ($>1,30$)³¹.

Resultados

Características gerais

Os grupos IC e IC-DPOC foram bem pareados de acordo com idade ($61,1 \pm 6,7$ vs. $66,2 \pm 5,9$ anos), índice de massa corpórea ($26,2 \pm 3,3$ vs. $24,8 \pm 2,9$ kg/m²), sintomas (*New Your Heart Association* II-III, 8/10 vs. 6/9), FEVE ($31,0 \pm 4,6$ vs $34,4 \pm 6,6\%$) e carga tabágica ($49,4 \pm 26,2$ vs. $53,9 \pm 35,5$ anos-maço). A causa mais comum de IC foi cardiomiopatia isquêmica (9 IC, 5 IC-DPOC), seguida por etiologia idiopática (1 IC, 3 IC-DPOC) e etiologia valvar (1 IC-DPOC). Conforme esperado, a resistência das vias aéreas (Raw), VEF₁ e D_{CO} foram estatisticamente diferentes (Raw: $1,2 \pm 1,0$ vs $10,9 \pm 23,8$ cmH₂O/L/s; VEF₁: $82,7 \pm 12,1$ vs. $65,7 \pm 15,3\%$; D_{CO}: $63,1 \pm 15,8$ vs. $46,7 \pm 11,7\%$, $p < 0,05$), sem diferenças significativas na oxigenação arterial (pressão parcial de O₂: $84,5 \pm 10,5$ vs. $75,7 \pm 7,6$ mmHg; saturação arterial de O₂: $95,5 \pm 2,3$ vs. $94,9 \pm 1,8\%$) e pressão parcial de CO₂ ($32,8 \pm 3,5$ vs. $35,3 \pm 1,9$ mmHg). O grau de limitação ao fluxo aéreo no grupo IC-DPOC foi n= 2, 6, 1 e zero para GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) I, II, III e IV, respectivamente. Ambos os grupos não diferiram em termos de VPE, sem sinais de aprisionamento de ar e hiperinsuflação pulmonar em repouso (capacidade pulmonar total, CPT: $87,6 \pm 12,0$ vs. $93,8 \pm 19,4\%$; capacidade inspiratória, CI: $84,7 \pm 20,9$ vs. $80,4 \pm 22,0$ %; volume residual, VR: $118,4 \pm 16,1$ vs. $135,9 \pm 46,4\%$; capacidade residual funcional: $91,8 \pm 7,4$ vs. $107,9 \pm 27,2\%$; CI/CPT: $0,4 \pm 0,0$ vs. $0,4 \pm 0,0$; VR/CPT: $0,4 \pm 0,0$ vs. $0,4 \pm 0,0$). Não houve diferenças significativas em relação à frequência do uso de betabloqueadores (n=10/9), inibidores da enzima conversora de angiotensina (n=10/8) e diuréticos (n=10/9). Em relação à medicação respiratória, o beta₂-agonista de longa duração foi a mais comum entre os pacientes com IC-DPOC (44,4%). As principais comorbidades foram hipertensão arterial (n=9/8), diabetes tipo II (n=6/2) e hipercolesterolemia (n=6/6).

Tabela 1. Cinética de recuperação da FC, $\dot{V}O_2$ e DC após TECC em alta intensidade nos grupos IC e IC-DPOC após VNI^a

	IC				IC-DPOC				TE entre grupos		G	I	G vs I
	SHAM	VNI	TE	Δ VNI-sham	SHAM	VNI	TE	Δ VNI-sham	SHAM	VNI	p	p	p
FC*													
τ , s	65.9±33.0	75.9±52.0	0.23	-6.3 [-35.3-11.4]	81.3±56.3	48.1±17.3	0.80	9.3 [-38.3-13.9]	0.33	0.72	.724	.508	.222
TMR, s	69.8±27.9	58.9±0.3	0.55	-5.3±27.3	96.4±60.0	58.7±18.0	0.85	-19.1±55.7	0.57	0.02	.403	.133	.398
$\dot{V}O_2^*$													
τ , s	71.6±17.0	76.4±14.0	0.31	5.6±19.5	88.0±16.5	62.8±15.2 ^b	1.59	-25.2±22.4 ^c	0.98	0.93	.801	.064	.009 ^b
TMR, s	83.1±21.3	86.1±19.1	0.15	4.1±32.2	94.8±14.5	68.8±12.0 ^b	1.95	-26.0±19.2 ^c	0.64	1.08	.638	.063	.021 ^b
DC*													
τ , s	74.3±31.1	64.8±30.6	0.31	-8.3 [-30.6-2.0]	78.3±55.3	65.5±7.3	0.32	-30.6 [-32.4-44.5]	0.09	0.03	.876	.462	.913
TMR, s	80.7±27.6	75.3±27.6	0.20	-12.3 [-18.7-3.9]	94.5±57.2	76.0±12.5	0.45	-32.3 [-34.1-38.1]	0.31	0.03	.625	.422	.656

TECC=teste de exercício de carga constante; VNI=ventilação não invasiva; FC=frequência cardíaca; $\dot{V}O_2$ =consumo de oxigênio; DC=débito cardíaco; TE=tamanho de efeito; τ =constante de tempo exponencial; TMR=tempo médio de resposta; G=grupo; I=intervenção. ^a=os dados estão reportados em média±desvio-padrão ou mediana[intervalo interquartil]; ^b=p<.05 grupo vs intervenção; ^c=p<.05 entre grupos; * cinética de recuperação da FC-grupo IC: N=6 e 7 para sham e VNI respectivamente; grupo IC-DPOC: N=8 e 6 para sham e VNI respectivamente; cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ -grupo IC: N=10 e 9 para sham e VNI respectivamente; grupo IC-DPOC: N=8 e 8 para sham e VNI respectivamente; cinética de recuperação do DC -grupo IC: N=7 e 8 para sham e VNI respectivamente; grupo IC-DPOC: N=5 e 4 para sham e VNI respectivamente.

