

Reatividade vascular no repouso e durante o exercício dinâmico máximo e seu impacto na perda de força muscular e na capacidade de exercício na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Estudo I – Dilatação mediada pelo fluxo e insuficiência cardíaca: Uma revisão com implicação para a reabilitação clínica.

Estudo II – Anormalidade da reatividade vascular no repouso e após o exercício máximo dinâmico está relacionado com marcadores prognósticos do teste cardiopulmonar na insuficiência cardíaca com a fração de ejeção reduzida.

Estudo III – Qualidade muscular está relacionado com a capacidade de exercício na insuficiência cardíaca crônica estável com fração de ejeção reduzida.

Estudo IV – Severidade da qualidade muscular na insuficiência cardíaca crônica está associada a pior reatividade vascular no exercício dinâmico máximo.

Aluno: Guilherme Peixoto Tinoco Arêas
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Audrey Borghi e Silva
Coorientadora: Dr^a Flávia C. Rossi Caruso

São Carlos – SP

2019

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

**Reatividade vascular no repouso e durante o exercício
dinâmico máximo e seu impacto na perda de força
muscular e na capacidade de exercício na insuficiência
cardíaca com fração de ejeção reduzida**

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.

Aluno: Guilherme Peixoto Tinoco Arêas
Orientadora: Prof^{fa}. Dr^a. Audrey Borghi e Silva
Co-Orientadora: Dr^a Flávia C. Rossi Caruso

São Carlos – SP

2019



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 do candidato Guilherme Peixoto Tinoco Arêas, realizada em 21/02/2019:

Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva
UFSCar

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai
UFSCar

Prof.-Dr. Gerson Jhonatan Rodrigues
UFSCar

Prof. Dr. Michel Silva Reis
UFRJ

Profa. Dra. Andréa Lucia Goncalves da Silva
UNISC

DEDICATÓRIA

Queria dedicar esse trabalho a memória dos meus avôs maternos Sylvio Peixoto e Maria Natalice de Azevedo Peixoto. Agradeço a Deus por ter me dado essas duas pessoas maravilhosas, amorosas, honradas e que lutou muito pelos meus estudos. Hoje, só sou o profissional que sou por eles acreditarem que um dia poderia chegar tão longe. Em especial, queria dedicar esse trabalho ao meu tio Getúlio Azevedo, que me auxiliou demais na minha formação e por me inspirar tanto por sua inteligência e brilhantismo.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, queria agradecer a Deus pela oportunidade de chegar a essa etapa da vida, me dando inteligência e sabedoria para a conclusão de algo tão difícil na nossa sociedade que é o título de doutor, e por ter colocado em meu caminho pessoas maravilhosas, que me ajudaram, torceram, se sensibilizaram, doaram seu tempo e o próprio corpo para a resolução dos trabalhos presentes nessa tese.

Queria, de antemão, agradecer a todos os pacientes que doaram o seu tempo, esperança, confiança, corpo e compartilharam conosco a possibilidade de conhecer melhor a natureza e as intempéries causadas pelas condições clínicas aqui apresentadas. Muito obrigado de todo o meu coração e alma.

A minha orientadora, Dra. Audrey Borghi e Silva, pelo exemplo de profissional, pela amizade, pela confiança depositada em mim, pela sabedoria e inteligência, por abrir as portas do seu laboratório há quase oito anos atrás, por ajudar nas lutas dessa tese e do meu doutorado sanduíche. Muito obrigado por tudo e que essa tese não seja um término e sim um início de vários outros trabalhos e projetos em conjunto

A minha mãe Rita de Cássia Peixoto e a minha tia Heloisa Peixoto Assed, pelo amor e carinho, mesmo de longe. Por torcer por mim, e serem pessoas mais que especiais na minha vida, mas a essência viva de uma geração que investiu em seus filhos para poder ter aquilo, que em sua época era ainda mais difícil, o estudo. Muito obrigado pelo amor, orações e aprendizado com o ato de doar. A minha prima Beatriz Assed Peixoto pelo carinho e amor comigo e por todo amor e ajuda que tem dado a minha mãe, muito obrigado. Além delas, queria agradecer aos meus tios maternos Hélio Peixoto e Alda Vagna Pessanha Siqueira Peixoto, por serem especiais em

minha vida, por torcerem de longe e por me fazer ter a honra de ter como meus padrinhos, e meu primo Hélio Peixoto Jr. por permitir o levar para sempre como um grande amigo. Muito obrigado.

Aos meus tios paternos Renato Tinoco Arêas e Wilson Geraldo Tinoco Arêas, por serem como pais para mim. Ajudando-me, ensinando, apoiando e sendo exemplo. Obrigado a todos os meus outros tios e primos, que mesmo longe sempre torcem por mim. Em especial, queria agradecer a uma das maiores pessoas que conheci que foi a minha avó Solange Tinoco Arêas (In memoriam). Acredito que a minha inteligência, o meu lado nerd, um pouco da minha culinária, capacidade de raciocínio lógico, eloquência e capacidade de ensinar, tenham vindo dela. A sua história de vida é exemplo de resignação e coragem. Criou 8 filhos, viúva, negra, pobre e professora de história em um colégio municipal na cidade de Campos dos Goytacazes (RJ), nunca deixou de sorrir e teve sabedoria de criar a todos os seus filhos e de ter ajudado ainda na criação de alguns dos seus netos. Somente obrigado por ter existido em minha vida.

Queria agradecer em separado ao meu primo – irmão Fernando Zanela da Silva Arêas. Como sempre afirmo, ele é um irmão que não possuí, mas que Deus me presenteou no final da minha infância. Muito obrigado pelo amor, carinho e ajuda. Queria também agradecer a sua esposa Mariana Ribeiro Zanela Arêas e seu filho João Pedro Ribeiro Zanela Arêas, pelo amor e carinho comigo. Muito obrigado.

A família Canal, por ter feito parte da minha vida por quase 11 anos, e de forma intensa. Por também estar comigo em momentos de felicidade e tristeza. Em especial a Luana Canal, por ter feito parte desse trabalho quase até o final e por tudo que foi vivido entre nós. A Célia Lenny Canal, pelo carinho e amor, e por cuidar tão bem do meu cachorro Bidu. A Juliana Canal pelo exemplo de pessoa em minha vida, pelo amor e carinho, pela força e incapacidade de desistir que me motiva tanto e faz eu ainda acreditar no ser humano. Ao Rodolpho Emerick pelos momentos de alegria e auxílio nos momentos de sofrimento, pelas risadas, piadas e amizade.

Aos meus amigos de mais de 20 anos, Carmelo Alves Jr, Yury Reis Novarino, Roberto Moll e sua esposa Maria Isabel Muniz Ferrari e Fellipe Felix Neto. Muito obrigado por todos os momentos compartilhados por todos esses anos.

Aos meus amigos do laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, que tiveram comigo nas angústias, no esforço, no aprendizado e na felicidade dos trabalhos realizados e finalização dessa tese, de perto e de longe: Ao Luiz Carlos Carvalho Jr, Ramona Cabiddu, Livia Carvalho e seu marido Madjer, Rodrigo Boehmo Jaenisch, Luciana di Thommazo Luporini e toda a sua família, Clara Monteiro, Rodrigo Polaquini Simões, Cássia da Luz Goulart, Renata Gonçalves Mendes, Adriana Mazzuco Bonança, Adriana Garcia Sanchez, Bruno Archiza, Paula Angélica Ricci, Larissa André, Soraia Jürsergen, Renata Trimer, Érica Zavaglia Kabbach, Daniela Bassi, Kathyane Zangrado, Renata Basso, Patrícia Faria Camargo, Poliana Batista, Renan Shida, Alessandro Domingues Heubel, Cintia Souza Costa. E em especial a minha Co-Orientadora Flávia Rossi Caruso, pela dedicação nos testes, no apoio, no auxílio com os artigos e no aprendizado.

Agradeço aos meus colegas de trabalho e orientador no exterior, Prof Dr. Shane A. Phillips, por todo acolhimento na Universidade de Illinois em Chicago, nos Estados Unidos da América, pelo aprendizado, paciência e inspiração. Agradeço também a chefe do laboratório de fisiologia cardíaca, Dra. Beata Wolska, e pelo chefe do laboratório de genética cardíaca, Dr R. Jhon Solar, pelo aprendizado e parceria.

Aos médicos que nos ajudaram nas avaliações, José Carlos Bonjorno Jr, Cláudio Ricardo, Meliza Roscani.

Aos amigos de outros laboratórios, em especial a Natália Tossini e a Ana Claudia Farche por todo apoio técnico e carinho, a Maria Carolina Derêncio Oliveira, por ter compartilhado a

avaliação dos mesmos pacientes, pela ajuda em momentos alegres, difíceis e pelo carinho e também a Natália Tiemi da Silva Sato, pela amizade e carinho.

Agradeço aos professores do Departamento de Fisioterapia da UFSCar, que me transmitiram conhecimento ao longo do doutorado, ou que estiveram me auxiliando no crescimento profissional. Em especial, a Dra Aparecida Maria Catai pelo carinho e inspiração.

Aos secretários do PPG-Ft, Emerson e Vagner, pela colaboração e auxílio na parte burocrática e administrativa.

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

A UFAM por ter me liberado para o doutoramento. Em especial ao Departamento de Ciências Fisiológicas, onde sou docente, e a todos os docentes e discentes que fazem e fizeram parte da minha história dentro da instituição.

Pelo apoio financeiro da CAPES na bolsa pró-doutoral vinculado a UFAM e pela bolsa de doutorado sanduíche ligada a UFSCar.

“Tornamos nosso mundo significativo pela coragem de nossas perguntas e pela profundidade de nossas respostas. “

- Carl Sagan

RESUMO

A insuficiência cardíaca crônica (ICC) acarreta em marcante intolerância ao exercício e é explicada por inúmeros prejuízos sistêmicos. Estudos recentes têm mostrado que a vasodilatação mediada pelo endotélio por meio da técnica da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria braquial tem sido um método não invasivo importante para avaliar os efeitos da reabilitação física e também como um importante marcador prognóstico. Considerando a necessidade de identificar estudos que forneçam evidências sobre esta técnica e seus efeitos no treinamento físico na ICC, o primeiro estudo objetivou realizar uma revisão de literatura sobre a técnica da DMF, suas alterações fisiopatológicas e os efeitos da reabilitação sobre a função endotelial (Estudo I). Dentre os estudos, nenhum abordava o impacto agudo do exercício dinâmico máximo sobre a função vascular no paciente ICC, especialmente naqueles com a redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (ICFEr). A capacidade de dilatação vascular no repouso e após o exercício poderia explicar a relação com a limitação física por meio de variáveis obtidas no teste cardiopulmonar (TECP) máximo ou sintoma limitado (Estudo II). Para isso foram estudados 20 pacientes com ICFEr e 9 controles hígidos. Foram obtidas as medidas da função endotelial pela DMF pré e pós TECP. Foi observado que apenas nos indivíduos hígidos apresentaram redução da DMF pós-exercício. Além disso, a DMF em repouso se correlacionou com variáveis importantes do teste ($\dot{V}O_2$ pico, potência circulatória (PC), reserva cardíaca e índice cronotrópico). Devido à íntima ligação do sistema vascular com produção de força e endurance do músculo esquelético, os dois últimos estudos avaliaram a relação da capacidade muscular com a capacidade de exercício e sua relação com a função endotelial. (Estudo III). Foram recrutados 23 pacientes com ICC, sendo 12 dinapênicos leves e 11 dinapênicos graves. Observamos que pacientes com dinapenia grave possuíam menor $\dot{V}O_2$ pico, maior inclinação da $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, pior PC e maior relação da $\dot{V}E$ pela carga de trabalho pico ($\dot{V}E/W$). Além disso, a gravidade da dinapenia acarretou em maior presença de oscilação ventilatória ao exercício. Finalmente, com o objetivo de investigar a relação da disfunção vascular com a gravidade da dinapenia, realizamos o último estudo (Estudo IV), que verificou o impacto do exercício máximo sobre a DMF. Vinte e dois pacientes participaram do estudo, sendo 11 para cada cada gravidade da

dinapenia. Como o segundo estudo, foi realizado a DMF antes e após o TECP. Observamos no repouso os grupos demonstraram mesma DMF, no entanto, após o exercício havia uma grande diferença no comportamento da DMF, com diminuição dos valores nos dinapênicos leves comparados a nenhuma modificação no grupo dinapênico grave. Estes achados sugerem que a capacidade em responder ao exercício está prejudicada naqueles pacientes mais graves. Concluímos, portanto, que a função vascular é importante para o entendimento da evolução e da gravidade da síndrome cardíaca, bem como pode identificar o prejuízo na capacidade de exercício e na força muscular. Consideramos, finalmente, que a técnica possa ser útil na avaliação da reatividade vascular na disfunção muscular, no prognóstico, bem como dos possíveis efeitos da reabilitação física destes pacientes.

Apoio financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa do Nível Superior (CAPES).

ABSTRACT

Chronic heart failure (CHF) entails hallmark exercise intolerance and it is explained and it is explained by various systemic disfunctions. Recently studies have been shown that the flow-mediated dilation (FMD) of brachial artery has been used as non-invasive methods to assess the physical rehabilitation effects and such as the prognostic marker. Considering the necessity to identify studies to provide evidence about FMD technique and the effects on physical training on CHF patients, the first study had the aim of survey on the FMD technique, pathophysiological changes and the effect of rehabilitation on endothelial function (Study I). Among the studies, none addressed the acute impact of maximal dynamic exercise on vascular function in the CHF, especially in those with reduced cardiac contractility through reduced ejection fraction (HFrEF). The vascular dilatation capacity on the rest and after exercise could be explain the relationship between physical limitation and parameters from limited- symptoms cardiopulmonary exercise test (CPX) (Study II). It was used 20 patients with HFrEF and 9 sex- and age-matched healthy controls. The volunteers perfumed endothelium function by FMD before and after CPX. The results showed that FMD on rest correlation with importants variables from CPX ($\dot{V}O_2$ peak, Circulatory power (CP), cardiac reserve and Chronotropic index). Furthermore, it was observed that only healthy subjects decreased FMD after exercise. Due to the intimate connection of the vascular system with skeletal muscle capacity to produce strength and endurance, the last two studies evaluated the relation of the muscular capacity with the capacity of exercise and its relation endothelial function (Studies III). It was recruited 23 CHF patients, being 12 mild dynapenic and 11 severe dynapenic. We observed that mild dynapenic patients have shown lower $\dot{V}O_2$ peak, higher $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope and CP, and worse $\dot{V}E/W$ rate. Moreover, the dynapenia gravity meant to more apperance of exercise ventilatory oscillation. Finally, the aim to investigate vascular dysfunction and their relationship with dynapenia gravity condition was realized in the last study (Study IV), which verify the maximum dynamic exercise impact on FMD. 22 patients participated in the study, being 11 patients separately to dynapenia group condition. Like the study II, ti was realized FMD before and after CPX. We observe at rest the same values

of FMD in both groups. However, after exercise there was difference response between groups, with decrease values of FMD in mild dynapenic patients compared with no modifications in severe dynapenic group. These findings suggest that the ability to respond to exercise is impaired in those more severe patients. We conclude, therefore, that vascular function is important for understanding the evolution and severity of heart syndrome, as well as identifying the impairment in exercise capacity and muscle strength. Finally, we consider that the technique can be useful as evaluation of vascular reactivity on muscular dysfunction, prognosis, as well as the possible effects of the physical rehabilitation of these patients.

Financial support: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa do Nível Superior (CAPES).

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ACh= Acetilcolina

AT1= receptor de angiotensina II do tipo 1

ATP= adenosina trifosfato

BIA= Bioimpedância elétrica

CMF= Constrição mediada pelo fluxo

CO₂= Gás carbônico

CRT-D= TRC com desfibrilador

CVF= Capacidade vital forçada

CVM= Contração voluntária máxima

DAC= Doença arterial coronariana

DCV= Doenças cardiovasculares

DASI= Índice de status de atividade Duke

DMF= Dilatação mediada pelo fluxo

DMFa= Dilatação mediada pelo fluxo absoluta

ECA= Enzima conversora de angiotensina

ECG= Eletrocardiograma

eNOS= Sintetizador de NO endotelial

EUA= Estados Unidos da América

EROs= Espécies reativas de O₂

FE= Fração de ejeção

FEVE= Fração ejetada do ventrículo esquerdo

FCDE= Fatores contráteis derivados do endotélio

FC= Frequência cardíaca

FCT β = Fator de crescimento transformador β

FHDE= Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

Fr= Frequência respiratória

FRDE= Fatores relaxantes derivados do endotélio

GC= Grupo controle

GDG= Grupo dinapenia grave

GDL= Grupo dinapenia leve

GICFEr= Grupo insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

H₂O₂= Peróxido de hidrogênio

IDH = índice da tonometria arterial periférica por hiperemia reativa

IMC = Índice de massa corpórea

iNOS= Óxido nítrico na forma indutível

IC = Insuficiência cardíaca crônica

ICFEp= Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFEr= Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IL= Interleucina

LV= Limiar ventilatório

MCP = Proteína quimiotática 1

METS= equivalente metabólico

NO= Óxido nítrico

NOS= Expressão da NO sintase

NYHA= *New York Heart Association*

O•= ânion superóxido

O₂= Oxigênio

OH•= Radicais hidroxila

ONOO•= Peroxonitrito

OVE= Oscilação Ventilatória no exercício

OUES= Eficiência de consumo de oxigênio

PA= Pressão arterial

PAD= Pressão arterial diastólica

PAS= Pressão arterial sistólica

PeTCO₂= Pressão parcial de de gás carbônico no final da expiração

PeTO₂= Pressão parcial de oxigênio no final da expiração

PC= Potência circulatória

PGI₂= Prostaglandina I₂

PV= Potência ventilatória

QR= Quoeficiente respiratório

RH-PAT= Tonometria arterial periférica por hiperemia reativa

SpO₂= Saturação de oxigênio no sangue

SUS= Sistema único de saúde

T_{1/2}= Tempo de redução de 50% de $\dot{V}O_2$ durante um momento de recuperação

TCM= Treinamento contínuo moderado

TECP= Teste de exercício cardiopulmonar

TNF – α= Fator de necrose tumoral

TRA= Treinamento de resistência aeróbica

TRC= Terapia de ressincronização cardíaca

TIAI= Treinamento intervalado de alta intensidade

VE= Ventrículo esquerdo

$\dot{V}E$ = Ventilação minuto

$\dot{V}O_2$ = Captação de oxigênio

VSFVE = Volume sistólico final do ventrículo esquerdo

$\dot{V}CO_2$ = CO_2 exalado

LISTA DE TABELAS**Estudo I**

Tabela 1. Efeitos do treinamento físico em pacientes com ICC na DMF 64

Estudo II

Tabela 1. Características clínicas do grupo controle e grupo ICFEr 96

Tabela 2. Variáveis do TECP dos grupos controle e ICFEr 98

Estudo III

Tabela 1. Características clínicas do grupo Dinapenia leve e do grupo Dinapenia grave 125

Tabela 2. Variáveis do TECP do grupo dinapenia leve e do grupo dinapenia grave 127

Estudo IV

Tabela 1. Características clínicas do grupo dinapenia leve e do grupo dinapenia grave 157

Tabela 2. Variáveis do TECP do grupo dinapenia leve e do grupo dinapenia grave 158

LISTA DE FIGURAS

CONTEXTUALIZAÇÃO

- Figura 1.** Mecanismo de Wasserman durante o exercício dinâmico 23
- Figura 2.** Mecanismo fisiopatológico da disfunção endotelial 25
- Figura 3.** Relação da diminuição de força e idade. Perda progressiva da força e queda abrupta a partir dos 55 anos na população adulta e idosa. Melhora da força com atividade física e reabilitação e possível influência das ICC30

ESTUDO I

- Figura 1.** Técnica de vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial 47
- Figura 2.** Mecanismo de vasodilatação mediado pelo endotélio 50

ESTUDO II

- Figura 1.** Medida do diâmetro da artéria braquial 91
- Figura 2.** Fluxo da artéria braquial pré-insuflação 91
- Figura 3.** Fluxo da artéria braquial imediatamente após insuflação 92
- Figura 4. Protocolo do estudo..... 95**
- Figura 5.** Valores da (A) DMF e (B) DMF (%) pré e após o exercício do grupo controle e do grupo ICFeR. (Dados apresentados em média \pm DPM) 99
- Figure 6.** Valor do Δ DMF (%) entre o pré e pós exercício do grupo controle e do grupo ICFeR. (Dados apresentados em média \pm DPM) 99
- Figure 7.** Correlação entre a DMF (%) no repouso e parâmetros do TECP dos pacientes controle e com ICFeR. (A) Correlação entre o VO₂ pico com a DMF, (B) correlação entre a potência circulatória e a DMF, (C) Correlação entre a reserva cardíaca e a DFM e (D) Correlação entre o índice cronotrópico e a DMF 100

ESTUDO III

- Figura 1. Protocolo do estudo..... 122**
- Figura 2.** Fluxograma da participação dos pacientes 123
- Figure 3.** Correlação entre a dinapenia, as variáveis do TECP e o questionário de DUKE. Em (A) observa-se correlação da qualidade muscular com a fração de ejeção, em (B) correlação da qualidade muscular com a fração de ejeção com o $\dot{V}O_2$ pico, em (C) correlação da qualidade muscular com a carga, em (D) correlação da qualidade muscular com a relação VE/W, em (E) correlação da

qualidade muscular com a potência circulatória e em (F) a correlação da
qualidade muscular com a DASl 129

Figura 4. Valores da qualidade muscular e inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ na presença
e ausência da OVE 130

ESTUDO IV

Figura 1. Protocolo do estudo..... 156

Figura 2. Fluxograma da participação dos pacientes 157

Figura 3. Valores da (A) DMF, (B) DMF (%), (C) estresse de cisalhamento e (D)
fluxo de sangue e pré e após o exercício do dinapenia leve e do grupo dinapenia
grave. (Dados apresentados em $media \pm DPM$) 160

SUMÁRIO

Resumo	X
Abstract	XV
Lista de abreviaturas e siglas	XIV
Lista de tabelas	XVIII
Lista de Figuras	XIX
Contextualização	23
Referência	35
Estudo I	43
Resumo	44
Abstract	45
Corpo do texto	46
Conclusão	72
Referência	73
Estudo II	86
Resumo	87
Abstract	88
Introdução	89
Metodologia	91
Resultados	97
Discussão	103
Conclusão	108
Referências	109
Estudo III	115
Resumo	116
Abstract	117
Introdução	118
Metodologia	121
Resultados	126
Discussão	134
Conclusão	140
Referências	141
Estudo VI	149
Resumo	150
Abstract	151
Introdução	152
Metodologia	155
Resultados	160
Discussão	164
Conclusão	169
Referências	170
Considerações finais e desdobramentos	172
Anexo 1	176
Anexo 2	177
Anexo 3	186
Anexo 4	190
Anexo 5	191
Anexo 6	192
Anexo 7	193
Anexo 8	194

Apendice 195

CONTEXTUALIZAÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de internações e mortes em todo o mundo (Bocchiet *al.*, 2009). Dessas doenças, principalmente na população idosa, a síndrome da insuficiência cardíaca crônica (IC) é a que possui maior incidência na população cardiopata (Bocchiet *al.*, 2009).

Mesmo sendo vastamente estudada, a IC ainda continua tendo custos altíssimos ao sistema de saúde em todo mundo. Estudos de prevalência nos Estados Unidos da América (EUA) afirmam que há cerca de 550.000 novos casos de IC anualmente, sendo a quinta causa mais frequente de internação de adultos jovens e a principal causa de internação entre os idosos (Huntet *al.*, 2009), constituindo com cerca de 5,8 milhões de pessoas diagnosticadas no país (Buiet *al.*, 2011; Rogeret *al.*, 2012).

Enquanto que estudos de prevalência mundial mostram que há cerca de 23 milhões de pessoas diagnosticadas com IC (Buiet *al.*, 2011). Além disso, no ano de 2008, cerca de 280 mil pessoas morreram em decorrência da ICC nos EUA (Buiet *al.*, 2011; Rogeret *al.*, 2012). Na Grã-Bretanha, cerca de 0,2% da população são hospitalizadas anualmente por causa da ICC (Stewartet *al.*, 2002). No Brasil, estima-se que haja 4.893 milhões de pessoas com ICC, segundo o DATASUS (DATASUS, 2007).

Além disso, a III Diretriz Brasileira da IC descreve que, no ano de 2007, houve 293 mil internações, com ocorrência de 23 mil óbitos nos hospitais públicos segundo informações do sistema único de saúde (SUS) (Bocchiet *al.*, 2009).

A IC é caracterizada como uma desordem que afeta múltiplos sistemas e que por sua vez leva a anormalidades da função cardíaca, músculo–esquelética e função renal, bem como demonstra prejudicial ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático, que impactam negativamente na capacidade de um ou de ambos os ventrículos de se encherem ou ejetarem, e frequentemente, é o estágio final de quase todas as doenças cardíacas, a qual o coração perde a capacidade de, eficazmente, manter as necessidades do corpo (McMurray *et al.*, 2012).

Interessantemente, a ineficiência cardíaca na síndrome pode ser dividida na manutenção ou não da capacidade de ejeção de forma eficaz ao impacto do retorno venoso (Bloom *et al.*, 2017). Pacientes com sinais e sintomas de ICC e com valores abaixo de 49% da fração ejetada do ventrículo esquerdo (FEVE) é caracterizado como IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) (Bloom *et al.*, 2017).

Os principais fatores ligados à hospitalização e custos produzidos pelo tratamento e cuidados hospitalares estão relacionados, principalmente, às características sintomáticas da síndrome, sendo a grande intolerância ao exercício físico, com marcada manifestação de dispneia ao esforço ou mesmo ao repouso, o maior limitante ao paciente com ICFEr (Bloom *et al.*, 2017).

Devido a característica sistêmica, a síndrome tem como predileção produzir distúrbios na musculatura periférica, manifestada por redução da força e da resistência muscular (Gosker *et al.*, 2003).

Diversos fatores podem estar envolvidos nas alterações musculares, como distúrbio na perfusão e/ no consumo de oxigênio (O₂) (Proud *et al.*, 2004), inflamação sistêmica (Ukena *et al.*, 2010), maior estresse oxidativo (Smith *et al.*,

1996; Frassen, Wouters, Schols. 2002; Bhatt & Dransfield. 2013), desuso (Frassen, Wouters, Schols. 2002) e desnutrição (Gosker *et al.*, 2003). No entanto, as consequências fisiopatológicas e sua relação com a intolerância ao exercício precisam ainda de maiores investigações.

O teste mais completo e padrão ouro para a identificação da intolerância ao exercício e a repercussão em diversos sistemas é o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) (Guazziet *et al.*, 2017). Na ICFEr, é sabido que o TECP é importante no estadiamento da doença, o prognóstico e auxiliam em tomadas de decisão no tratamento, como em caso de transplante cardíaco e na prescrição de exercício físico para a reabilitação cardíaca (Wagner *et al.*, 2018).

Além disso, devido o teste influenciar os sistemas cardíaco, pulmonar, vascular e muscular, como demonstrado claramente no diagrama de Wasserman *et al.* (1994) (**Figura 1**), a qual demonstra a grande relação entre os sistemas, como se fossem engrenagem para as demandas produzidas pelo organismo no repouso e durante o esforço. Esse possui um enorme potencial na identificação de características fisiopatológicas dessa doença.

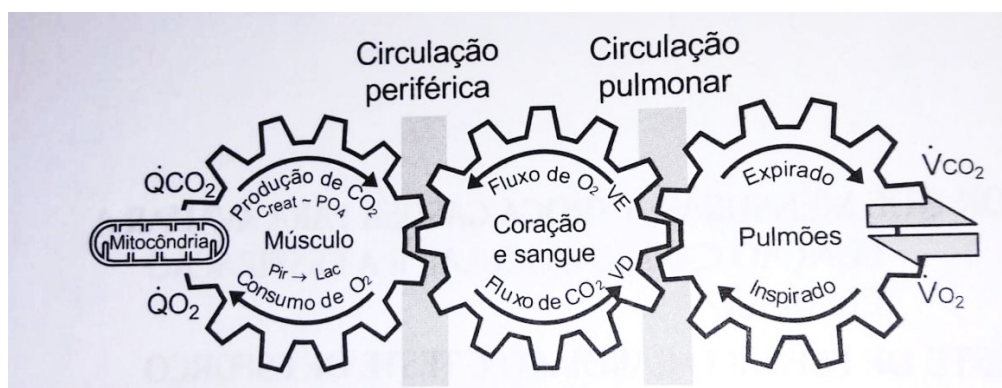


Figura 1. Mecanismo de Wasserman durante o exercício dinâmico. Wasserman *et al.* (1994)

O exercício dinâmico tem como repercussão o envolvimento de vários mecanismos complexos do sistema de consumo de O₂ e exalação de gás carbônico (CO₂) pelos pulmões. Além disso, o transporte desses gases pelos vasos sanguíneos até o coração, pulmão e tecidos musculares, e seu adequado uso energético é necessário uma bomba cardíaca. Isso traduz em eficiência na manutenção da nutrição adequada e na remoção de metabólitos teciduais (Wasserman *et al.* 1994).

Seguindo a ideia de um sistema eficiente, um dos mecanismos estudados atualmente é como o sistema vascular arterial influencia na evolução dos distúrbios periféricos, na piora dos sintomas, na melhora após o tratamento farmacológico conservador e na reabilitação física (Wisløff *et al.*, 2007; Guazzi *et al.*, 2008). No entanto, as evidências científicas ainda são inconsistentes quanto ao comportamento do sistema arterial após exercício dinâmico máximo no paciente com ICFe e suas consequências na capacidade de exercício.

Sabe - se que a reduzida responsividade pelo estímulo vasodilatador derivado do endotélio é indicativo da disfunção endotelial e comumente o resultado da perda de equilíbrio entre a produção de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras derivadas do endotélio (Phillips *et al.*, 2015). Diante disso, a alteração do comportamento fisiológico relaxante derivado do endotélio, avaliado em repouso, poderia provocar alterações deletérias no fluxo sanguíneo e influenciar o funcionamento do sistema vascular arterial durante estresse fisiológico (ex. exercício dinâmico máximo). Além de contribuir para o aumento da pressão arterial e do ciclo descendente da função cardiovascular (Taddei *et al.*, 1998; Lteif *et al.*, 2005).

Evidência demonstra que a diminuição da resposta vasodilatadora ao exercício são características comuns na ICC (Link *et al.* 2005). Diversos fatores são responsáveis por essa disfunção endotelial, como aumento dos fatores hormonais, sendo a angiotensina II, sistêmica e parácrina, e as citocinas pró-inflamatórias, (fator de necrose tumoral do tipo alfa (TNF - α), interleucina do tipo I (IL-1), IL-6, IL-18) as responsáveis pelo aumento da ativação inflamatória, influenciado, também, pelo aumento do estresse oxidativo (Linkeet *al.*, 2005).

Todos esses estímulos culminam com aumento da produção de espécies reativas de O_2 (EROs), ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), a qual diminuem a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO). A repercussão negativa na expressão e no favorecimento ao desacoplamento da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) causa disfunção vascular. (Brandes & Kreuzer, 2005) (**Figura 2**).

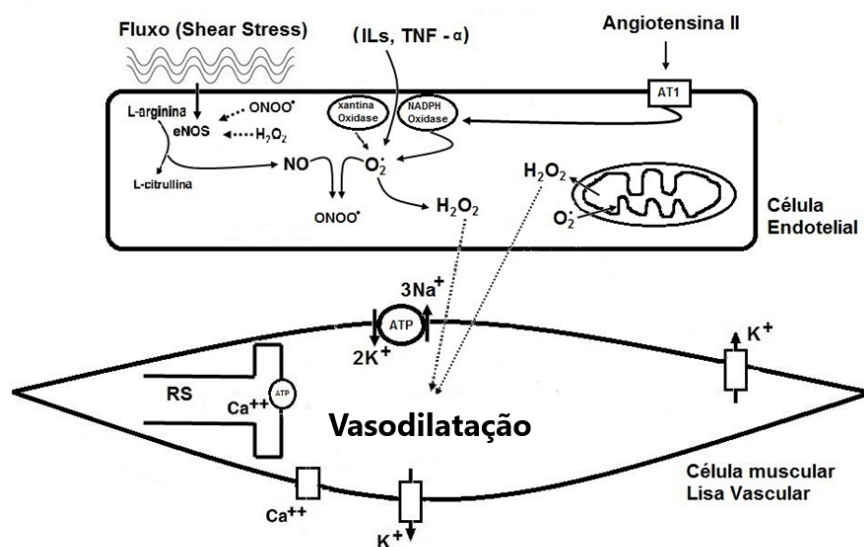


Figura 2. Mecanismo fisiopatológico da disfunção endotelial.