Tabela 2. Respostas cardiovasculares, ventilatórias e sensoriais nas condições sham e VNI, no pico do TECC em alta intensidade, para os grupos IC e IC-DPOC^a

	IC		IC-DPOC	
	Sham	VNI	Sham	VNI
$\dot{V}O_2$, ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹	13.4±3.8	13.1±3.8	13.0±3.0	12.5±4.2
$\dot{V}CO_2$, ml.min ⁻¹	976.8±256.9	1003.7±319.4	845.1±190.5	849.6±304.3
P _{ET} CO ₂ , mmHg	24.9±3.6	24.3±2.9	25.3±3.6	25.4±3.3
P _{ET} O ₂ , mmHg	120.7±6.0	122.4±7.3	117.6±10.0	117.4±10.2
FC, bpm	115.3±27.3	107.2±20.1	97.3±18.1 ^b	98.8±17.1 ^b
PAS, mmHg	125.2±25.4	125.0±24.5	130.2±17.8	132.9±23.8
PAD, mmHg	74.6±16.4	76.7±13.8	70.7±15.3	78.3±15.7
SpO ₂ , %	97.5 [97.0-98.3]	98.0 [96.0-99.0]	96.5 [95.0-97.8]	97.0 [96.0-98.0]
\dot{V}_E , L.min ⁻¹	46.8±9.1	51.3±13.3	41.3±11.2 ^b	42.8±14.4 ^b
VS, ml	80.4±15.3	75.8±21.1	75.3±21.8	70.9±22.8
DC, L. min ⁻¹	9.1±1.9	8.2±2.8	7.5±2.5	7.7±2.9
FCR ₁ , bpm	18.9±11.3	15.0±10.4	15.4±10.7	17.4±12.4
Dispneia	8.5 [4.8-10.0]	8.0 [4.8-9.0]	10.0 [6.0-10.0]	7.0 [5.5-9.8]
Fadiga de MMII	9.5 [8.5-10.0]	10.0 [8.0-10.0]	10.0 [7.0-10.0]	10.0 [9.0-10.0]

VNI=ventilação não invasiva; TECC=teste de exercício de carga constante; $\dot{V}O_2$ =consumo de oxigênio; $\dot{V}CO_2$ =produção de dióxido de carbono; P_{ET}CO₂=pressão parcial de CO₂ ao final da expiração; P_{ET}O₂=pressão parcial de O₂ ao final da expiração; FC=frequência cardíaca; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; SpO₂=saturação periférica da oxihemoglobina; \dot{V}_E =ventilação minuto; VS=volume sistólico; DC=débito cardíaco; FCR₁=FC de recuperação no 1º minuto após TECC. ^a=os dados estão reportados em média±desvio-padrão ou mediana [intervalo interquartil]; ^b=p<.05 entre grupos.

Não houve diferenças estatisticamente significativas em relação às respostas ao TECP incremental entre os pacientes com IC-DPOC e IC isolada (TT: 71,7±29,7 vs. 58,9±14,2 W; $\dot{V}O_2$ pico: 15,5±5,0 vs 14,7±2,4 ml/kg/min; $\Delta\dot{V}O_2/\Delta TT$: 9,3±2,9 vs. 8,6±1,9; R pico: 1,2±0,1 vs. 1,1±0,1; FC pico: 118,6±20,1 vs. 101,7±21,3 bpm; P_{ET}CO₂: 29,8±5,3 vs. 31,8±4,7 mmHg; inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$: 39,5±10,4 vs. 37,0±6,2; OUES: 1,4±0,5 vs. 1,4±0,3; PC: 1876,7±790,8 vs. 1830,1±383,0 mmHg/mlO₂/kg/min; PV: 3,3±1,2 vs. 3,4±0,5 mmHg; Dispneia pico: 7,2±2,5 vs. 7,8±1,6; fadiga de membros inferiores pico: 7,8±2,3 vs. 8,3±3,0; FC de recuperação no 1º minuto pós-TECP, FCR₁: 18,8±11,9 vs. 10,7±7,2 bpm).

Efeitos da VNI nas cinéticas de recuperação da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC e as respostas cardiorrespiratórias a 80% da taxa trabalho

Os grupos não diferiram quanto à assistência ventilatória fornecida (PSI: 14,5 [12,0-16,0] e 16,0 [14,0-16,0], p=.230; PEEP: 7,0 [4,8-8,0] e 5,0 [4,0-7,0], p=.313 para IC e IC-DPOC, respectivamente). Independentemente dos efeitos grupo e intervenção

não terem sido significativos para as variáveis τ e TMR do $\dot{V}O_2$, os pacientes com IC e IC-DPOC foram diferentemente afetados pela VNI em relação à cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ [F (1, 31)=7,87, p=0,009; F (1, 31)=5,94, p=0,021, para τ e TMR do $\dot{V}O_2$, respectivamente]. Apesar da cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ mais lentificada na situação sham, os pacientes com IC-DPOC apresentaram τ e TMR mais rápidos na condição VNI e maior ΔVNI -sham (em valores absolutos) em comparação com os pacientes com IC (p=0,008 para τ e p=.03 para TMR) (Tabela 1; Figura 2). Ambos os grupos apresentaram cinética de recuperação da FC e do DC mais rápida após VNI (exceto para τ da FC no grupo IC), apesar da ausência de diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (Tabela 1). Pacientes com IC e DPOC coexistentes apresentaram menores FC pico e \dot{V}_E pico tanto na situação sham como na VNI (Tabela 2). Não houve diferença em relação ao T_{lim} entre sham e VNI para ambos os grupos (p>0,05) (Figura 3). O ΔVNI -sham para T_{lim} também não foi estatisticamente significativo (42,5 [-14,2-146,2] s e 37,0 [21,5-249,5] s, p>0,05, para IC e IC-DPOC, respectivamente).