Disfunção endotelial causada pelo processo inflamatório, sistema endócrino e estresse oxidativo, qual aumenta a concentração das espécies reativas de oxigênio diminuindo a atividade do NO e da eNOS, reduzindo o relaxamento do músculo liso vascular mediada pelo endotélio. **ILs**: Interleucinas; **TNF - α** : fator de necrose tumoral do tipo α , **AT1**: receptor de angiotensina II; **$O_2^{\bullet-}$** : Ânion superóxido; **ONOO•**: Peroxidonitrito; **H_2O_2** : Peróxido de Hidrogênio (Brandes & Kreuzer, 2005).

Interessantemente, a diminuição da vasodilatação derivado do endotélio nas artérias coronarianas altera a perfusão miocárdica e reduz o fluxo coronariano. Esse comportamento prejudicaria ainda mais a função ventricular, reduzindo o débito cardíaco e piorando a oferta de oxigênio do coração (Linke *et al.* 2005).

Além da disfunção endotelial produzir alteração do comportamento vascular, estudos têm demonstrado que alterações no sistema nervoso autonômico, com predominantes prejuízos no funcionamento do sistema simpático, alteram a vasodilatação no repouso e durante o exercício resistido de membros superiores (Joyner *et al.*, 1992; Shemaker *et al.*, 1997; Langet *et al.*, 1997; Shemaker *et al.*, 1999; Negro *et al.*, 2001). É sabido que o sistema simpático possui grande hiperatividade nos pacientes com IC, principalmente devido aos altos níveis plasmáticos de catecolaminas, as quais impõem um elevado estado vasoconstritor a esses pacientes (Cohn *et al.*, 1984; Esler & Kaye, 2000).

Possivelmente, alterações em vários sistemas contribuem para a excitação neuro-humoral, como disfunção dos barorreceptores vasculares e cardiopulmonares, quimiorreceptores centrais e periféricos, quimiorreceptores cardíacos e na função central do controle cardiovascular (Eckberg, Drabinsky, Braunwald. 1971; Wang, Chen, Zucker. 1991; Ferguson *et al.*, 1992; Al – Hesayen & Parker. 2004). Um estudo que avaliou a influência do sistema simpático sobre a atividade endotelial mostrou que a administração de fentolamina (bloqueador seletivo do receptor α_1 -adrenérgico) associada à infusão de acetilcolina aumentou o fluxo sanguíneo para valores próximos à normalidade, tanto em repouso como após o exercício resistido dos membros inferiores, demonstrando grande influência simpática sobre a disfunção

endotelial local (Santos *et al.*, 2005). No sistema músculo esquelético do paciente com IC, a hiperatividade simpática provoca persistente manutenção da vasoconstrição, com atenuada atividade vasodilatadora do sistema microvascular e estimulada por produtos do metabolismo muscular, o que gera grande hipoxemia tecidual associada à deflagração de respostas inflamatórias, favorecendo a grande disfunção muscular em repouso como também durante o exercício resistido (Shoemaker *et al.*, 1999; Negrao *et al.*, 2001). Todas essas evidências sugerem que a limitação ao exercício é impactada por uma incapacidade de funcionamento vascular. No entanto, a resposta frente ao exercício dinâmico máximo e seu impacto ainda é desconhecida.

Portanto, devido a isso, foram produzidos dois estudos, iniciais. O primeiro, uma revisão, com o intuito de identificar a implicação da avaliação da função endotelial das artérias de condutância, através da técnica não invasiva da dilatação mediada pelo fluxo (DMF), nas principais apresentações da ICC e seu impacto na reabilitação física, com o título: *“Dilatação mediada pelo fluxo e insuficiência cardíaca: Uma revisão com implicação a reabilitação física”*.

O segundo estudo, focado exclusivamente na função endotelial da artéria braquial, teve como intuito avaliar o impacto do exercício dinâmico máximo na disfunção endotelial de indivíduos com ICFeR, com o título: *“Anormalidade da reatividade vascular no repouso e após o exercício máximo dinâmico está relacionado com marcadores prognósticos do teste cardiopulmonar na insuficiência cardíaca com a fração de ejeção reduzida”*. Como resultado desse segundo estudo, foi observado que a DMF está deprimida em repouso e em pacientes com ICFeR quando comparado ao grupo controle. Os valores da DMF se correlacionam com a potência circulatória, reserva e comportamento

cronotrópico. Além disso, houve importante redução da DMF após o TECP (idade média de 63 anos) no grupo controle, tendo como contraste a não alteração da responsividade vascular nos pacientes com ICfEr. A falta de resposta pode ser atribuída à redução da disponibilidade de NO no endotélio vascular e a limitada resposta simpática durante e após o exercício na ICfEr.

Como descrito anteriormente, a alteração sistêmica é uma consequência marcante do paciente com ICfEr e tem ação direta na intolerância ao exercício (Bloom *et al.*, 2017). Estudo recente verificou que a repercussão periférica da síndrome tem influência igual ou maior que a própria disfunção cardíaca em si, visto que pacientes com FE normal e com sinais de IC possuem sintomatologia similar aos pacientes com ICfEr (Guazzi *et al.*, 2017). Como discutido acerca da função vascular, fatores ligados a nutrição tecidual e na capacidade muscular de captação de oxigênio podem ser fatores determinantes na capacidade física de indivíduos com ICfEr, sendo que aqueles pacientes que realizam reabilitação física possuem melhor tolerância ao esforço sem, no entanto, apresentar grandes modificações na função cardíaca (Hirai *et al.*, 2015).

Em indivíduos não cardiopatas, a deterioração da condição muscular com o passar da idade, tem sido abordado em estudos em diversos grupos de pesquisa em todo mundo (Montero – Fernández & Serra - Rexach, 2013; Barbat - Artigaset *et al.*, 2014; Wanigatunga *et al.*, 2017; Marzetti *et al.*, 2017; Mairet *et al.*, 2019). A perda fisiológica do volume muscular, da força e da resistência com o avançar da idade tem sido sistematicamente estudada, sendo um grande objetivo da reabilitação física na manutenção e/ou no aumento da capacidade muscular para o aumento da capacidade funcional e da expectativa de vida da população adulta e idosa (Montero – Fernández & Serra - Rexach, 2013; Barbat

- Artigaset *et al.*, 2014; Mair *et al.*, 2019; Dulac *et al.*, 2016). O processo de perda da massa muscular é um fenômeno conhecido como sarcopenia, e é uma ordem comum ligada com o avançar da idade (Marzetti *et al.*, 2017).

No entanto, recentemente, Clarck & Manini (2008) propuseram dividir a perda da massa magra (sarcopenia) da perda da força e potência musculares (dinapenia) para avaliação no impacto desses fenômenos na capacidade física. Além disso, estudo recente demonstrou que a dinapenia demonstra ser um termo interessante e mais importante do que a terminologia “sarcopenia” que se refere somente ao declínio da massa magra (Clarck & Manini, 2010).

Adicionalmente, um estudo recente descreveu que ao passar dos 30 anos, a queda na força muscular é de 1% ao ano (Rolland *et al.*, 2008), sendo que fatores específicos podem acarretar em piora da dinapenia a partir dos 55 anos (Tieland *et al.*, 2018) (Figura 3). Neste contexto, Studenski *et al.*, (2014) utilizaram como ponto de corte para a dinapenia a força isométrica dos membros, no entanto, essa medida pode classificar de forma errônea a disfunção muscular, sendo a força em relação a massa magra apendicular (qualidade muscular) um dos parâmetros mais acurados para a avaliação da dinapenia, pois leva em consideração o peso total ou a massa magra dos indivíduos adultos e idosos (Clarck & Manini, 2010, Tieland *et al.*, 2018).

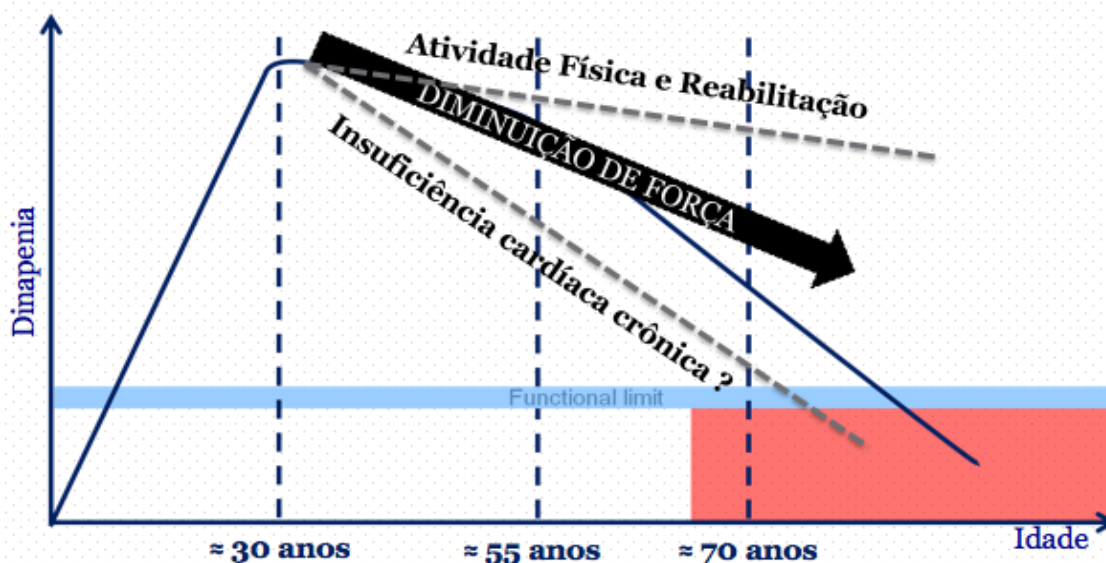


Figura 3. Relação da diminuição de força e idade e a perda progressiva da força, com a queda abrupta a partir dos 55 anos na população adulta e idosa. Além disso, é possível se observar melhora da força com atividade física e da reabilitação. (Clarck & Manini, 2008; Montero – Fernández & Serra - Rexach, 2013; Barbat - Artigaset *al.*, 2014; Mairet *al.*, 2019)

Alterações como distúrbios morfológicos, neurológicos, neuromusculares (Clarck & Manini, 2008; Chenet *al.*, 2018; Pionet *al.*, 2017), na arquitetura muscular (Barbat - Artigaset *al.*, 2013) e infiltrado de gordura no tecido muscular, (Bouchardet *al.*, 2011) se dissociam das alterações relacionadas ao declínio do volume muscular e tem sido descrito como marcadores da qualidade muscular. Neste sentido, para determinar a intensidade da dinapenia através da qualidade muscular, Barbat-Artigas *et al.* (2012) descreveram pontos de corte em dois graus de gravidade (divididos em dinapenia do tipo I e do tipo II).

Interessantemente, em pacientes com IC, a perda da força e resistência musculares é uma condição comum e independente do avançar da idade (Okita *et al.*, 2012). Estudos mostram que diversos mecanismos são causadores do

distúrbio muscular na ICC, tais como desordens metabólicas (Nagai *et al.*, 2004), atividade inflamatória (Picano *et al.*, 2010), isquemia muscular persistente (Clarck *et al.*, 1996) e estresse oxidativo (Tsuitsui *et al.*, 2011).

No entanto, as características funcionais e fisiopatológicas da dinapenia, através da qualidade muscular, podem estar diretamente envolvidas com o desenvolvimento e com a evolução da disfunção muscular na ICFEr (**Figura 3**). Kinugasa *et al.*, (2018) e Myagi *et al.*, (2018) descreveram a relação de pacientes com IC agudizados e hospitalizados, dinapenia e a função diafragmática. No entanto, nenhum estudo demonstrou a relação da qualidade muscular com tal síndrome e o impacto na capacidade de exercício físico.

Para caracterizar a qualidade muscular na ICFEr, surgiu então o terceiro artigo, intitulado: “*Qualidade muscular está relacionado com a capacidade de exercício na insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida estável*”. Como conclusão, constatamos que a dinapenia, através da qualidade muscular, pode ser um indicador da limitação física no paciente com ICFEr e que a relação da força pela massa magra apendicular pode ser um importante auxiliar na avaliação e nos estudos da intolerância ao exercício e da severidade da doença nessa população.

Como sequência direta dos resultados obtidos por esse estudo, ficou o questionamento sobre a interferência vascular na capacidade física dos pacientes com os tipos de qualidade muscular no paciente com ICFEr.

Como foi demonstrado no terceiro estudo, os pacientes com ICFEr e dinapenia do tipo II possuem uma pior capacidade de consumo de O₂ frente ao incremento de carga, tendo valores reduzidos de $\dot{V}O_2$ pico comparado ao

paciente com dinapenia do tipo I, e seguida por piora na relação da ventilação pico pela carga pico alcançada no teste.

Na proposta do quarto artigo, hipotetizamos que a condição muscular poderia ser agravada por uma pior resposta vascular durante o TECP. Devido a isso, o quarto artigo tem como título: *“Severidade da qualidade muscular na insuficiência cardíaca crônica está associada a pior reatividade vascular no exercício dinâmico máximo”*. Como conclusão, observamos que pacientes com dinapenia do tipo I possui maior reatividade vascular comparado aos pacientes com dinapenia do tipo II. A redução da reatividade vascular após o exercício poderia está associada a uma pior disfunção endotelial ao estresse e/ou uma maior inabilidade do sistema autonômico simpático vascular na vasoconstrição para a redistribuição do fluxo durante o exercício. Devido isso, essa condição poderia ser um ponto agravante para condição física no transporte de sangue aos membros inferiores ativos e a capacidade física desses pacientes com ICFeR. Esse estudo foi dividido em manuscritos, seguindo a sequência apresentada.

REFERÊNCIAS

1. Al – Hesayen A, Parker JD. Impaired baroreceptor control of renal sympathetic activity in human chronic heart failure. *Circulation*. 2004; 109: 2862 – 5.
2. Areas GPT, Mazzucco A, Caruso FR, Jaenisch RB, Cabiddu R, Phillips SA, Arena R, Borghi-Silva A. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implication physical rehabilitation. *Heart failure review*. 2019; 24: 69–80
3. Barbat-Artigas S, Rolland Y, Zamboni M, Aubertin-Leheudre M. How to assess functional status: a new muscle quality index. *J Nutr Health Aging*. 2012;16:67 – 77.
4. Barbat – Artigas S, Dupontgand S, Pion CH, Feiter – Murphy Y, Aubertin – Leheudre M. Identifying recreational physical activities associated with muscle quality in men and women aged 50 years and over. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014; 5: 221 – 8.
5. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. 2013 ;162(4):237-51.
6. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, Trochu J, Butler J. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 24; 3: 17058.
7. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, Moreira Mda C, Bestetti RB, Bordignon S, Azevedo C, Tinoco EM, Rocha RM, Issa VS, Ferraz A, Cruz FD, Guimarães GV, Montera Vdos S, Albuquerque DC, Bacal F,

- Souza GE, Rossi Neto JM, Clausell NO, Martins SM, Siciliano A, Souza Neto JD, Moreira LF, Teixeira RA, Moura LZ, Beckda-Silva L, Rassi S, Azeka E, Horowitz E, Ramires F, Simões MV, Castro RB, Salemi VM, Villacorta Junior H, Vila JH, Simões R, Albanesi F, Montera MW; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(1 Suppl 1):3-70.
8. Bouchard DR, Héroux M, Janssen I. Association between muscle mass, leg strength, and fat mass with physical function in older adults: influence of age and sex. *J Aging Health*. 2011; 23:313-28.
 9. Brandes RP, Kreuzer J. Vascular NADPH oxidase: molecular mechanisms of activation. *Cardiovasc Res*. 2005; 65: 16 – 27.
 10. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8:30–41.
 11. Chen YY, Kao TW, Chou CW, Wu CJ, Yang HF, Lai CH, Wu LW, Chen WL. Exploring the Link between Serum Phosphate Levels and Low Muscle Strength, Dynapenia, and Sarcopenia. *Sci Rep*. 2018 Feb 23; 8:3573.
 12. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitation in chronic heart failure: Central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1092 – 1102.
 13. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Aug;63(8):829-34.
 14. Clarck B.; Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13: 271–276.
 15. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GD, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984; 311: 819 – 23.