Discussão

Este é um estudo original que teve como objetivo avaliar os efeitos da VNI no período de recuperação ao exercício de alta intensidade em pacientes com IC e DPOC coexistentes. Os achados do presente estudo indicam que a VNI acelera a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após o TECC de alta intensidade em pacientes com IC com FEVE reduzida e comorbidade DPOC. Além disso, a diferença significativa em ΔVNI -sham entre pacientes com IC e com IC-DPOC, tanto para τ como para o TMR do $\dot{V}O_2$, mostra que a aceleração da cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após a VNI é mais pronunciada em

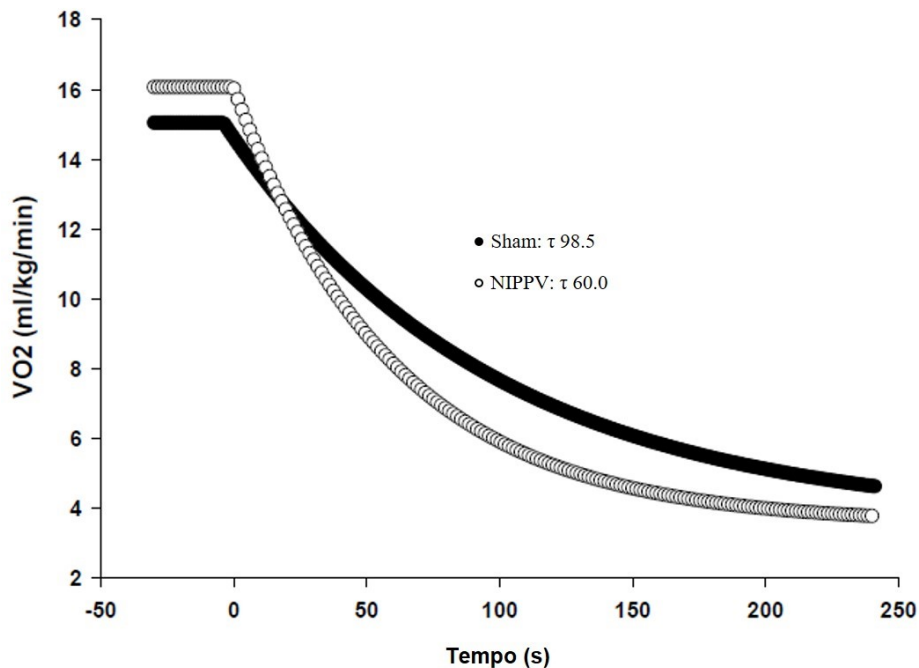


Figura 2. Cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após teste de exercício de carga constante em alta intensidade num paciente representativo do grupo IC-DPOC. τ =constante de tempo exponencial (s).

pacientes com IC e DPOC coexistentes, em comparação com IC isolada. Esses resultados sugerem que a VNI parece ser uma ferramenta valiosa para pacientes com IC-DPOC quando incluídos em um programa de reabilitação cardiopulmonar estruturado que inclui a prescrição de exercício, como treinamento intervalado de alta intensidade, visto que as características metabólicas observadas durante a recuperação ao exercício submáximo podem refletir clinicamente a dispneia e fadiga muscular prolongadas, sintomas comumente relatados durante as atividades de vida diária (AVD) por pacientes com IC⁶, bem como por aqueles com DPOC⁹ e, certamente, por aqueles com coexistência de IC-DPOC.

O fluxo sanguíneo prejudicado e/ou a disfunção endotelial da microvasculatura no músculo esquelético limitam a oferta de O_2 aos músculos em atividade, o que explica a cinética de recuperação mais lenta observada na IC^{10, 32}. Um grande débito de O_2 também se deve ao comprometimento da oferta de O_2 aos músculos em atividade

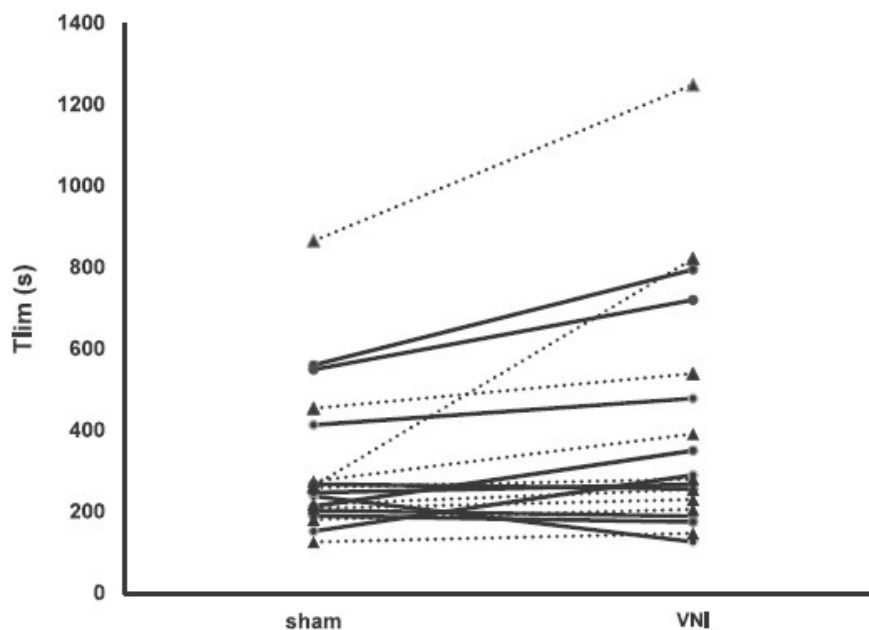


Figura 3. Tempo limite de tolerância (Tlim) após a ventilação sham e a ventilação não invasiva (VNI) em pacientes com IC (linha sólida) e com IC-DPOC (linha tracejada). A VNI aumentou a tolerância ao exercício de forma mais pronunciada no grupo IC-DPOC (44,5%) comparado ao grupo IC (20,2%), embora não tenha havido diferença estatística.

durante o exercício, fato que provavelmente ocorra devido a alterações no tipo de fibra muscular esquelética (tipo I para tipo IIb) que resultam de características fisiopatológicas observadas na IC³³. Em pacientes com DPOC, a recuperação da cinética do $\dot{V}O_2$ após o TC6 é alterada e mostrou ser dependente da gravidade da doença⁹. Diferenças na capacidade de recuperação têm um papel importante para compreender a dispneia e/ou fadiga pós-exercício, comumente vivenciada por pacientes com DPOC⁹. Comparado a um grupo controle saudável, Bellefleur *et al* mostraram que as cinéticas de recuperação do $\dot{V}O_2$, da FC e da \dot{V}_E , em pacientes com DPOC, após o TECP, são prolongadas. Além disso, quanto mais lenta a recuperação do $\dot{V}O_2$, maior a obstrução ao fluxo aéreo⁸. Num outro estudo, os pacientes gravemente obstruídos apresentaram respostas hemodinâmicas mais prejudicadas durante e após o TECC e o TC6, já que os TMR do DC no início do exercício bem como durante a recuperação

foram significativamente mais lentos na DPOC grave (GOLD III e IV)³⁴. Sendo assim, pode-se razoavelmente especular que a ocorrência concomitante de IC e DPOC potencializa as anormalidades durante recuperação ao exercício observadas em cada condição individualmente. De fato, embora não estatisticamente significativos, os resultados apresentados indicam que a cinética de recuperação da FC, do $\dot{V}O_2$ e do DC foi mais lenta no grupo IC-DPOC, em comparação ao grupo IC, durante a ventilação sham (Tabela 1).

Visto que a DPOC é caracterizada por limitação persistente ao fluxo aéreo, hiperinsuflação e resposta inflamatória crônica nas vias aéreas, supõe-se que anormalidades na mecânica pulmonar contribuem para a intolerância ao exercício¹⁶. No entanto, anormalidades pulmonares, como mecânica respiratória alterada e troca gasosa alvéolo-capilar prejudicada, têm papel importante na IC, também afetando o desempenho no exercício². O uso da VNI com VPA foi proposto para permitir assistência ventilatória em termos de fluxo e volume adaptados às necessidades do paciente²⁹. Embora o uso da VNI durante o exercício ainda não tenha sido estabelecido como um componente de rotina em programas de reabilitação pulmonar, sabe-se que ela potencialmente pode reduzir o trabalho respiratório, contribuir para a redistribuição do fluxo sanguíneo dos MR para os músculos em atividade e reduzir a hiperinsuflação dinâmica na DPOC durante o exercício^{35,36}. Da mesma forma, não há consenso sobre o uso da VNI como uma intervenção adjunta em programas de reabilitação cardíaca na IC, apesar de os resultados serem promissores no que se refere à maior tolerância ao exercício^{37,38}. Em nossa amostra, a VNI melhorou a tolerância ao exercício de forma marcante na IC-DPOC (44,5%) em comparação à IC (20,2%), embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa (Tlim, s, sham vs. VNI: 242,5 [199,8-447,0] vs. 248,5 [185,5-538,5] para IC; 260,0 [194,5- 364,5] vs. 280,0 [218,0-680,0] para a IC-

DPOC, $p > 0,05$). Do mesmo modo, o ΔVNI -sham (s) para o T_{lim} também não foi estatisticamente significativo (42,5 [-14,2-146,2] e 37,0 [21,5-249,5], $p > 0,05$, para IC e IC-DPOC, respectivamente). Reconhecemos que o tamanho pequeno da amostra e a ampla variação no T_{lim} podem ter sido a causa da ausência de significância estatística em relação à tolerância ao exercício após a VNI.

Com relação aos efeitos da VNI na recuperação ao exercício, o presente estudo mostra que a VNI com VAP acelerou a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após TECC de alta intensidade em pacientes selecionados com IC-DPOC. Até onde sabemos, não há informações prévias sobre a avaliação do período de recuperação ao exercício na IC e DPOC coexistentes nem acerca dos efeitos da VNI durante e após o exercício neste subgrupo de pacientes. Um estudo randomizado cruzado em pacientes estáveis com DPOC grave comparou a eficácia da VNI (PSI+PEEP) com oxigenoterapia versus oxigenoterapia somente para aliviar a dispneia após TECP máximo³⁹. A VNI foi efetiva somente em indivíduos com pior função pulmonar e desencadeou aumentos da CI, do VT, da \dot{V}_E e dos fluxos inspiratório e expiratório médios, o que pode estar associado a um deslocamento do ponto de igual da pressão em direção às vias aéreas centrais, diminuindo, portanto, a limitação ao fluxo expiratório³⁹. Por sua vez, Carvalho *et al*⁴⁰ aplicaram VNI (Bi-level) por 30 min antes do TECP sintoma-limitado e analisaram os efeitos residuais dessa assistência ventilatória na tolerância ao exercício em pacientes com IC. Os autores mostraram redução de aproximadamente 16% no tempo de recuperação do $\dot{V}O_2$ após o uso de VNI, bem como um aumento no $\dot{V}O_2$ pico, no tempo de exercício, na FC pico e na FC durante o teste de esforço. No presente estudo, a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ determinada pela τ e pelo TMR foi acelerada em 28,6% e 27,4%, respectivamente, na IC-DPOC. A lentificação da recuperação do $\dot{V}O_2$, do $\dot{V}CO_2$ e da \dot{V}_E na IC provavelmente está relacionada à retenção de CO_2 e à diminuição

da reposição dos estoques de energia nos músculos esqueléticos periféricos⁴¹. Conforme esperado, nossa amostra de indivíduos com IC-DPOC exibiu maior obstrução das vias aéreas e reduzida capacidade de difusão, sem sinais de aprisionamento aéreo e hiperinsuflação pulmonar em repouso. Além disso, ambos os grupos revelaram \dot{V}_E pico maior durante a intervenção com VNI, apesar do fato de os pacientes com IC-DPOC terem atingido \dot{V}_E mais baixa no pico do TECC de alta intensidade, tanto em condições sham quanto sob VNI, em comparação à IC isolada ($p < 0,05$). Embora não tenha sido estatisticamente significativa, o $\dot{V}CO_2$ pico também foi maior após a VNI em ambos os grupos (Tabela 2). Cohen-Solal *et al* sugeriram que o período de recuperação precoce depende do DC mas não da diferença arteriovenosa do O_2 ⁴¹. Com relação às respostas hemodinâmicas, a cinética de recuperação da FC e do DC foi mais rápida após a VNI no grupo IC-DPOC, embora não estatisticamente significativa. Além disso, a assistência ventilatória aumentou a FC pico apenas na IC e DPOC coexistentes, sem nenhum efeito sobre a FCR_1 . Logo, nós especulamos que a VNI foi efetiva em pacientes com IC-DPOC, durante a recuperação ao TECC de alta intensidade, devido aos benefícios na mecânica pulmonar, que ocorreram em maior proporção do que aqueles desencadeados nas respostas hemodinâmicas.