16. Dulac M, Boutros GEH, Pion C, Barbat-Artigas S, Gouspillou G, Aubertin-Leheudre M. Is handgrip strength normalized to body weight a useful tool to identify dynapenia and functional incapacity in post-menopausal women? *Braz J Phys Ther.* 2016 Nov-Dec; 20(6):510-516.
17. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl Med.* 1971; 285: 877 – 83.
18. Esler M, Kaye D. Measurement of sympathetic nervous system activity in heart failure: the role of norpinephrine kinetics. *Heart Fail Rev.* 200; 5: 17 – 25.
19. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark AL. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol.* 1992; 69: 523 – 531.
20. Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr.* 2002 Feb;21(1):1-14. Review.
21. 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; 123(5):1416-24.
22. Guazzi M, Casali M, Berti F, Rossoni G, Colonna VD, Guazzi MD. Endothelium-mediated modulation of ergoflex and improvement in exercise ventilation by acute sildenafil in heart failure patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83: 336 – 41.
23. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing. What is its value? *JACC.* 2017; 70: 1618 – 36.

24. Hirai DM, Musch TI, Poole DC. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O₂ transport and utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309: H1419 – H1439.
25. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(15):e1-e90.
26. Joyner MJ, Nauss LA, Warner MA, Waner DO. Sympathetic modulation of blood flow and O₂ uptake in rhythmically contracting human forearm muscles. *Am J Physiol*. 1992; 263: H1078 – H1083.
27. Lang CC, Rayos GH, Chomsky DB, Wood AJJ, Wilson JR. Effects of sympathoinhibition on exercise performance in patients with HF. *Circulation*. 1997; 96: 238 – 45.
28. Laufs U, Wassmann S, Czech T, Münzel T, Eisenhauer M, Böhm M, Nickenig G. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:809-14.
29. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Flow-mediated vasodilation partially reflects nitric oxide-mediated endothelial function. *Appl Physiol (1985)*. 2005;99(4):1622.
30. Mair JL, De Vito G, Boreham CA. Low volume, a home-based weighted step exercise training can improve lower limb muscle power and functional ability in community-dwelling older women. *J Clin Med*. 2019; 4: 8.

31. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, Collamati A, D'Angelo E, Pahor M, Bernabei R, Landi F; SPRINTT Consortium. Aging Clin Exp Res. 2017; 29: 11 – 7.
32. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8):803–69.
- 33.
34. Montero – Fernández N, Serra – Rexach JA. Role of exercise on sarcopenia in the elderly. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013; 49: 131 – 43.
35. Nagai T, Okita K, Yonezawa K, Yamada Y, Hanada A, Ohtsubo M, et al. Comparisons of the skeletal muscle metabolic abnormalities in the arm and leg muscles of patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2004; 68: 573 – 579.
36. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(3):1286 – 92.
37. Okita K, Kinugawa S, Tsutsui. Exercise intolerance in chronic heart failure: skeletal muscle dysfunction and potential therapies. *Circulation Journal*. 2013; 77: 293 – 300.
38. Philips AS, Mahmoud AM, Brown MD, Haus JM. Exercise interventions and peripheral arterial function: Implications for cardio-metabolic disease. *Prog Cardiovasc disease*. 2015; 57: 521 – 34.

39. Picano E, Morales MA, del Ry S, Sicari R. Innate inflammation in myocardial perfusion and its implication for heart failure. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1207: 107 – 115.
40. Pion CH, Barbat-Artigas S, St-Jean-Pelletier F, Chevalier S, Gaudreau P, Gouspillou G, Morais JA, Bélanger M, Aubertin-Leheudre M. Muscle strength and force development in high- and low-functioning elderly men: Influence of muscular and neural factors. *Exp Gerontol.* 2017; 1:19 – 28.
41. Proud CG. DNA Repair (Amst). The multifaceted role of mTOR in cellular stress responses. 2004;3(8-9):927-34.
42. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al, American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125:188–97.
43. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WM, Vellas B. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008 Aug-Sep;12(7):433-50.
44. Santos AC, Alves MJ, Rondon MU, Barreto AC, Middlekauff HR, Negrao CE. Sympathetic activation retrains endothelium – mediated muscle vasodilatation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289: H593 – 9.
45. Sébastien Barbat-Artigas, Yves Rolland, Bruno Vellas, Mylène Aubertin-Leheudre. Muscle Quantity Is Not Synonymous with Muscle Quality. *JAMDA.* 2013; 14: 852.e1e852.e7.
46. Shoemaker JK, Pandey P, Herr MD, Silber DH, Yang OQ, Smith MB, Gray K, Sinoway LI. *J Appl Physiol.* 1997; 82: 1932 – 8.

47. Shoemaker JK; Naylor HL, Hogemen CD, Sinoway LI. Blood flow dynamics in HF. *Circulation*. 1999; 238: 238 – 45.
48. Smith DR, Stone D, Darley-USmar VM. Stimulation of Mitochondrial oxygen Consumption in Isolated Cardiomyocytes after Hypoxia Reoxygenation. *Free Radic Res*. 1996; 24:159-66.
49. Stewart S, Blue L, Walker A, Morrison C, McMurray JJ. An economic analysis of specialist heart failure nurse management in the UK; can we afford not to implement it? *Eur Heart J*. 2002; 23(17):1369-78.
50. Studenski SA, Peters W, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris BT, Ferruci L, Guralnik JM, Fragala SM, Kenny AM, Kiel DP, Kritchevsky SB, Shardell MD, Dam TL, Vassileva MT. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale. Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May; 69(5): 547–558.
51. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97:2222 – 2229.
52. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Feb;9(1):3-19.
53. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301: H2181 – H2190.
54. 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.

55. Wang W, Chen JS, Zucher IH. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circ Res.* 1991; 698: 1294 – 1301.
56. Wagner J, Agostini P, Arena R, Belardinelli R, Dumitrescu D, Hager A, Myers J, Rauramaa R, Riley M, Takken T, Schmidt-Truckaäss A. The role gas exchange variables in cardiopulmonary exercise testing for stratification and management of heart failure with reduced ejection fraction. *Am Heart J.* 2018; 202: 116 – 26.
57. Wanigatunga AA, Tudor-Locker C, Axtell RS, Glynn NW, King AC, McDermott MM, Fielding RA, Lu X, Pahor M, Manini TM. Effects of a long-term physical activity program on activity patters in older adults. *Med Sci Sports Exer.* 2017; 49: 2167 – 75.
58. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 2o ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p.02, 106.
59. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmø Ø, Haram PM, Tjønnha AE, Helgerud J, Slørdahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø, Skjaerpe T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007;115(24):3086-94.

ESTUDO I

DILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO COM IMPLICAÇÃO PARA A REABILITAÇÃO CLÍNICA

Artigo publicado no periódico *Heart Failure Review*

Fator de impacto: 4.1, Qualis CAPES: A1.

Guilherme P T Arêas, Adriana Mazzuco, Flávia R Caruso, Rodrigo B Jaenisch,
Ramona Cabiddu, Shane A. Phillips, Ross Arena, Audrey. Borghi-Silva.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9719-7>.

RESUMO

A disfunção endotelial desempenha um papel importante nas respostas inadequadas que ocorrem durante o exercício em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC). No entanto, a reabilitação cardíaca, um componente central do tratamento de pacientes com ICC, pode melhorar a função endotelial, contribuindo para reduzir a morbimortalidade desses pacientes. Os principais objetivos desta revisão foram descrever a importância da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) como uma ferramenta de validação não invasiva para avaliar a disfunção endotelial e destacar a relevância de estudos científicos que avaliaram os efeitos de intervenções de exercícios sobre a função endotelial dos vasos periféricos medida pela DMF em pacientes com ICC com fração de ejeção preservada e reduzida.

Palavras-chave: Função endotelial, exercício, treinamento físico, reabilitação cardíaca, insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Endothelial dysfunction plays as an important role on mismatch responses that occur during exercise in patients with chronic heart failure (CHF). However, cardiac rehabilitation, a core component of management of CHF patients, can improve endothelial function, contributing to reduce the morbidity and mortality of these patients. The primary aims of this review were to describe the importance of flow-mediated dilatation (FMD) as a non-invasive validation tool to assess endothelial dysfunction and to highlight the relevance of scientific studies that evaluated the effects of exercise interventions on peripheral vascular endothelial function as measured by FMD in patients with CHF with both preserved and reduced ejection fraction.

Keywords: Endothelial function, exercise, physical training, cardiac rehabilitation, heart failure.

O PAPEL DO ENDOTÉLIO NA REGULAÇÃO DO SISTEMA VASCULAR SAUDÁVEL

O endotélio desempenha um papel importante na manutenção da homeostase. As células endoteliais controlam a função vascular por resposta a vários hormônios, neurotransmissores e fatores vasoativos que afetam a vasomotricidade, a capacidade trombolítica, a agregação plaquetária e a atividade inflamatória (Vanhoutte *et al.*, 2009). Em resposta a estes estímulos químicos (acetilcolina, ACh) ou físicos (estresse de cisalhamento), o endotélio modula o tônus vasomotor, sintetizando e liberando diferentes vasodilatadores e vasoconstritores (Vanhoutte *et al.*, 2009; Rubanui *et al.*, 1986). Os fatores relaxantes derivados do endotélio (FRDE) contribuem para o mecanismo da função endotelial, e incluem o óxido nítrico (NO), a prostaglandina I₂ (PGI₂) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (FHDE), enquanto existem também os fatores contráteis derivados do endotélio (FCDE). No entanto, esta revisão se concentra somente aos FRDE.

O NO tem um papel fundamental na manutenção do tônus basal dos vasos sanguíneos e desempenha um papel importante na vasodilatação (Dharmashankar *et al.*, 2012; Doshi *et al.*, 2001). Além disso, o NO é responsável pelo controle da adesão e agregação plaquetária, migração de leucócitos na parede vascular, inibição da proliferação das células musculares lisas, que migram para a íntima vascular, inibição da oxidação do lipídio de baixa densidade e inibição da apoptose das células musculares lisas. Portanto, todos esses fenômenos possuem uma ação chave no desenvolvimento da aterosclerose (Landmesser *et al.*, 2004a; Landmesser *et al.*, 2004b).

MECANISMO DA VASODILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO

A dilatação mediada pelo fluxo (DMF) é um importante estímulo fisiológico que regula o tônus vascular e a homeostase da circulação periférica. Este mecanismo endotelial de vasodilatação ocorre em praticamente todos os leitos vasculares do corpo. Em grandes artérias, a DMF pode ser fundamental para a prevenção da aterosclerose por meio da liberação NO. Em humanos, a redução na DMF é um importante marcador prognóstico para a DCV. Estudos em animais têm mostrado que a contribuição do NO à DMF é reduzida com o aumento do estresse oxidativo e na presença de fatores de risco para DCV (Landmesser *et al.*, 2004a; Landmesser *et al.*, 2004b). Em humanos, estudos “*in vivo*” e “*in vitro*” demonstraram que o (s) fator (es) relaxante (s), diferente do NO, compensam a manutenção da DMF, quando a disponibilidade de NO é reduzida (Miura *et al.*, 2001; Phillips, Hatoum, Gutterman, 2007a). Alterações na DMF dependente do endotélio contribuem para o desenvolvimento DCV, que é um evento inicial do desenvolvimento de doença aterosclerótica coronariana (De Jong *et al.*, 2002; Gokce *et al.*, 2002; Liu & Gutterman, 2009). Na doença arterial coronariana (DAC), ocorre alterada vasodilatação dependente do endotélio na microcirculação (Phillips, Hatoum, Gutterman, 2007b). Em seres humanos, Phillips *et al.* (2007) mostraram que o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) substitui o NO como mediador da DMF em artérias de resistência presentes na gordura visceral de pacientes com DAC, e o aumento no estresse oxidativo parece ser um mecanismo importante subjacente ao desenvolvimento da disfunção endotelial. O mecanismo dominante responsável pela disfunção endotelial está ligado a diminuição da biodisponibilidade do NO, assim como o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). A geração das EROs no

endotélio inclui ânion superóxido ($O\bullet$), radicais hidroxila ($OH\bullet$) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). As EROs modulam o tônus vascular por vários mecanismos, atuando diretamente como FRDE, ou indiretamente potencializam outras vias das FRDE na diminuição da biodisponibilidade do NO. As EROs podem interagir com NO e reduzir a sua biodisponibilidade através de várias vias: inativação direta de NO para a formação de superóxido pela produção do peroxionitrito ($ONOO\bullet$); redução na expressão da NO sintase (NOS) e mudanças na concentração de substrato ou cofatores ligados na produção da NO; bem como no desacoplamento da NOS endotelial (eNOS) (Vanhoutte *et al.*, 2009).

MÉTODO DA AVALIAÇÃO DA DILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO

O endotélio ocupa uma posição única na habilidade de secretar uma variedade de moléculas vasoativas e também é exposto a lesão vascular direta. Isso, portanto, é um importante mediador da formação da aterosclerose e é amplamente percebido como um marcador de risco para DCV. Um estudo demonstrou correlação entre a medida da função vasodilatadora coronariana e da DMF (Hashimoto *et al.*, 1999). Tal estudo estabelece que, respostas vasculares atenuadas antes do desenvolvimento da aterosclerose, em resposta a uma série de fatores de risco, torna a DMF uma atraente ferramenta de triagem para risco da DCV (Gokce *et al.*, 2002; Liu & Gutterman, 2009). A função endotelial é dinâmica e pode ser atenuada rapidamente em resposta ao estresse oxidativo agudo (tabagismo, aumento da gordura corporal, esforço excessivo). No mais, intervenções que são associados a diminuição de risco vascular podem melhorar a vasodilatação dentro de um período de semanas, permitindo determinar o impacto de novas intervenções. É importante notar que as

mudanças na DMF ao longo do tempo durante um tratamento têm sido consideradas um marcador prognóstico de DCV pela medição da DMF (Gokce *et al.*, 2002) (**Figura 1**).

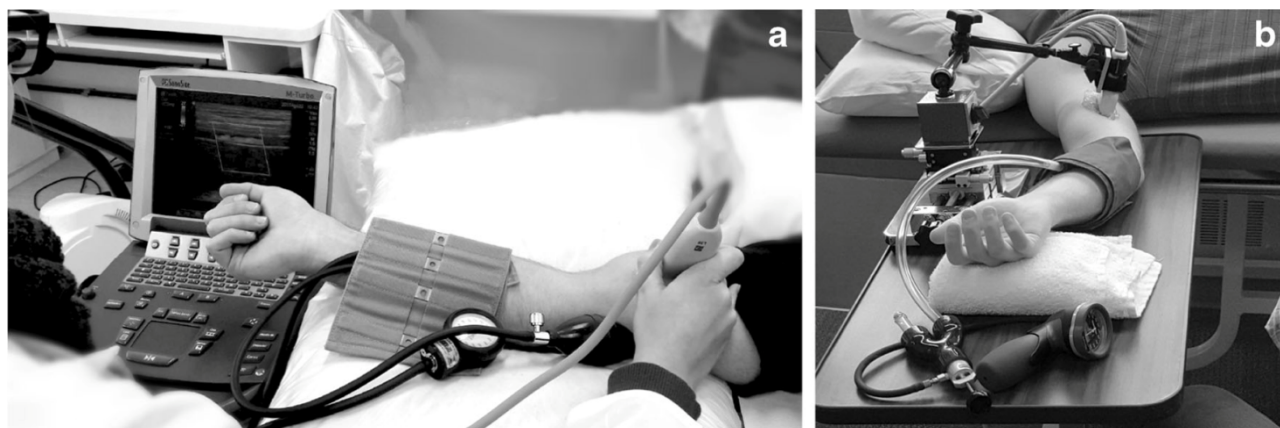


Figura 1. Técnica de vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial.