Há evidências crescentes de que os pacientes com doenças cardiopulmonares crônicas apresentam mecanismos semelhantes que levam ao aumento no tempo de recuperação ao exercício^{7-9,32,39,41}. Nossos resultados sugerem que pacientes com IC e DPOC coexistentes tendem a responder à VNI com VAP durante a recuperação ao exercício. Este achado tem implicações clínicas para a compreensão de sintomas como dispneia e fadiga após esforços submáximos durante as AVDs⁶, na medida em que a recuperação lentificada do $\dot{V}O_2$ e da ventilação conferem um custo metabólico extra durante tarefas repetidas⁴¹. Portanto, a análise da cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$,

conforme determinada pela τ e pelo TMR neste estudo, parece ser uma ferramenta relevante para avaliar os efeitos da VNI na IC-DPOC. Finalmente, sugerimos que o uso da VNI deve ser considerado na prescrição de treinamento intervalado como uma intervenção adjunta durante a reabilitação cardiopulmonar.

Certamente, o presente estudo tem algumas limitações que precisam ser abordadas. Reconhecemos que os resultados podem limitar a validade externa do presente estudo, pois apenas homens foram incluídos. Consideramos que a principal limitação do nosso estudo seja o pequeno tamanho da amostra. No entanto, os pacientes foram cuidadosamente examinados por um cardiologista e por um pneumologista e tratados de forma otimizada antes do início do estudo. Assim, estamos confiantes de que nossos resultados expressam um cenário próximo às consequências alarmantes da comorbidade DPOC em pacientes com IC. Por fim, a maioria dos pacientes do grupo IC-DPOC (n=6) apresentou limitação moderada ao fluxo aéreo (GOLD II)¹⁶ e a CI durante e após o exercício não foi avaliada. Portanto, a ocorrência de hiperinsuflação dinâmica e sua possível redução após a VNI é meramente especulativa e exige investigação em estudos futuros.

Conclusão

Os achados do presente estudo sugerem que a VNI acelerou a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após o TECC de alta intensidade em pacientes selecionados com IC-DPOC. Além disso, a aceleração da cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após a VNI é mais pronunciada em pacientes com IC e DPOC coexistentes em comparação com a IC isolada. Esses resultados indicam que a VNI parece ser uma ferramenta valiosa para pacientes com IC-DPOC quando estes participam de um programa estruturado de

reabilitação cardiopulmonar que inclui a prescrição de exercícios tais como o treinamento intervalado de alta intensidade.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os colegas do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) pela irrestrita colaboração técnica.

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflito de interesse: nenhum.

Referências bibliográficas

1. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(4):395-403.
2. Apostolo A, Giusti G, Gargiulo P et al. Lungs in heart failure. *Pulm Med.* 2012; 2012: 1-9.
3. Guazzi M, Myers J, Vicenzi M et al. Cardiopulmonary exercise testing characteristics in heart failure patients with and without concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J.* 2010; 160(5):900-5.
4. Arbex FF, Alencar MC, Souza A et al. Exercise Ventilation in COPD: Influence of Systolic Heart Failure. *COPD.* 2016; 13(6):693-699.
5. Oliveira MF, Arbex FF, Alencar MC et al. Heart Failure Impairs Muscle Blood Flow and Endurance Exercise Tolerance in COPD. *COPD* 2016; 13(4): 407-415.
6. Kemps HMC, Schep G, Hoogsteen J et al. Oxygen uptake kinetics in chronic heart failure: clinical and physiological aspects. *Neth Heart J.* 2009; 17(6): 238-44.
7. Myers JN, Gujja P, Neelagaru S et al. Noninvasive measurement of cardiac performance in recovery from exercise in heart failure patients. *Clinics.* 2011;66(4):649-656.
8. Bellefleur M, Debeaumont D, Boutry A et al. Early-Phase Recovery of Cardiorespiratory Measurements after Maximal Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Med.* 2016; 2016: 9160781.

9. Baty F, van Gestel AJR, Kern L, Brutsche MH. Oxygen uptake recovery kinetics after the 6-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2106; 92: 371-379.
10. Kemps HMC, Schep G, Zonderland ML et al. Are oxygen uptake kinetics in chronic heart failure limited by oxygen delivery or oxygen utilization? *Int J Cardiol.* 2010; 142: 138–144.
11. Spee RF, Niemeijer VM, Wijn PF et al. Effects of high-intensity interval training on central haemodynamics and skeletal muscle oxygenation during exercise in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(18):1943-1952.
12. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(6):H2465-72.
13. Sperandio PA, Oliveira MF, Rodrigues MK et al. Sildenafil improves microvascular O₂ delivery-to-utilization matching and accelerates exercise O₂ uptake kinetics in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 303: H1474–H1480.
14. Lalande S, Luoma CE, Miller AD, Johnson BD. Expiratory loading improves cardiac output during exercise in heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44(12): 2309-14.
15. Carrascossa CR, Oliveira CC, Borghi-Silva A et al. Haemodynamic effects of proportional assist ventilation during high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2010; 15(8):1185-91.
16. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4):347–365.

17. Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults.. *Circulation* 2010; 122:191-225.
18. Lang RM, Badano LP, Tsang W et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25:3-46.
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;526(2):319-338.
20. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26(3):511-522.
21. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26(4):720-735.
22. Williams AJ. Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *BMJ.* 1998;317(31):1213-1216.
23. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:211-77.
24. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-381.
25. Arena R, Myers J, Aslam SS et al. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest.* 2003; 124:720---727.
26. Baba R, Nagashima M, Goto M, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(6):1567-1572.

27. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D et al. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002; 23:806-814.
28. Forman DE, Guazzi M, Myers J, et al. Ventilatory power – a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012; 5:621-626.
29. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. *Am Rev Respir Dis* 145: 114–120, 1992.
30. Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, et al. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82(4):313–320.
31. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ*. 2012 Sep;4(3):279-82.
32. Belardinelli R, Barstow TJ, Nguyen P, Wasserman K. Skeletal muscle oxygenation and oxygen uptake kinetics following constant work rate exercise in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997 80: 1319-1324.
33. Mitchell SH, Steele NP, Leclerc KM et al. Oxygen Cost of Exercise Is Increased in Heart Failure After Accounting for Recovery Costs. *Chest* 2003; 124:572–579.
34. Vasilopoulou MK, Vogiatzis I, Nasis I et al. On- and off-exercise kinetics of cardiac output in response to cycling and walking in COPD patients with GOLD Stages I–IV. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2012; 181: 351– 358.
35. Ambrosino N, Xie L. The Use of Non-invasive Ventilation during Exercise Training in COPD Patients, *COPD* 2017; 14(4): 396-400.
36. Ricci C, Terzoni S, Gaeta M et al. Physical training and noninvasive ventilation in COPD patients: a meta-analysis. *Respir Care* 2014;59(5):709 –717.

37. Bittencourt HS, Reis HFC, Lima MS, Neto MG. Non-invasive ventilation in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108(2):161-168
38. Bündchen DC, Gonzáles AI, De Noronha M et al. Noninvasive ventilation and exercise tolerance in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Braz J Phys Ther.* 2014; 18(5):385-394.
39. Ou Y, Lin Z, Wu W et al. Efficacy of non-invasive ventilation as a rescue therapy for relieving dyspnea in patients with stable severe COPD. *Respiratory Medicine* 2016; 121: 74-80.
40. Andrade Carvalho L, Brandão DC, Vidal TMdS et al. Non-invasive ventilation before maximum exercise test increases exercise tolerance in subjects with heart failure: a crossover study. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98(5): 849-855.
41. Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D et al. Prolonged kinetics of Recovery of Oxygen Consumption After Maximal Graded Exercise in Patients with Chronic Heart Failure Analysis with Gas Exchange Measurements and NMR spectroscopy. *Circulation.* 1995; 91:2924-2932.

Considerações finais

O presente estudo traz importantes contribuições à literatura e à prática clínica no que se refere à avaliação do período de recuperação a exercícios submáximos em pacientes com coexistência de IC e DPOC. Desta forma, os resultados mostram que

1) a combinação de IC e DPOC pode prejudicar ainda mais a cinética de recuperação se comparada aos pacientes com IC somente,

2) a prescrição do intervalo entre as séries de treino pode ser fundamentada pela cinética de recuperação e não somente pelo tempo de execução do exercício, visto que fornece parâmetros quantitativos para prescrição da densidade de treinamento,

3) os pacientes com IC-DPOC que apresentam pior eficiência ventilatória também manifestam lentificada cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$, especialmente após o exercício de carga constante em alta intensidade e

4) a VNI acelera a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após o exercício de carga constante em alta intensidade em pacientes com IC-DPOC e de forma mais pronunciada que naqueles com IC isolada.

Visto que a recuperação lentificada prejudica a execução de tarefas repetidas e se reflete em sintomas como dispneia e fadiga, comumente relatados por pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas durante as atividades de vida diária, os resultados do presente estudo apresentam relevantes implicações clínicas para compreender as características metabólicas que contribuem para os sintomas e à intolerância ao exercício em pacientes com IC-DPOC. Além disso, a VNI parece ser uma ferramenta coadjuvante para pacientes com coexistentes IC e DPOC em programas de reabilitação cardiopulmonar que incluam a prescrição de exercícios tais como o treinamento intervalado de alta intensidade.

APÊNDICES

Apêndice I – Resumo do manuscrito submetido ao periódico *European Journal of Applied Physiology*

ABSTRACT

Purpose: Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) kinetics during exercise recovery has been shown to provide valuable information regarding functional capacity in patients with heart failure (HF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The purpose of this study is to investigate the influence of co-existing HF and COPD on recovery from submaximal exercise. **Methods:** Nine HF-COPD male patients and 10 age-, gender- and left ventricular ejection fraction-matched HF patients underwent constant-load exercise testing (CLET) at moderate and high loads. $\dot{V}O_2$, heart rate (HR) and cardiac output (CO) recovery kinetics were determined using a monoexponential relationship between these variables and time. **Results:** HF-COPD patients showed a smaller amplitude of CO recovery kinetics for both moderate- (2.9 ± 0.7 vs 1.8 ± 0.4 , L/min) and high-CLET (5.4 ± 2.3 vs 3.4 ± 1.4 , L/min). The recovery time constant of HR (36.3 ± 11.5 vs 65.9 ± 33.0 , s; 44.6 ± 24.0 vs 83.6 ± 55.4 , s) and CO (35.8 ± 9.5 vs 74.3 ± 31.1 , s; 49.0 ± 22.5 vs 78.3 ± 55.3 , s), and the mean response time (MRT) of CO (43.9 ± 5.6 vs 80.7 ± 27.6 , s; 62.5 ± 22.8 vs 94.5 ± 57.2 , s) (moderate vs high; HF and HF-COPD respectively) were slower at high-CLET for both groups. HF and HF-COPD groups were not differently affected by load ($p > .05$ in group vs load analysis). Ventilatory efficiency was related to MRT of $\dot{V}O_2$ during high-CLET in HF-COPD ($r = 0.71$). **Conclusions:** Our results suggest that the combination of HF and COPD may further impair exercise recovery kinetics, compared to HF alone. The recovery profile assessment after submaximal CLET might be helpful to comprehend the pathophysiologic characteristics that contribute to symptoms and exercise intolerance, particularly in patients with co-existing HF and COPD.