A maneira mais comum de avaliar a função endotelial em humanos é através da técnica da DMF da artéria braquial. Os primeiros a relatarem essa técnica foram Celermajer *et al.* (1992), que demonstraram a metodologia da medida da DMF da artéria periférica. Não só eles foram capazes de descrever um novo método, mas também demonstraram que crianças com hipercolesterolemia familiar tinham comprometido da função vascular em idade precoce. Desde então, milhares de estudos foram relatados usando essa mesma metodologia. As diretrizes para a mensuração da DMF da artéria braquial foram previamente reunidas (Green *et al.*, 2011; Anderson *et al.*, 2015), e de forma resumida descrevem a necessidade de um probe de ultrassom de alta resolução de matriz linear (>10MHz) para adquirir imagens longitudinais da artéria braquial (ou radial) em repouso. Um manguito de pressão sanguínea é utilizado para insuflar a região do antebraço ou no braço, à uma pressão supra-sistólica, por 5

minutos. Depois que o manguito é liberado, a artéria se dilata em resposta ao estresse de cisalhamento, na qual libera NO para o músculo liso adjacente, produzindo máxima dilatação, que normalmente leva entre 45 e 120 s para ocorrer (Coretti *et al.*, 2002). Após um período de recuperação de 5 min, nitroglicerina sublingual pode ser administrada para avaliar a dilatação por fatores que independem do endotélio. A resposta da DMF (no antebraço ocluído) demonstrou ser mediada principalmente pela NO, e assim, reflete a vasodilatação dependente do endotélio (Doshi *et al.*, 2001; Thijssen *et al.*, 2011). Além disso, é importante afirmar que a adesão firme às diretrizes propostas para esse método favorecem a redução da variabilidade entre as avaliações e aumenta a sua reprodutibilidade. Fatores como ingestão de alimentos, exercício físico prévio, cafeína, consumo de álcool, uso de drogas, privação do sono e pequeno diâmetro vascular podem interferir nas respostas à DMF, e são fatores importantes a serem seguidos para melhor qualidade dos testes (Green *et al.*, 2014). Dois grandes estudos de coorte, o *Cardiovascular Health Study* (CHS) (Yeboah *et al.*, 2011) e o *Multiethnic Study of Atherosclerosis* (Palmer *et al.*, 1987), demonstraram que DMF é um preditor independente das DCV. Além disso, durante a progressão da doença coronariana, a redução da DMF braquial está associada com maior extensão do acometimento dessa doença. A DMF continua sendo a ferramenta padrão para vários estudos que visam entender os efeitos de novos fatores de risco ou tratamentos na função das artérias de condutância periféricas.

A PATOFISIOLOGIA DA FUNÇÃO ENDOTELIAL NA IC COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

O endotélio vascular tem influência direta em vários processos fisiológicos relacionados à homeostase arterial. Particularmente, o NO produzido pelo endotélio vascular é o principal fator de controle do fluxo sanguíneo (Busse et al., 1993; Moncada, 1994, Phillips *et al.*, 2015). É sabido que a disfunção vascular é comum em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), através da redução do estímulo vasodilatador dependente do endotélio, sendo essa a principal causa da disfunção endotelial e do desequilíbrio entre estímulos vasodilatadores e vasoconstritores produzidos pelo endotélio (Negrão *et al.*, 2001). Na ICFEr, vários fatores são responsáveis por essa característica disfunção do endotélio, como aumento dos fatores hormonais, angiotensina II, (endócrino e parácrino) (Linke et al., 2005), e citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral [TNF] - α , interleucina (IL) -1, IL-6, IL-18), sendo responsável por aumento da inflamação e aumento do estresse oxidativo (Brandes & Kreuzer, 2005). Esses estímulos culminam com aumentos nas EROs, que diminuem a biodisponibilidade do NO e impactam negativamente a expressão da ativação constitutiva da NOS endotelial, portanto, produzindo disfunção do endotélio (Lang *et al.*, 1997).

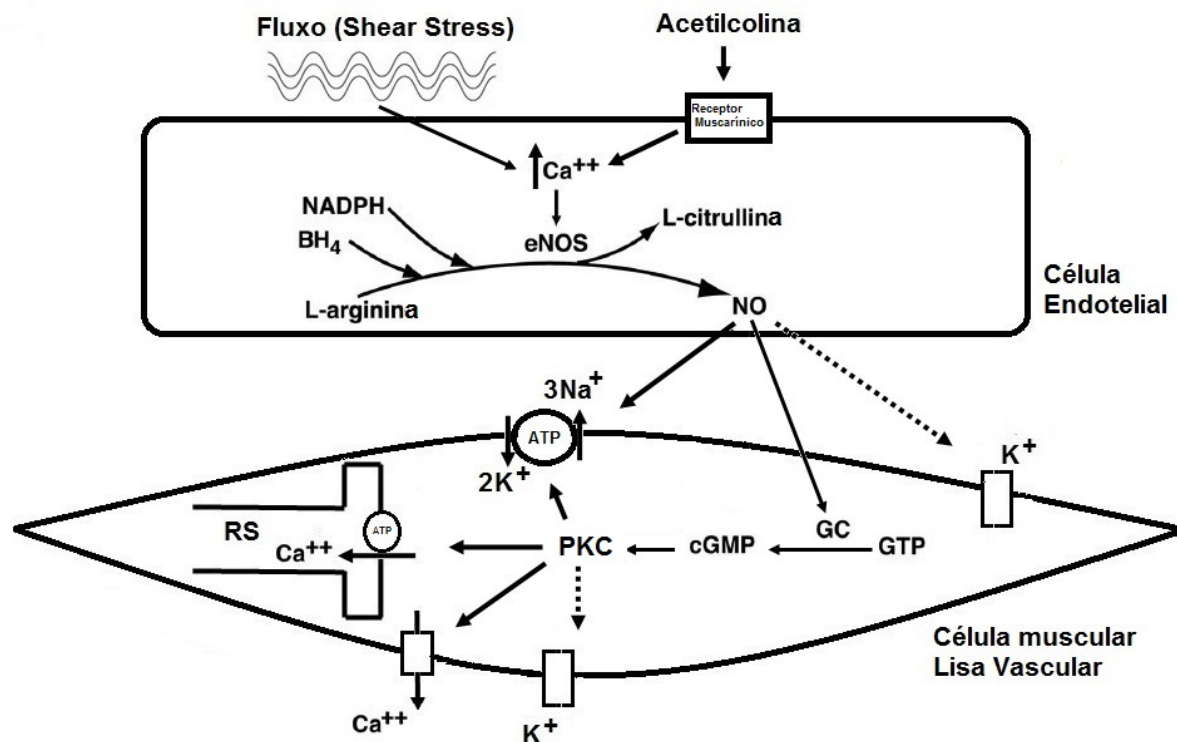


Figura 2. Mecanismo de vasodilatação mediado pelo endotélio.

Relaxamento da musculatura lisa vascular mediada pelo endotélio. Atividade do fluxo e da acetilcolina na atividade das células endotelial sobre a produção de óxido nítrico (NO) e o relaxamento provocado pelo NO sobre o músculo liso. **Shear stress**: Estresse de cisalhamento; **NADPH**: fosfato de nucleotídeo de nicotinamida e adenina; **BH₄**: tetrahydrobioterina; **eNOS**: óxido nítrico sintase endotelial; **GTP**: Guanosina trifosfato; **GC**: guanilato ciclase; **cGMP**: monofosfato cíclico de guanosina; **PKC**: proteína kinase do tipo C; **RS**: retículo sarcoplasmático (Palmer, Ferrige, Moncada. 1987; Busse *et al.*, 1993; Moncada. 1994).

Além da disfunção endotelial, outros estudos demonstraram que a alteração autonômica durante a ICFeR, incluindo o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, modifica a resposta da vasodilatação em repouso e durante o exercício (Mehta *et al.*, 2007; Shemaker *et al.*, 1999; Cohn *et al.*, 1984). O sistema simpático é consideravelmente hiperativo nos pacientes com ICFeR, principalmente devido a elevados níveis plasmáticos de catecolaminas que impõem a maior tônus vasoconstritor nesses pacientes (Esler & Kaye, 2005; Al

– Hesayen, 2004). Além disso, a inibição dos reflexos simpáticos cardiovasculares pela supressão de atividade reflexa dos barorreceptores e aumento de aferência simpática e reflexos quimiorreceptores arteriais são disfunções associadas com a hiperatividade simpática nos pacientes com ICFeR (Santos *et al.*, 2005).

Um estudo que avaliou a influência do sistema simpático sobre atividade endotelial, mostrou que a administração de fentolamina (bloqueador dos receptores α_1 -adrenérgicos) associado com infusão de acetilcolina aumenta o fluxo sanguíneo no leito vascular próximo a valores normais, tanto em repouso quanto após o exercício resistido, e assim os autores demonstraram expressiva influência do sistema simpático na disfunção endotelial (Fichtlscherer, Breuer, Zeiher, 2004).

Na ICFeR, o sistema muscular apresenta hiperatividade simpática que produz manutenção persistente da vasoconstrição, bem como atenuada vasodilatação, gerando assim grande hipoxemia tecidual associada à resposta inflamatória, promovendo disfunção muscular em repouso e também durante o exercício físico (Mehta & Griendling, 2007; Cohn *et al.*, 1984).

Uma maneira importante de investigar a disfunção vascular e as alterações endoteliais vasculares é através da DMF, que é uma técnica não invasiva importante para avaliar função vascular (Green *et al.*, 2011). A DMF tem forte correlação com a função de outros vasos, como as coronárias e as artérias de resistência, e permite inferir a função coronariana através de análise dos vasos periféricos de condutância. Em pacientes com ICFeR, uma redução na DMF tem se mostrado um importante preditor para o aparecimento de piores

desfechos clínicos (Fischer *et al.*, 2005), hospitalização (Fischer *et al.*, 2005) e morte (Shechter *et al.*, 2009).

Estudos atuais têm procurado esclarecer a diferença entre a gravidade da disfunção vascular de indivíduos sem doença cardiovascular, sendo que, valores mais baixos de DMF (porcentagem) são encontrados em indivíduos com ICFeR comparativamente aos voluntários aparentemente saudáveis (Meyer *et al.*, 2005). No entanto, uma limitação existente é verificar o melhor valor de corte para avaliar a melhora ou piora do prognóstico, dado à heterogeneidade da resposta da DMF nesses pacientes (Takishima *et al.*, 2012; Tarro Genta *et al.*, 2013). Aparentemente, a resposta da DMF é diferente entre as etiologias da ICC, sendo que, indivíduos que desenvolvem ICFeR devido ao infarto do miocárdio possuem baixos valores de DMF quando comparado com pacientes não isquêmicos (Klosinska *et al.*, 2009, Shah *et al.*, 2010).

Além disso, há uma tendência para a estratificação de sintomas em ICFeR pelo *New York Heart Association* (NYHA), independente da fração de ejeção. Indivíduos sem sintomas (grau I) apresentam valores próximos aqueles sem doença cardíaca e os pacientes mais sintomáticos mostram valores mais baixos de DMF (Meyer *et al.*, 2005; Ciccone *et al.*, 2011). Mesmo através do conhecimento de que a causa da sintomatologia é bastante ampla na ICFeR, valores que facilitam a compreensão da relação disfunção vascular-sintoma podem facilitar a abordagem na intervenção clínica dos pacientes cardiopatas.

Além disso, uma importante observação pode relacionar o quanto o estresse de cisalhamento nos pacientes cardíacos influencia a resposta da dilatação nas artérias de condutância e de resistência. Devido ao prejuízo contrátil do ventrículo esquerdo na ICFeR, a redução do volume sistólico pode

reduzir o fluxo sanguíneo nas artérias de condutância, que pode produzir menor estresse de cisalhamento e resultar em menor estímulo para a liberação de NO e, conseqüentemente, redução da vasodilatação dependente do endotélio (Linke *et al.*, 2005). Estudos mostraram que o estresse de cisalhamento pode ser tão importante quanto a dilatação vascular evidenciada por ele, devido ao importante estímulo aos outros sinais e sintomas relacionados ao ICFEr. Paine *et al.* (2016) demonstraram que o fluxo causado pela hiperemia reativa teve uma melhor correlação com a disfunção cardíaca e foi relacionado a um maior comprometimento funcional do que a própria DMF, sendo, portanto, uma importante variável complementar para a função vascular. Outro importante papel da DMF no ICFEr é a possibilidade de esclarecer a progressão da doença. Estudos prévios têm demonstrado os efeitos da reabilitação medicamentosa e física na DMF, questões que serão exploradas mais a frente (Paine *et al.*, 2016; Wisløff *et al.*, 2007, Guazzi *et al.*, 2008). Em relação ao transplante cardíaco e a resposta vascular, Witman *et al.* (2012) realizaram um estudo longitudinal que verificou a resposta da DMF após transplante cardíaco e a progressão da saúde vascular ao longo dos anos. Os autores observaram que a DMF dos pacientes submetidos a transplante cardíaco foi semelhante aos de pacientes com doenças não cardíacas e maior do que os pacientes com ICFEr. No entanto, ao longo dos anos, os valores da DMF dos pacientes transplantados tendem a diminuir, fato que ainda é desconhecido e requer maiores investigações.

Em resumo, a DMF é importante para o reconhecimento de disfunção vascular, é um adjuvante para quantificar a gravidade da doença e seu prognóstico, além de auxiliar no acompanhamento do tratamento a médio e longo prazo de indivíduos com ICFEr.

A FISIOPATOLOGIA DA FUNÇÃO ENDOTELIAL NA IC COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

A fisiopatologia da função endotelial em pacientes com ICFeR tem sido mais comumente abordada, enquanto estudos envolvendo pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (ICFEp) e suas consequências na função do endotélio ainda são escassas.

Ao longo do tempo, as considerações sobre o entendimento fisiopatológico, mais especificamente sobre a disfunção endotelial, foram maiores na ICFeR, devido aos múltiplos mecanismos. No entanto, as EROs produzidas durante a inflamação induzida pelas comorbidade podem desencadear uma cascata de sinalização do NO de forma indutível (iNOS), que acaba por aumentar a fibrose intersticial e ativar o remodelamento cardíaco (Brutsaert, 2003). Essas ações contribuem para as características de ICFEp: rigidez ventricular, relaxamento isovolumétrico prejudicado e disfunção cardíaca na ICFEp (Brutsaert, 2003).

Além disso, especula-se que a integração central (células endoteliais dos vasos coronários, mas mais importante, dos capilares intramiocárdicos e endocárdio), dos vasos periféricos (músculo esquelético), e o sistema cardiovascular (fatores de risco) desempenham um papel importante na produção da iNOS e, conseqüentemente, no processo fisiopatológico (Ferrari *et al.*, 1998, Lam *et al.*, 2007, Lam *et al.*, 2009). Assume-se que as células endoteliais periféricas e células endoteliais coronárias podem justificar uma fração de ejeção preservada (Ferrari *et al.*, 1998), e, além disso, que a contribuição do sistema vascular pulmonar é substancial, uma vez que

representa a maior superfície endotelial do corpo, servindo como uma única fonte principal de mediadores endoteliais (Ferrari *et al.*, 1998). Fisiologicamente, o NO representa uma peça central na homeostase, para regulação, permeabilidade vasomotora e antiagregação plaquetária, função de agregação, manutenção da integridade vascular (Zeicher *et al.*, 1995; Kahn *et al.*, 1996; Niu *et al.*, 1994). Entretanto, comorbidades podem levar à disfunção endotelial e/ou perda de propriedades fisiológicas do vaso e propriedades pró-inflamatórias, que induzem a liberação ou a privação de substâncias reguladoras vasomotoras (Brunner *et al.*, 2005; Carsten & Linhout, 2014), gatilhos para a privação da L-arginina, eNOS e arginase (Gao *et al.*, 2007) e expressão reduzida eNOS (Spillmann *et al.*, 2014). Alguns fatores de risco como diabetes, obesidade, dislipidemia, tabagismo e hipertensão têm sido associados a anormalidades das células endoteliais em um estudo experimental (Akiyama *et al.*, 2012). Essas comorbidades induzem a um estado de inflamação sistêmica, cuja consequência é a produção de EROs através da ativação da oxidase de dinucleotídeo da nicotinamida adenina fosfato (Griendling *et al.*, 2000). Além disso, a hipertensão arterial tem sido efetivamente envolvida com a fisiopatologia da ICFEp. Isto é, acredita-se que as estruturas e anormalidades cardíacas, incluindo isquemia, o aumento da rigidez arterial e a fibrose miocárdica, e a hipertensão crônica, sejam resultantes do aumento da proteína quimiotática 1 (MCP1), TNF- α , e ativadores fibrogênicos, como o fator de crescimento transformador β (FCT β), que seriam os principais fatores para aumentar processos inflamatórios e fibróticos (Poole *et al.*, 2012).

A importância da fisiopatologia dos marcadores inflamatórios têm sido ainda debatida. Westermann *et al.* (2011) investigaram a função ventricular e

diastólica de 20 pacientes com ICFEp e 8 controles usando biópsia por catéter e ecocardiograma. Os autores demonstraram por biópsia endomiocárdica do ventrículo direito e septo interventricular o acúmulo de colágeno através da diminuição do sistema de colagenase (metaloproteinase-1) e aumento da atividade do FCT β nos pacientes com ICFEp.

Em resumo, a fisiopatologia da ICFEp é complexa e multifatorial; no entanto, a importância da disfunção endotelial ou alteração funcional precoce na patogênese da doença ICFEr é notória. Portanto, dada a importância para o tratamento precoce e específico, recursos como o exercício físico pode ser atraente e eficaz, interagindo não apenas na qualidade de vida dos pacientes, mas também atuando na proteção do endotélio, reduzindo a fibrose e o processo inflamatório.

IMPACTO DA REABILITAÇÃO SOBRE A DMF NA IC

ICC é uma doença de múltiplos órgãos que afeta todas as etapas na via de transporte do oxigênio (O₂), reduzindo a oferta de O₂ muscular e ao mesmo tempo aumentando a demanda da necessidade de seu suprimento (Poole *et al.*, 20012). Apesar da disfunção do coração, onde a capacidade prejudicada do débito cardíaco seja o principal evento, os danos em outros sistemas envolvidos na resposta ao exercício, como o sistema ventilatório, o músculo esquelético, o sistema neuro-humoral e a função endotelial, englobam mecanismos fisiopatológicos que explicam a intolerância ao exercício na ICC (Downing *et al.*, 2011). O endotélio vascular desempenha um papel importante na regulação do tônus arterial, para manter fluxo sanguíneo ótimo para a atividade muscular durante o exercício. A liberação de NO, pelo estímulo da serotonina, trombina,

acetilcolina também podem aumentar o estresse de cisalhamento, como ocorre durante o exercício. O estresse de cisalhamento, por sua vez, produz estímulo mecânico para ativação do canal de potássio que facilita o influxo de cálcio para as células endoteliais. O aumento do nível de cálcio intracelular ativa a eNOS sintase promovendo a biodisponibilidade do NO (Downing *et al.*, 2011, Ramos *et al.*, 2015) (**Figura 2**). Em pacientes com ICFeR, há um crescente corpo de evidências até a presente data, sugerindo que o treinamento físico é uma ferramenta chave para melhorar a disfunção endotelial (Wisløff *et al.*, 2007; Horning *et al.*, 1996; Kobayashi *et al.*, 2003; Erbs *et al.*, 2010; Vuckovic *et al.*, 2013). A fim de avaliar os efeitos das intervenções do exercício na função endotelial vascular periférica, medida através da DMF, Vuckovic *et al.* (2013) mostraram que diferentes tipos de treinamento físico (aeróbico, de resistência ou combinado) e de duração variável (4 a 16 semanas) melhoram a vasodilatação dependente do endotélio, independente da idade, classe funcional NYHA (I-III) e etiologia da IC. O mesmo resultado não foi encontrado em relação à vasodilatação independente do endotélio. Não está claro se o exercício pode melhorar a resposta do músculo liso vascular ou se esta resposta é afetada por medicamentos com nitrato. Portanto, os mecanismos pelos quais o treinamento físico afeta a vasodilatação endotélio independente ainda requer mais explicações. Embora diferentes tipos de treinamento tenham um efeito positivo sobre a função endotelial, os diferentes tipos de protocolos publicados dificultam a recomendação da intensidade ideal de treinamento, duração e frequência para pacientes com ICFeR, NYHA I – III. Além disso, ainda não está claro se o exercício combinado é mais eficaz do que o exercício aeróbico apenas na função endotelial (Vuckovic *et al.*, 2013). Uma revisão e meta-análise de 51 estudos (N

= 2260) investigaram os efeitos das modalidades de exercício na DMF em pacientes com estado de saúde diversificado (IC, pré-hipertensão, hipertensão, doença arterial coronariana, obesidade, sobrepeso, pós-menopausa, transplante cardíaco, diabetes tipo 2, prostatectomia, síndrome metabólica, doença arterial na fase gestacional e saudável). Todas as modalidades de exercício melhoraram significativamente a função endotelial, mas como houve uma melhora maior na função endotelial em indivíduos com baixa DMF basal, os autores sugeriram que as intervenções combinadas com exercícios são mais benéficas em populações com maior risco para DCV.

A intensidade do exercício parece ser um fator importante para melhorar a função endotelial. Em uma população variada, todas as intensidades (leves a vigorosas) do exercício aeróbico aumentaram a função endotelial e houve uma relação dose-resposta entre a intensidade do exercício aeróbico e a DMF (Ashor *et al.*, 2015). A cada 2 equivalentes metabólicos (METS) no aumento da intensidade absoluta do exercício ou o aumento de 10% do $\dot{V}O_{2pico}$ foi associado à melhora de 1% na DMF. Como justificativa, por causa do maior estresse de cisalhamento causado pela maior intensidade de exercício, pode ter ocorrido uma maior liberação de NO (Ashor *et al.*, 2015). Comparando os efeitos do treinamento aeróbico intervalado (Treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI), com o protocolo de caminhada em esteira na fase de aquecimento, exercícios de 4 min com 90–95% da frequência cardíaca (FC) pico intercalados por 3 min de recuperação ativa com 50–70% da FC pico e tempo total de exercício 38 min) e treinamento contínuo moderado (treinamento contínuo moderado (TCM), com o protocolo de 70-75% da FC pico por 47 min para garantir que os treinamentos eram isocalóricos) ambos 3 vezes por semana

durante 12 semanas, em pacientes com IC, Wisløff *et al.* (2007) observaram uma estreita relação entre maior capacidade aeróbica e melhora da DMF, e com maior impacto na DMF pelo TIAI comparado ao TMC. TIAI também aumentou o “*status*” antioxidante através de análise plasmática, que indicou redução do estresse oxidativo e, portanto, aumento da biodisponibilidade do NO. Os autores especularam que o maior estresse de cisalhamento durante os exercícios de TAIT desencadearam maiores respostas nos níveis celular e molecular. Ramos *et al.* (2015) também mostraram que o treinamento intervalado de alta intensidade (protocolo do TIAI de 4 × 4 a 85-95% máximo ou pico da FC, e intercalados por 3 min de recuperação ativa com 60–70% da FC pico, 3 vezes por semana por um tempo de treinamento de 12–16 semanas) forneceram um estímulo mais potente do que o TMC no aumento da função vascular em um grupo diversificado de pacientes (pós-infarto do miocárdio, hipertensão, síndrome metabólica, DAC, obesidade, diabetes tipo 2, pós-menopausa). Por outro lado, em pacientes com ICFeR, uma recente revisão e meta-análise (Pearson *et al.*, 2017) mostraram que ainda não está claro se a magnitude da melhora da função endotelial, avaliada pela DMF, aumenta com a intensidade do exercício, uma vez que, tanto o treinamento aeróbico vigoroso quanto o moderado melhoram a função do endotélio, no entanto, há uma tendência para o TIAI fornecer uma maior melhora do que o TCM. Em relação ao treinamento físico resistido, Ashor *et al.* (2015) defendiam a teoria de uma maior frequência e não a intensidade do treino na melhora da função endotelial em uma população diversa, incluindo pacientes com ICFeR. A melhor prescrição de exercícios resistido necessita ainda ser determinada.

Hornig *et al.* (1996) compararam 12 pacientes estáveis com ICFeR (NYHA

III) e sete indivíduos controles pareados por idade com o treinamento de 4 semanas com “handgrip” (braço não dominante, com intensidade em 70% da carga máxima alcançada e 30 min por dia) e encontraram que o DMF em pacientes com IC foi restaurado pelo treinamento físico, provavelmente pela recuperação da liberação endotelial de NO. No entanto, o efeito benéfico do treinamento físico sobre a função endotelial foi restrito à extremidade treinada, sugerindo um mecanismo local, e foi perdido 6 semanas após a cessação do treinamento. De acordo com esses resultados, embora usando um diferente protocolo de exercícios, Kobayashi *et al.* (2003) investigaram os efeitos de exercício físico supervisionado em bicicleta ergométrica, com uma intensidade baseada na FC correspondente ao limiar ventilatório ou classificação de 13 na escala de Borg, por 2 a 3 dias por semana, tempo de 15 min de treinamento por duas vezes ao dia, durante 3 meses, em pacientes com ICFeR (NYHA II-III) e indivíduos controles pareados por idade. Os autores encontraram um aumento da DMF no membro inferior treinado, mas não do membro não treinado, a qual sugere que a melhora da função endotelial se dá pela resposta ao estresse de cisalhamento local. Assim, um programa de exercício sistêmico pode ser preferível ao treinamento de exercício localizado.

Pacientes com IC avançada também podem se beneficiar do treinamento físico. Em 2010, Erbs *et al.* (2010) investigaram se o treinamento físico regular melhoraria a função vasomotora periférica em pacientes com IC avançada (NYHA IIIb). Primeiramente, sete pacientes foram avaliados e aleatoriamente selecionados para grupo de treinamento ou para o grupo controle. Dezoito pacientes foram submetidos ao treinamento físico (3 primeiras semanas no hospital, 3 a 6 vezes por dia, 5 a 20 minutos de exercício na bicicleta ergométrica,

com intensidade de 50% da $\dot{V}O_2$ pico e por 12 semanas de atividade domiciliar, durante 20 a 30 minutos por dia na bicicleta ergométrica, e com intensidade pela FC em 60% no $\dot{V}O_2$ pico. Além disso, os pacientes também deveriam participar de uma sessão de treinamento físico em grupo supervisionado, por 60 minutos por semana, consistindo em caminhada, ginástica e jogos não-competitivos com bola). No grupo treinamento, a DMF se normalizou completamente em comparação com o grupo controle, mostrando que o treinamento físico parece ser uma terapia promissora para pacientes com IC avançado. Não só o exercício físico melhorou a capacidade física e os sintomas clínicos, mas também induziu o reparo vascular nesses pacientes. No entanto, mesmo com evidências de que as terapias melhoram o desfecho cardiovascular, também parecem melhorar a função endotelial, dado o valor prognóstico da DMF. Parece lógico que pelo menos alguns desses efeitos benéficos possam ser mediados por uma melhora na função endotelial, no entanto, continuará a ser difícil provar a ideia de que a reversão da disfunção endotelial deva ser um alvo primário da ICC.

Diferentemente da ICFEr, poucas evidências sugerem melhora da capacidade de exercício em pacientes com ICFEp. O principal sintoma da ICFEp é a intolerância ao exercício e a redução da qualidade de vida destes pacientes (Haykowsky *et al.*, 2015). As alterações centrais e periféricas limitam $\dot{V}O_2$ pico, embora dados recentes tenham sugerido que os fatores não cardíacos periféricos desempenham um papel maior na limitação do $\dot{V}O_2$ pico e, portanto, no desempenho do exercício na ICFEp (Kitzman *et al.*, 2013). A função arterial e a função do músculo esquelético compõem os dois principais fatores não cardíacos que podem levar à incompatibilidade entre o fornecimento e utilização do O_2 , portanto, contribuem para limitar a capacidade de exercício na ICFEp. A

rigidez arterial intrínseca, a redução dos estímulos vasodilatadores e a redução da perfusão microvascular podem causar comprometimento da função arterial (Haykowsky *et al.*, 2015). Lee *et al.* compararam a DMF em repouso de pacientes com ICFEp sintomática (NYHA II-IV) com voluntários saudáveis da mesma idade e demonstraram que um maior estresse de cisalhamento compromete mais a função microvascular do que a redução da DMF da artéria braquial, o que se traduz em uma redução normal pela idade e não pelo impacto da própria síndrome cardíaca. Haykowsky *et al.* (2013) compararam voluntários saudáveis pareados com pacientes mais velhos com ICFEp após um teste de exercício cardiopulmonar e avaliaram a DMF na artéria braquial após o exercício. Esses autores, contudo, não encontraram maior declínio na DMF, além do que, ocorre devido ao envelhecimento; assim, a DMF pode não ser um componente fundamental da fisiopatologia da ICFEp. Além disso, a DMF mostrou uma fraca correlação com o pico de $\dot{V}O_2$ ($r=0,19$; $p=0,048$), e não houve relação significativa após ajuste pela idade, sexo e tamanho corporal ($r=0,009$; $p=0,93$). Consequentemente, outros fatores periféricos, tais como redução da utilização de O_2 pelos músculos ativos, contribuem potencialmente para a capacidade reduzida de exercício em pacientes idosos ICFEp. Outro estudo analisou os efeitos do treinamento de resistência aeróbica (TRA) sobre a DMF e a rigidez da artéria carótida em pacientes idosos com ICFEp, NYHA II – III. Trinta e dois pacientes foram submetidos a um TRA por 16 semanas (3 vezes por semana; onde inicialmente com 40-50% da FC de reserva por 5-10 minutos, cada um andando em uma pista ou no cicloergômetro e a intensidade foi progressivamente aumentada até 70% da FC de reserva e mantida por 20 minutos). Os pacientes também realizaram ergometria de braço (por tempo ≥ 10

minutos cada sessão para garantir o treinamento físico na extremidade superior). Comparando os controles com os pacientes com ICfEp, o TRA não modificou a DMF da artéria braquial ou a rigidez arterial, de modo que as melhorias no $\dot{V}O_2$ pico podem estar relacionadas às adaptações microvasculares do músculo esquelético (Kitzman *et al.*, 2013). No entanto, apesar de não haver redução da função endotelial nos pacientes com a síndrome e devido à alta heterogeneidade, ainda há necessidade de um melhor esclarecimento sobre o impacto vascular nessa condição. Os efeitos da intensidade do exercício em pacientes com ICfEp ainda não foram estabelecidos. Em um estudo piloto, Angadi *et al.* (2015) compararam TIAI e TMC no $\dot{V}O_2$ pico, na disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) e na função endotelial em pacientes com ICfEp. O TIAI foi realizado em esteira, 4×4-min de intervalos com 85–90% da FC pico, separados por 3 minutos de recuperação ativa com 50% da FC pico, 3 dias por semana durante 4 semanas. Por sua vez, o TMC consistiu em 15 minutos de exercício contínuo com 60% da FC pico, e progressivamente aumentando para 30 minutos com 70% da FC pico até o início da segunda semana. TIAI melhorou o $\dot{V}O_2$ pico em uma média de 9% (19,2 a 21,0 ml/kg/min) e a disfunção diastólica do VE por aproximadamente 1 grau (2,1 a 1,3). No entanto, DMF permaneceu inalterado (6,9 a 7,0%). Os autores atribuíram ao período relativamente curto de treinamento ou possivelmente porque DMF não estava tão prejudicada. Além disso, a ausência de efeitos da função vasodilatadora após o TIAI em pacientes ICfEp pode ter outra explicação, apesar do pequeno tamanho da amostra. O resumo dos efeitos do treinamento físico sobre a DMF em ambos os ICfE e ICfEp estão demonstrados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Efeitos do treinamento físico em pacientes com ICC na DMF.