KEYWORDS

Chronic heart failure; chronic obstructive pulmonary disease; oxygen uptake, heart rate and cardiac output recovery kinetics; constant-load exercise test.

Apêndice II – Resumo do manuscrito submetido ao periódico *Canadian Journal of Cardiology*

ABSTRACT

Background: Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) recovery kinetics appears to have considerable in the assessment of functional capacity in both heart failure (HF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Non-invasive positive ventilation (NIPPV) may benefit cardiopulmonary interactions during exercise. However, assessment during the exercise recovery phase is unclear. The purpose of this investigation was to explore the effects of NIPPV on oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), heart rate (HR), and cardiac output (CO) recovery kinetics from high-intensity constant-load exercise (CLE) in patients with co-existing HF and COPD. **Methods:** Nineteen males (10 HF/ 9-age and -left ventricular ejection fraction-matched HF-COPD) underwent two high-intensity CLE tests at 80% of peak work rate to the limit of tolerance (T_{lim}), receiving either sham ventilation or NIPPV. **Results:** Despite greater $\dot{V}O_2$ recovery kinetics on sham, HF-COPD patients presented with a faster exponential time constant (τ) (76.4 ± 14.0 s vs. 62.8 ± 15.2 s, $p < .05$) and mean response time (MRT) (86.1 ± 19.1 s vs. 68.8 ± 12.0 s, $p < .05$) with NIPPV and greater Δ NIPPV-sham (τ : 5.6 ± 19.5 vs -25.2 ± 22.4 , s, $p < .05$; MRT: 4.1 ± 32.2 vs -26.0 ± 19.2 , s, $p < .05$) compared to HF. There was no difference regarding T_{lim} between sham and NIPPV in both groups ($p > .05$). **Conclusions:** Our results suggest that NIPPV accelerated the $\dot{V}O_2$ recovery kinetics following high-intensity CLE to a greater extent in patients with co-existing HF and COPD compared to HF alone. NIPPV should be considered when the objective is to apply high-intensity interval exercise training as an adjunct intervention during cardiopulmonary rehabilitation program.

KEY WORDS

Chronic heart failure; chronic obstructive pulmonary disease; oxygen uptake recovery kinetics; non-invasive positive pressure ventilation; constant-load exercise.

Apêndice III – Termo de consentimento livre e esclarecido

Dados de identificação

Título do projeto: Cinética de recuperação das respostas metabólicas e cardiovasculares após exercício de carga constante em pacientes com sobreposição IC-DPOC: efeitos da ventilação não invasiva

Pesquisador (a) responsável: Ft. Adriana Mazzuco Bonança e Ft. Audrey Borghi Silva
Telefones para contato: (11) 971519129 / (11) 50824420

Nome do Voluntário:

RH HSP:

RG:

Telefone:

Você está sendo convidado a participar como voluntário (a) da pesquisa: **Cinética de recuperação das respostas metabólicas e cardiovasculares após exercício de carga constante em pacientes com sobreposição IC-DPOC: efeitos da ventilação não invasiva**. A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Antes de decidir a respeito de sua participação, o senhor receberá algumas informações para compreender este estudo e fazer sua escolha. Este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contém todas as informações sobre o estudo, seus objetivos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções e seu direito de sair do mesmo a qualquer momento, sem haver qualquer prejuízo em seu tratamento ou na relação com os médicos e a equipe de saúde responsável pelo seu cuidado.

As informações abaixo deverão ser lidas e o Sr poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver. Apenas quando entender e quando decidir participar do estudo, deverá assinar as duas vias deste documento. Uma cópia ficará com o Sr e a outra com o responsável pelo estudo.

Este estudo tem como objetivo:

- 1) Estudar o comportamento da sua respiração e coração durante o exercício numa bicicleta.
- 2) Verificar o que acontece quando pessoas com a doença que o Sr tem se exercitam.

Acreditamos que avaliar o exercício em pacientes com **Insuficiência Cardíaca e/ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica** possa nos dar informações importantes, auxiliando no diagnóstico e tratamento de pessoas com estas doenças.

VISITA 2

O Sr fará dois testes em uma bicicleta ergométrica e aparelhos acoplados.

- A quantidade de carga na bicicleta será escolhida de acordo com o teste realizado na VISITA 1.
- Na região do seu tórax e do seu pescoço, colocaremos aparelhos que avaliarão como está o funcionamento do coração e a quantidade de sangue bombeada por ele durante o teste.
- Você fará os testes na bicicleta usando uma máscara, que permitirá que respire normalmente, ao mesmo tempo em que se consegue medir o quanto você usa de oxigênio para realizar o exercício.

- Junto será feita a coleta de uma pequena amostra de sangue da orelha, após aplicarmos uma pomada para dilatar os vasos sanguíneos, e mediremos o oxigênio e lactato (um marcador de atividade física) no seu sangue.
- Você poderá pedir a qualquer momento para parar o teste, quando achar que não consegue mais continuar, por exemplo, se sentir falta de ar, tontura ou dor nas pernas, ou também se o médico que estiver realizando o exame achar que precisa interromper antes, para sua segurança.

O que será diferente nesta visita:

- O Sr(a) realizará dois testes com a utilização de uma máscara acoplada em um aparelho que auxilia sua respiração.
- Em um teste o Sr(a) fará o mesmo procedimento enquanto recebe uma situação controle, ou seja, sem auxílio à respiração e, no outro teste, receberá auxílio do equipamento para a respiração.

Durante os dois testes, estaremos controlando o funcionamento dos seus pulmões e coração, bem como sua pressão arterial.

Esta visita será realizada no Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE), da Disciplina de Pneumologia da Unifesp, localizado na Rua Francisco de Castro, 54 – Vila Clementino – São Paulo – SP.

Quais os riscos?

O teste de exercício e os testes de função pulmonar são exames de baixíssimo risco para pessoas com a sua doença, principalmente se considerarmos que você não será incluído no estudo caso nós julgemos que exista qualquer risco aumentado para você. Entretanto, pelo menos teoricamente, qualquer teste de exercício tem algum risco potencial: batimentos errados do coração (arritmia), pressão alta, tonturas, vômitos e, em raríssimas circunstâncias, parada cardiorrespiratória e morte. Todavia, seu coração estará monitorizado o tempo todo e os seus testes serão acompanhados por uma equipe altamente treinada e equipada para atendê-lo, caso aconteça qualquer emergência.