Estudo	Designe do estudo; Participantes.	Característica do estudo	Respostas
<i>Vuckovic et al</i>	Revisão; ICFEp	Diferentes tipos de treinamento físico (aeróbico, resistência ou combinado). Duração variável (4 a 16 semanas) Intensidade variável (resistência: 30-65% CVM) / aeróbica: TCM 50-85% pico da FC, 60-80% pico $\dot{V}O_2$; 70% pico de consumo de O_2 em TV; TIAI 90-95% pico HR)	Melhoria da vasodilatação dependente do endotélio, independente da idade, classe funcional NYHA (I-III) e etiologia da IC. Vasodilatação independente do endotélio não mudou
<i>Ashor et al</i>	Revisão sistemática e meta-análise; ICFEr, pré-hipertensão, hipertensão-hipertensão, doença arterial coronariana - DAC, obesidade, excesso de peso, pós-menopausa, transplante cardíaco, diabetes tipo 2, prostatectomia, síndrome metabólica, gravidez, doença arterial periférica e saudável	Diferentes tipos de treinamento físico (aeróbico, resistência ou combinado) Duração variável (4 a 24 semanas) Intensidade variável (aeróbica: 50-95% FCmax, 50-100% pico $\dot{V}O_2$; 45-85% FCR; 3,6-6 MET, $2 \pm 0,5$ lactato; 12-14 / 20 escala de Borg)	Todas as modalidades de exercício melhoraram significativamente a função endotelial (a DMV aumentou em 2-2,8% unidades). Intervenções combinadas de exercício são mais benéficas em populações com maior risco de DCV A relação dose-resposta entre a intensidade do exercício aeróbio e a DMF (a cada aumento de 2 MET ou 10% de pico de $\dot{V}O_2$ em intensidade de exercício absoluto foi associada a aproximadamente 1% de melhora da unidade na DMF)
<i>Wisløff et al</i>	Ensaio clínico randomizado; ICFEr	TIAI: caminhada em esteira, exercícios de 4min a 90-95% pico de FC intercalados por pausas ativas de 3 minutos a 50-70% do pico de FC, tempo total de exercício de 38min / TCM: 70-75% pico de	Melhoria superior da DMF por TIAI do que por TMC Relação estreita entre maior capacidade aeróbica e melhora da DMF

		FC por 47min para fazer Certifique-se dos treinamentos eram isocalóricos; 3 vezes por semana durante 12 semanas	
Ramos <i>et al</i>	Revisão sistemática e meta-análise; pós-infarto do miocárdio HF, HTN, síndrome metabólica, DAC, obesidade, diabetes tipo 2, pós-menopausa	Treinamento de exercícios aeróbicos Prescrição TIAI comumente usada: 4x4 a 85-95% máx ou pico de FC intercalado por 3min de recuperação ativa a 60-70% de pico de FC, 3 vezes por semana por 12-16 semanas	O TIAI forneceu um estímulo mais potente do que o TCM no aumento da função vascular (a DMF aumentou 4,31% após o TIAI vs 2,15% após o TMC)
Pearson <i>et al</i>	Revisão sistemática e meta-análise; ICFEr	Treinamento de exercícios aeróbicos Duração variável (4 a 26 semanas) Intensidade variável para TIAI e TMC	O treinamento aeróbico vigoroso e moderado melhorou a função endotelial TIAI mostrou uma tendência maior do que TCM na melhoria da DMF
Hornig <i>et al</i>	Estudo experimental com dois grupos; ICFEr vs controle saudável	Treino de preensão manual (braço não dominante) a 70% da carga máxima de trabalho, 30 min, diariamente, durante 4 semanas	A DMF prejudicada foi restaurada pelo treinamento físico Este benefício é restrito à extremidade treinada e é perdido 6 semanas após a cessação
Kobayashi <i>et al</i>	Ensaio clínico randomizado; ICFEr	Treino aeróbico (cicloergômetro), 2-3 dias por semana, 15min duas vezes ao dia, por 3 meses, intensidade na FC correspondente a Limiar Ventilatório (LV) ou nota 13/20 da escala de Borg	Melhora na DMF nos membros inferiores treinados, mas não nos membros superiores não treinados
Erbs <i>et al</i>	Ensaio clínico randomizado; ICFEr avançado	Treinamento de exercícios aeróbicos Primeiras 3 semanas no hospital, bicicleta, 3 a 6 vezes por dia, 5 a 20 min, a 50% $\dot{V}O_2$ max/ 12 semanas em casa, bicicleta, 20-30 min por dia, com FC alcançada	Exercício de treinamento completamente normalizado DMF

		a 60% $\dot{V}O_2$ max e 1 grupo supervisionado sessão de treinamento por 60min por semana (jogos a pé, calistênicos e não-competitivos)	
Kitzman <i>et al</i>	Ensaio clínico randomizado; ICFEr	Treinamento de exercícios aeróbicos 1 hora (10min de aquecimento, 40min de caminhada, cicloergometria e ergometria de braço, recuperação de 10min), 3 vezes por semana durante 16 semanas Intensidade: inicialmente em 40-50% da FC reserva para 5-10min cada de caminhada em pista e bicicleta ergométrica, aumentada progressivamente até 70% da FC reserva e mantida por 20min ou andando ergometria do ciclo. Ergometria de braço isolado por \geq 10min cada sessão	O treinamento físico não melhorou a DMF braquial ou a rigidez arterial
Angadi <i>et al</i>	Ensaio clínico randomizado (estudo piloto); ICFEp	Treinamento de exercícios aeróbicos 3 dias por semana durante 4 semanas TIAI: 4x4min, esteira, a 85-90% pico de FC intercalado por 3min de recuperação ativa a 50% pico de FC TMC: 15min a 60% do pico de FC, aumentando para 30 min, a 70% do pico de FC no início da segunda semana	A DMF permaneceu inalterada (6,9 a 7,0%) após o TIAI Nenhuma alteração na DMF foi observada após o TCM

IMPACTO DA DMF NA TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO

Além do impacto da IC, alterações causadas por exacerbação e IC avançada também foram investigadas na função endotelial vascular. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é um tratamento de escolha e bem reconhecido (Yu *et al.*, 2007). O uso de TRC está associado a uma redução do risco relativo de 37% na hospitalização do paciente com ICC, quando comparado apenas com a terapia médica (McAllister *et al.*, 2007). Além disso, a TRC em pacientes selecionados com ICC reduziu a mortalidade em 22% e melhorou a qualidade de vida (McAllister *et al.*, 2007; Cleland *et al.*, 2005). No entanto, pelo menos 30% dos pacientes que recebem TRC não respondem ao tratamento com base nos critérios de seleção atuais (Akar *et al.*, 2008). Para isso, é crucial encontrar outros parâmetros que melhor identifiquem os respondedores de não respondedores à TRC. Akar *et al.* (2008) focaram o novo conceito de que a função endotelial vascular anormal avaliada pela DMF da artéria braquial pode ser uma base potencial para prever a resposta à TRC em termos de estado funcional. A DMF basal foi medida no pré-implante e aos 90 dias pós-implante em 33 pacientes com ICC (fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $25 \pm 9\%$; classe funcional III a IV da NYHA) submetidos à TRC. Desses, 19 (58%) pacientes que experimentaram melhorias na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, distância do teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e qualidade de vida, sendo esses considerados respondedores à TRC. Os autores relataram que a DMF foi significativamente menor entre os que responderam, em comparação com os não respondedores. É importante ressaltar que a disfunção endotelial permaneceu estatisticamente significativa após ajuste para a duração

do QRS (que foi prolongada em ambos os respondedores e não respondedores) e dissincronia cardíaca, sugerindo que a DMF pode fornecer valor prognóstico aditivo sobre os marcadores contemporâneos de rotina (Al-Zadjali *et al.*, 2009).

Danos na circulação periférica e coronariana devido a disfunção endotelial têm se mostrado envolvidos na patogênese da IC. Vários estudos relataram que a disfunção endotelial periférica está associada à gravidade da IC, desfecho clínico e mortalidade nestes pacientes (Fisher *et al.*, 2005a; Fisher *et al.*, 2005b; Katz *et al.*, 2005).

Yufu *et al.* (2015) testaram a hipótese de que a avaliação da função endotelial periférica está associada ao desfecho de longo prazo da TRC e sua ligação à reserva de fluxo coronariano. Trinta e quatro pacientes implantados com TRC para o tratamento de ICC avançada foram avaliados no início do estudo (antes da TRC) e 6 a 8 meses após a TRC. A função endotelial foi avaliada pela medida da tonometria arterial periférica por hiperemia reativa (RH-PAT). Os autores demonstraram que, com base nas curvas características de poder discriminativo (ROC curves) os pacientes com diminuição do índice RH-PAT (IDH) (definido como $\leq 1,5$) demonstraram maior prevalência de nova hospitalização devido à progressão da síndrome, e os valores de RHI foram positivamente correlacionados com o 6–8 meses de mudança da reserva de fluxo coronariano. Os resultados sugerem que a função endotelial pode prever o desfecho tardio da TRC e que a melhora da microcirculação coronariana pode estar associada à melhor função endotelial periférica (Yufu *et al.*, 2015).

A TRC induz em melhora significativa em pacientes com IC, que muitas vezes são caracterizados pela presença de disfunção endotelial pela DMF. No entanto, os efeitos da DMF em candidatos à TRC com desfibrilador (TRC-D)

ainda não estão claros. Santini *et al.* (2013) estudaram 57 pacientes com IC submetidos a TRC-D. No início do estudo, os autores registraram uma alta prevalência de disfunção erétil (64,9%) com diminuição da DMF ($4,1 \pm 3,8\%$). Após 12 meses de TRC, foi visualizado o aumento acentuado da média de DMF ($P < 0,05$) com melhora significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE), classe funcional da NYHA e TC6. A DMF esteve relacionada à FEVE ($P < 0,05$), LVEV ($P < 0,05$), classe funcional da NYHA ($P < 0,05$) e TC6 ($P < 0,01$). Os autores concluíram que a disfunção endotelial não é apenas um preditor independente de resposta à TRC, mas também é capaz de interpolar com os efeitos sistêmicos da TRC e é um marcador acessível de resposta à TRC.

A melhoria da função endotelial após CRT foi demonstrada; no entanto, os mecanismos que determinam essa resposta ainda não foram esclarecidos. Tesselaar *et al.* (2012) investigaram se a reatividade dependente do endotélio da microcirculação periférica melhoraria em pacientes com IC durante os primeiros 2 meses de TRC. Os resultados mostraram que a TRC melhora a capacidade vasodilatadora dependente do endotélio na microcirculação periférica dentro de 2 meses de terapia, com melhora da capacidade funcional (Tesselaar *et al.*, 2012)

CONCLUSÃO

A disfunção endotelial é comum na IC. No entanto, o exercício físico pode modular positivamente a função vascular. Além disso, a terapia de ressincronização na IC avançada pode reduzir os efeitos deletérios da disfunção endotelial. Estudos futuros, no entanto, devem ser encorajados a avaliar os efeitos potenciais do treinamento físico, considerando os tipos de treinamento (puramente aeróbico, resistido ou combinado), bem como considerando as diferentes intensidades de treinamento (baixa, moderada e alta intensidade) e duração, para recomendar parâmetros mais precisos da prescrição, quando o objetivo é direcionado para potencializar mudanças positivas da função endotelial nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009 Jun;196(2):193-222.
2. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol*. 1986 Jun;250(6 Pt 2):H1145-9.
3. Dharmashankar K, Welsh A, Wang J, Kizhakekuttu TJ, Ying R, Gutterman DD, Widlansky ME. Nitric oxide synthase-dependent vasodilation of human subcutaneous arterioles correlates with noninvasive measurements of endothelial function. *Am J Hypertens*. 2012 May;25(5):528-34.
4. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJ, Ashton M, Lewis MJ, Goodfellow J. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Dec;101(6):629-35.
5. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II27-33.
6. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, Spiekermann S, Hilfiker-Kleiner D, Templin C, Kotlarz D, Mueller M, Fuchs M, Hornig B, Haller H, Drexler H. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after

- experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1933-9.
7. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR Jr, Saito T, Miura M, Gutterman DD. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circulation*. 2001 Apr 17;103(15):1992-8.
 8. Phillips SA, Hatoum OA, Gutterman DD. The mechanism of flow-induced dilation in human adipose arterioles involves hydrogen peroxide during CAD. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jan;292(1):H93-100.
 9. de Jongh S, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2002 Jul;163(1):193-7.
 10. Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, Palmisano J, Vigalok E, Keaney JF Jr, Vita JA. Acute effects of vasoactive drug treatment on brachial artery reactivity. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 21;40(4):761-5.
 11. Liu Y, Gutterman DD. Vascular control in humans: focus on the coronary microcirculation. *Basic Res Cardiol*. 2009 May;104(3):211-27.
 12. Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, Akishita M, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res*. 2000 May;23(3):233-8.
 13. Gokce N, Vita JA, Bader DS, Sherman DL, Hunter LM, Holbrook M, O'Malley C, Keaney JF Jr, Balady GJ. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery

- disease. *Am J Cardiol.* 2002 Jul 15;90(2):124-7.
14. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension.* 2011 Mar;57(3):363-9.
 15. Celermajer DS¹, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.
 16. Anderson TJ, Phillips SA. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015 Mar-Apr;57(5):497-509.
 17. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):257-65.
 18. Thijssen DH¹, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 Jan;300(1):H2-12.
 19. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, Jones H, Thijssen DH. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: A meta-analysis. *Hypertension.* 2014 Feb;63(2):376-82.

20. Yeboah J, Crouse JR, Bluemke DA, Lima JA, Polak JF, Burke GL, Herrington DM. Endothelial dysfunction is associated with left ventricular mass (assessed using MRI) in an adult population (MESA). *J Hum Hypertens*. 2011 Jan;25(1):25-31.
21. Palmer RMJ, Ferrige AG & Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327:524 - 6.
22. Busse R, Mulsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanisms of nitric oxide release from the endothelium. *Circulation*. 1993; 5: S18 – S25.
23. Moncada S. Physiology effects of nitric oxide. *J Hypertens*. 1994; 2: 35 – 9.
24. Philips AS, Mahmoud AM, Brown MD, Haus JM. Exercise interventions and peripheral arterial function: Implications for cardio-metabolic disease. *Prog Cardiovasc disease*. 2015; 57: 521 – 34.
25. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(3): 1286 – 92.
26. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007; 292(1):C82-97.
27. Linke A, Adams V, Schulze PC, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Möbius-Mikler S, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation*. 2005; 111: 1763

- 70.
28. Brandes RP, Kreuzer J. Vascular NADPH oxidase: molecular mechanisms of activation. *Cardiovasc Res.* 2005; 65: 16 – 27.
 29. Lang CC, Rayos GH, Chomsky DB, Wood AJJ, Wilson JR. Effects of sympathoinhibition on exercise performance in patients with HF. *Circulation.* 96: 238 – 45.
 30. Shoemaker JK; Naylor HL, Hogemen CD, Sinoway LI. Blood flow dynamics in HF. *Circulation.* 1999; 238: 238 – 45.
 31. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GD, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984; 311: 819 – 23.
 32. Esler M, Kaye D. Measurement of sympathetic nervous system activity in heart failure: the role of norpinephrine kinetics. *Heart Fail Rev.* 200; 5: 17 – 25.
 33. Al – Hesayen A, Parker JD. Impaired baroreceptor control of renal sympathetic activity in human chronic heart failure. *Circulation.* 2004; 109: 2862 – 5.
 34. Santos AC, Alves MJ, Rondon MU, Barreto AC, Middlekauff HR, Negrao CE. Sympathetic activation retracts endothelium – mediated muscle vasodilatation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289: H593 – 9.
 35. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation* 2004; 110:1926-32.

36. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005; 26:65-9.
37. Shechter M, Matetzky S, Arad M, Feinberg MS, Freimark D. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure†, *Eur. J. Heart Fail.* 11 (6) (2009) 588–593.
38. Meyer B, Mörtl D, Strecker K, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1011-8.
39. Takishima I, Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Kobayashi T, Fujioka D, Saito Y, Watanabe K, Watanabe Y, Mishina H, Obata JE, Kawabata K, Tamaru S, Kugiyama K. Predictive value of serial assessment of endothelial function in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2012; 26;158(3):417-22
40. Tarro Genta F, Eleuteri E, Temporelli PL, Comazzi F, Tidu M, Bouslenko Z, Bertolin F, Vigorito C, Giannuzzi P, Giallauria F. Flow-mediated dilation normalization predicts outcome in chronic heart failure patients. *J Card Fail.* 2013 Apr;19(4):260-7.
41. Klosinska M, Rudzinski T, Grzelak P, Stefanczyk L, Drozd J, Krzeminska-Pakula M. Endothelium-dependent and -independent vasodilation is more attenuated in ischaemic than in non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(8):765-70.
42. Shah A, Gkaliagkousi E, Ritter JM, Ferro A. Endothelial function and arterial compliance are not impaired in subjects with heart failure of non-ischemic origin. *J Card Fail.* 2010;16(2):114-20.