O exame de sangue exige a retirada de amostra de sangue de sua orelha. Os riscos de coletar amostras de sangue na orelha podem incluir dor e machucado no local da punção (picada). Será também aplicada uma pomada que deixará a orelha vermelha e um pouco dormente.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Pesquisador (a) responsável: Ft. Adriana Mazzuco Bonança e Ft. Audrey Borghi Silva. Telefones para contato: (11) 971519129 e (11) 50824420.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade: as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

O pesquisador assume o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Cinética de recuperação das respostas metabólicas e cardiovasculares após exercício de carga constante em pacientes com sobreposição IC-DPOC: efeitos da ventilação não invasiva**. Eu discuti com o Pesquisador (a) responsável: Ft. Adriana Mazzuco Bonança e Ft. Audrey Borghi Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXOS

Anexo I – Carta de submissão do artigo ao periódico *European Journal of Applied Physiology*

Dear Mrs Mazzuco,

Thank you for submitting your manuscript, CENTRAL HAEMODYNAMICS AND OXYGEN UPTAKE RECOVERY KINETICS DURING HIGH AND MODERATE INTENSITY EXERCISE: THE NEGATIVE IMPACT OF CO-EXISTING HEART FAILURE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, to European Journal of Applied Physiology.

The submission id is: EJAP-D-18-00291

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the journal's website.

Should you require any further assistance please feel free to e-mail the Editorial Office by clicking on "Contact Us" in the menu bar at the top of the screen.

With kind regards,
Springer Journals Editorial Office
European Journal of Applied Physiology

Anexo II – Carta de submissão do artigo ao periódico *Canadian Journal of Cardiology*

Dear Mrs. Adriana Mazzuco,

We have received your article "NONINVASIVE VENTILATION ACCELERATES OXYGEN UPTAKE RECOVERY KINETICS IN PATIENTS WITH COMBINED HF AND COPD" for consideration for publication in Canadian Journal of Cardiology.

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

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <https://ees.elsevier.com/cjc/>
2. Enter the login details.
3. Click [Author Login]

This takes you to the Author Main Menu.

4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System

Canadian Journal of Cardiology

Anexo III – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – Universidade Federal de São Carlos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Cinética de recuperação das respostas metabólicas e cardiovasculares após exercício de carga constante em pacientes com IC com e sem DPOC associada: efeitos da ventilação não invasiva

Pesquisador: Adriana Mazzuco Bonança

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25563213.4.0000.5504

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia - PPGFt

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 515.654

Data da Relatoria: 11/02/2014

Apresentação do Projeto:

Intervenção/Experimental

Objetivo da Pesquisa:

Investigar as cinéticas de recuperação da FC e do $V_{\dot{O}_2}$, durante o exercício de carga constante, com e sem VNI (grupo sham), na presença de ICDPOC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os voluntários serão submetidos a um teste de esforço físico máximo e estarão sujeitos a riscos ligados a sua execução; porém, esses riscos serão minimizados, já que o teste será realizado na presença do médico e de equipe responsável pela pesquisa. Além disso, o local onde será realizado o teste é provido de material necessário em caso de intercorrência clínica cardiovascular durante atividades de esforço. A avaliação da aplicação da ventilação mecânica não-invasiva durante exercício físico dinâmico ocorrerá em nível submáximo e os voluntários serão instruídos para execução do exercício de modo que não ocorram lesões ortopédicas.

Benefícios:

Os voluntários serão submetidos à avaliação clínica, que incluirá anamnese, exames físicos, testes

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: 515.654

de função pulmonar e ecocardiografia, além de um teste ergométrico clínico, todos com finalidades diagnósticas, o que minimizará a possibilidade de intercorrências clínicas. Nos grupos com pacientes IC e DPOC, os resultados obtidos com os exames permitirão classificar o grau de comprometimento cardíaco e pulmonar, bem como observar outras alterações sistêmicas que inviabilizem a participação dos mesmos na pesquisa com segurança. Neste sentido, na presença de intercorrências, esses pacientes serão encaminhados para acompanhamento médico especializado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Este CEP reitera o parecer de aprovação, conforme parecer CEP 424135.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO CARLOS, 27 de Janeiro de 2014

Assinador por:
Maria Isabel Ruiz Beretta
(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 IV – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – Universidade Federal de São Paulo

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Cinética de recuperação das respostas metabólicas e cardiovasculares após exercício de carga constante em pacientes com IC com e sem DPOC associada: efeitos da ventilação não invasiva

Pesquisador: Adriana Mazzuco Bonança

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19883813.7.0000.5505

Instituição Proponente: Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 424.135

Data da Relatoria: 18/10/2013

Apresentação do Projeto:

Conforme parecer do CEP. 415.674 de 4/10/2013

Objetivo da Pesquisa:

Conforme parecer do CEP. 415.674 de 4/10/2013

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer do CEP. 415.674 de 4/10/2013

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer do CEP. 415.674 de 4/10/2013

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

APRESENTAÇÃO DE RESPOSTAS DE PENDENCIAS.

Recomendações:

NÃO SE APLICA

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PENDENCIA APONTADA NO PARECER 415.674.

Os exames relacionados para a realização da pesquisa incluem a presença de médico

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 424.135

durante sua execução em razão dos riscos inerentes aos procedimentos (teste cardiopulmonar de esforço).
Apresentar nome do(s) responsável(s) médico pelo acompanhamento dos exames e declaração do(s)
mesmo(s) dando ciência e concordando com sua participação. Aguardamos documentos solicitados acima.

RESPOSTA: carta de responsabilidade e Ciência de médico apresentada de forma adequada.

PENDENCIA ATENDIDA.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PARECER LIBERADO AD REFERENDUM.

SAO PAULO, 14 de Outubro de 2013

Assinador por:
José Osmar Medina Pestana
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br