43. Ciccone MM, Iacoviello M, Puzzovivo A, Scicchitano P, Monitillo F, De Crescenzo F, Caragnano V, Sassara M, Quistelli G, Guida P, Favale S. Clinical correlates of endothelial function in chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2011 Jun;100(6):515-21.
44. Paine NJ, Hinderliter AL, Blumenthal JA, Adams KF Jr, Sueta CA, Chang PP, O'Connor CM, Sherwood A. Reactive hyperemia is associated with adverse clinical outcomes in heart failure. *Am Heart J*. 2016;178:108-14.
45. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, Tjønnå AE, Helgerud J, Slørdahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø, Skjaerpe T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94.
46. Guazzi M, Casali M, Berti F, Rossoni G, Colonna VD, Guazzi MD. Endothelium-mediated modulation of ergoreflex and improvement in exercise ventilation by acute sildenafil in heart failure patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83(2):336-41.
47. Witman MA, Fjeldstad AS, McDaniel J, Ives SJ, Zhao J, Barrett-O'Keefe Z, Nativi JN, Stehlik J, Wray DW, Richardson RS. Vascular function and the role of oxidative stress in heart failure, heart transplant, and beyond. *Hypertension*. 2012; 60(3):659-68.
48. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev* 2003;83:59–115.
49. Ferrari R, Bachetti T, Agnoletti L, Comini L, Curello S. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl G: G41–7.

50. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Francesca Bursi F, Barry A. Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 2007; 115:1982–90.
51. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1119 –26.
52. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res* 1995; 76:980–6.
53. Khan BV, Harrison DG, Olbrych MT, Alexander MW, Medford RM. Nitric oxide regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redoxsensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93:9114–9.
54. Niu XF, Smith CW, Kubes P. Intracellular oxidative stress induced by nitric oxide synthesis inhibition increases endothelial cell adhesion to neutrophils. *Circ Res* 1994; 74:1133–40.
55. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:233–46.
56. Carsten T & Sophie Van Linthout. New Insights in (Inter)Cellular Mechanisms by Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep* 2014 11:436–444.

57. Gao X, Xu X, Belmadani S, Park Y, Tang Z, Feldman AM, et al. TNF-alpha contributes to endothelial dysfunction by upregulating arginase in ischemia/ reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1269–75.
58. Spillmann F, Van Linthout S, Miteva K, Lorenz M, Stangl V, Schultheiss HP, et al. LXR agonism improves TNF-alpha-induced endothelial dysfunction in the absence of its cholesterol-modulating effects. *Atherosclerosis* 2014; 232:1–9.
59. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1778–86.
60. Griending KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86:494–501.
61. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4(1):44–52.
62. 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.
63. Downing J, Balady GJ. The Role of Exercise Training in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011 58 (6): 561-69.
64. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The Impact of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity

- Continuous Training on Vascular Function: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2015 May;45(5):679-92.
65. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical Training Improves Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 1996; 93:210-214.
66. Kobayashi N, Tsuruya Y, Iwasawa T, Ikeda N, Hashimoto S, Yasu T, Ueba H, Kubo N, Fujii M, Kawakami M, Saito M. Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure Improves Endothelial Function predominantly in the Trained Extremities. *Circ J* 2003; 67: 505 –510.
67. Erbs S, Höllriegel R, Linke A, Beck EB, Adams V, Gielen S, Möbius-Winkler S, Sandri M, Kränkel N, Hambrecht R, Schuler G. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail.* 2010 Jul;3(4):486-94.
68. Vuckovic KM, Piano MR, Phillips SA. Effects of exercise interventions on peripheral vascular endothelial vasoreactivity in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Lung Circ.* 2013 May;22(5):328-40.
69. Pearson MJ, Smart NA. Aerobic Training Intensity for Improved Endothelial Function in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2017;2017:1-10.
70. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG, Mathers JC. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Sports Med.* 2015 Feb;45(2):279-96.
71. Haykowsky MJ, Tomczak CR, Scott JM, Paterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985). 2015 Sep 15;119(6):739-44.
72. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 13;62(7):584-92.
73. Haykowsky MJ, Herrington DM, Brubaker PH, et al. Relationship of flow mediated arterial dilation and exercise capacity in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68:161–7.
74. Kitzman DW, Haykowsky MJ. Vascular Dysfunction in Heart failure with Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2016 Jan;22(1):12-6.
75. Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA. High intensity interval training vs. moderate intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *J Appl Physiol* (1985). 2015 Sep 15;119(6):753-8.
76. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European

- Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787–1847.
77. Yu CM, Gorcsan J 3rd, Bleeker GB, Zhang Q, Schalij MJ, Suffoletto MS, Fung JW, et al. Usefulness of tissue Doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 100:1263–1270.
78. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007; 297:2502-14.
79. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49.
80. Akar JG, Al-Chekakie MO, Fugate T, et al. Endothelial dysfunction in heart failure identifies responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2008; 5:1229 –1235.
81. Al-Zadjali MA, Godfrey V, Khan F, Choy A, Doney AS, Wong AK, Petrie JR, et al. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:747–753.
82. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005; 26:65–69.

83. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, Yasskiy A. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 111:310–314.
84. Yufu K, Shinohara T, Ebata Y, Ayabe R, Fukui A, Okada N, Nakagawa M, and Takahashi N. Endothelial Function Predicts New Hospitalization due to Heart Failure Following Cardiac Resynchronization Therapy (PACE 2015; 38:1260–1266).
85. Santini L, Capria A, Molfetta A, Mahfouz K, Panattoni G, Minni V, Sergi D, Forleo GB, AND Romeo F. Endothelial Dysfunction is a Marker of Systemic Response to the Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 19 No. 6 2013
86. Tesselaar E, Schiffer A, Widdershoven J, Broers H, Hendriks E, Luijten K, and Creusen J. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Endothelium-Dependent Vasodilatation in the Cutaneous Microvasculature (PACE 2012; 35:377–384).

ESTUDO II

REATIVIDADE VASCULAR ANORMAL EM REPOUSO E APÓS EXERCÍCIO
DINÂMICO ESTÁ RELACIONADA A MARCADORES PROGNÓSTICOS DO
TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR NA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

**Artigo submetido no periódico *JACC: Heart Failure*
Fator de impacto: 8.2, Qualis CAPES: A1.**

Guilherme P T Arêas, Flávia R Caruso, Luiz Carlos S Carvalho-Jr, Katiany T L
Zangrando, Meliza G Roscani, José C Bonjorno Jr, Claudio R de Oliveira, Renata
Mendes, Shane A Phillips, Audrey Borghi-Silva.

RESUMO

Contextualização: O sistema vascular desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de intolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). No entanto, ainda não é conhecido como o exercício dinâmico máximo afeta agudamente a função vascular na ICFEr. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos agudos do exercício dinâmico máximo na função endotelial vascular e sua relação com os marcadores prognósticos obtidos no teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em pacientes com ICFEr. **Métodos:** Participaram do estudo 20 pacientes com ICFEr (GICFEr, 63±7 anos) e 9 controles (GC, 67±8 anos). Os voluntários foram submetidos ao TECP e a avaliação da dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial antes e imediatamente após TECP. **Resultados:** Em repouso, o percentual de DMF (DMF%) foi menor no GICFEr quando comparado ao GC (4,5±0,6% vs 7,4±3,9%, $p=0,03$) e menor $\dot{V}O_2$ pico quando comparado ao GC (11,5±3 vs 16,5±2 ml/kg/ min, $p=0,006$). Após o exercício, a DMF absoluta (DMFa) e a DMF% diminuíram no GC (DMFa= pré-exercício: 0,38±0,25mm, pós-exercício: 0,06±0,16mm; $p=0,01$; DMF%= pré-exercício: 7,4±3,9%, pós-exercício: 1,6±3%, $p=0,01$). A resposta da DMF mostrou variação significativa no GC, mas não no GICFEr, com diferença entre os grupos (GC: -6,6±7,0%; GICFEr: 1,2±6,1%; $p=0,006$). Em repouso, a DMF% teve fraca correlação com o $\dot{V}O_2$ pico ($r=0,41$, $p=0,02$), potência circulatória ($r=0,46$, $p=0,01$), reserva cardíaca ($r=0,40$, $p=0,03$) e índice cronotrópico ($r=0,38$, $p=0,04$). **Conclusão:** A DMF está deprimida em pacientes com ICFEr. Além disso, a função endotelial reduziu após TECP nos indivíduos controle, contudo sem qualquer alteração no ICFEr. A potência circulatória, reserva cardíaca e índice cronotrópico estão associados à DMF em repouso nestes pacientes. **Palavras-chave:** insuficiência cardíaca, teste de exercício cardiopulmonar, função vascular.

ABSTRACT

Contextualization: The vascular system plays a key role in the development of exercise intolerance in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). However, how maximal dynamic exercise acutely impacts vascular function in HFrEF is not yet known. **Aim:** The purpose of the present study was to examine the acute effects of maximal dynamic exercise on vascular endothelial function and their relationship with prognostic markers in HFrEF patients.

Methods: 20 patients with HFrEF (GHFrEF, 63±7 years) and 9 sex- and age-matched healthy controls (GC, 67±8 years) participated in the study. Volunteers underwent cardiopulmonary exercise testing (CPX) and brachial artery flow-mediated dilation (FMD) was assessed before and immediately after CPX.

Results: At rest, percentage FMD (FMD%) was lower in the GHFrEF when compared to the CG (7.4±3.9% vs 4.5±0.6%. $p=0.03$) and the GHFrEF presented lower $\dot{V}O_2$ peak than the CG (CG: 16.5±2 ml/kg/min, GHFrEF: 11.5±3 ml/kg/min. $p=0.006$). After exercise, absolute FMD (FMDa) and FMD% decreased in the CG (FMDa= pre-exercise: 0.38±0.25mm, post-exercise: 0.06±0.16mm. $p=0.01$; FMD%= pre-exercise: 7.4±3.9%, post-exercise: 1.6±3.2%. $p=0.01$). The Δ FMD response showed significant variation in the CG, but there was no effect of exercise on the response in the GHFrEF (GC: -6.6 ± 7.0%, GHFrEF: 1.2 ± 6.1%. $p=0.006$). At rest, FMD% was weakly correlated with $\dot{V}O_2$ peak ($r=0.41$, $p=0.02$), circulatory power ($r=0.46$, $p=0.01$), cardiac reserve ($r=0.40$, $p=0.03$) and chronotropic index ($r=0.38$, $p=0.04$). **Conclusion:** At rest, FMD is depressed in patients with diagnosed HFrEF when compared to controls. In addition, endothelial function was maintained at depressed levels following CPX. Circulatory power, cardiac reserve and chronotropic behavior are associated with FMD at rest but not after maximal exercise.

Keywords: heart failure, cardiopulmonary exercise testing, vascular function.

INTRODUÇÃO

A disfunção endotelial vascular é uma característica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) (Marti *et al.*, 2012). O dano vascular é uma consequência da atividade inflamatória sistêmica, do aumento do estresse oxidativo (Gielen *et al.*, 2003), hiperatividade do sistema renina-angiotensina (Mehta & Griendling, 2007) e aumento do tônus vascular simpático (Santos *et al.*, 2005). As alterações neuro-humorais e inflamatórias resultam na diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) endotelial (Kojda & Hambrecht, 2005).

Evidências mostram que o comprometimento da função endotelial em pacientes com ICFEr está fortemente relacionado à gravidade dos sintomas (Meyer *et al.*, 2005), do desempenho máximo e submáximo de exercícios (Cicccone *et al.*, 2011) e redução da expectativa de vida (Guazzi *et al.*, 2009). A baixa capacidade de exercício é um fator de risco prognóstico independente para a mortalidade na ICFEr (Arena *et al.*, 2012). No entanto, a relação entre a disfunção vascular e os marcadores de risco prognóstico cardiovascular nesses pacientes ainda não foram completamente elucidadas.

Respostas cronotrópicas alteradas ao exercício (Dobre *et al.*, 2013) e redução da potência circulatória (PC) (Cohen-Solal *et al.*, 2002), que estão intimamente relacionados ao débito cardíaco durante o exercício, são importantes marcadores prognósticos, possivelmente associados à disfunção vascular na ICFEr.

De acordo com estudo prévio, a diminuição da biodisponibilidade do NO leva a uma resposta de dilatação atenuada frente ao aumento do estresse de

cisalhamento, que reduz a capacidade de suprimento de oxigênio (O₂) tecidual, levando ao aumento das demandas metabólicas musculares impostas pelo exercício físico (Poole *et al.*, 2012). Em contraste, outros estudos em indivíduos saudáveis mostraram redução aguda nas respostas de dilatação mediada por fluxo (DMF) após o exercício (Gonzales *et al.*, 2011). No entanto, ainda não está claro se a resposta da DMF é reduzida após um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) sintoma limitado em pacientes com ICfEr.

Assim, o objetivo primário do presente estudo foi analisar o impacto do exercício dinâmico máximo limitado por sintomas na DMF da artéria braquial em pacientes com ICfEr. Hipotetizamos que a DMF estaria deprimida nos pacientes com ICfEr quando comparados aos controles hígidos. Uma hipótese secundária ressalta que a DMF poderia estar associada a importantes marcadores cardiovasculares prognósticos obtidos pelo TECP,

MÉTODOS

Desenho do estudo: Este é um estudo transversal observacional realizado em vinte pacientes acometidos por ICFEr (GICFEr) (63 ± 7 anos) e nove controles hígidos (GC) (67 ± 8 anos).

Participantes: Os sujeitos foram familiarizados com os equipamentos e procedimentos experimentais. Eles foram instruídos a: (i) abster-se do consumo de bebidas cafeinadas ou alcoólicas e quaisquer outros estimulantes; (ii) não realizar atividade física intensa por 24 horas antes do teste; (iii) ter sono adequado na noite anterior ao teste; e (iv) fazer uma refeição leve duas horas antes do teste. Essas recomendações foram dadas a fim de minimizar possíveis influências na resposta fisiológica dos sujeitos ao exercício físico.

Os pacientes foram incluídos quando os seguintes critérios foram atendidos: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE avaliada e laudada pela ecocardiografista) $\leq 45\%$, classe I - III da *New York Heart Association* (NYHA), estar clinicamente estáveis por pelo menos 3 meses antes da inclusão no estudo. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de doença maligna ou mau prognóstico (sobrevida esperada < 6 meses), participação em um programa de reabilitação cardíaca, alterações musculoesqueléticas que impediriam a realização dos testes de exercício, hábito de fumar ou beber álcool (< 14 bebidas/semana), presença de marca-passo implantável e infarto do miocárdio recente. Todos os pacientes foram informados sobre a natureza do estudo e forneceram consentimento para participar. O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos aprovou o estudo (Nº1.384.529 / 2015) e o protocolo foi conduzido de acordo com as diretrizes e

normas regulamentadoras de pesquisas (446/2012).

Dilatação mediada por fluxo: A DMF foi avaliada por ultrassonografia (Sonosite turbo M, Fujifilme, Bothell, WA, EUA) antes e após 15 minutos do exercício. Um manguito foi colocado no antebraço, 5 a 11 centímetros (cm) distalmente à fossa antecubital. As medidas foram realizadas por apenas um avaliador treinado. A artéria braquial foi visualizada no plano longitudinal, 1 a 3 cm proximal ao epicôndilo medial, usando um probe linear de alta frequência (5 a 10 MHz). O diâmetro arterial foi medido pela ultrassonografia modo B durante 60 segundos e a velocidade do fluxo sanguíneo foi medida por imagem de Doppler (**Figura 1**). O diâmetro arterial foi medido antes e depois da insuflação do manguito através de 3 intervalos de 60 segundos cada. O estímulo isquêmico foi administrado por 5 minutos, a uma pressão de 220 mmHg (Areas *et al.*, 2019). A DMF foi calculada como: diâmetro da artéria braquial após a insuflação - diâmetro da artéria braquial antes da insuflação; a porcentagem de DMF (DMF%) foi calculada como: $[(\text{diâmetro da artéria braquial após a insuflação} - \text{diâmetro da artéria braquial antes da insuflação}) / \text{diâmetro da artéria braquial antes da insuflação}] \times 100$. A velocidade do fluxo sanguíneo foi medida imediatamente após a desinsuflação do manguito. (Thijssen *et al.*, 2011) (**Figura 2 e 3**). A análise dos dados foi realizada utilizando o software Brachial Analyzer (Medical Imaging Applications LLC, IA, EUA).

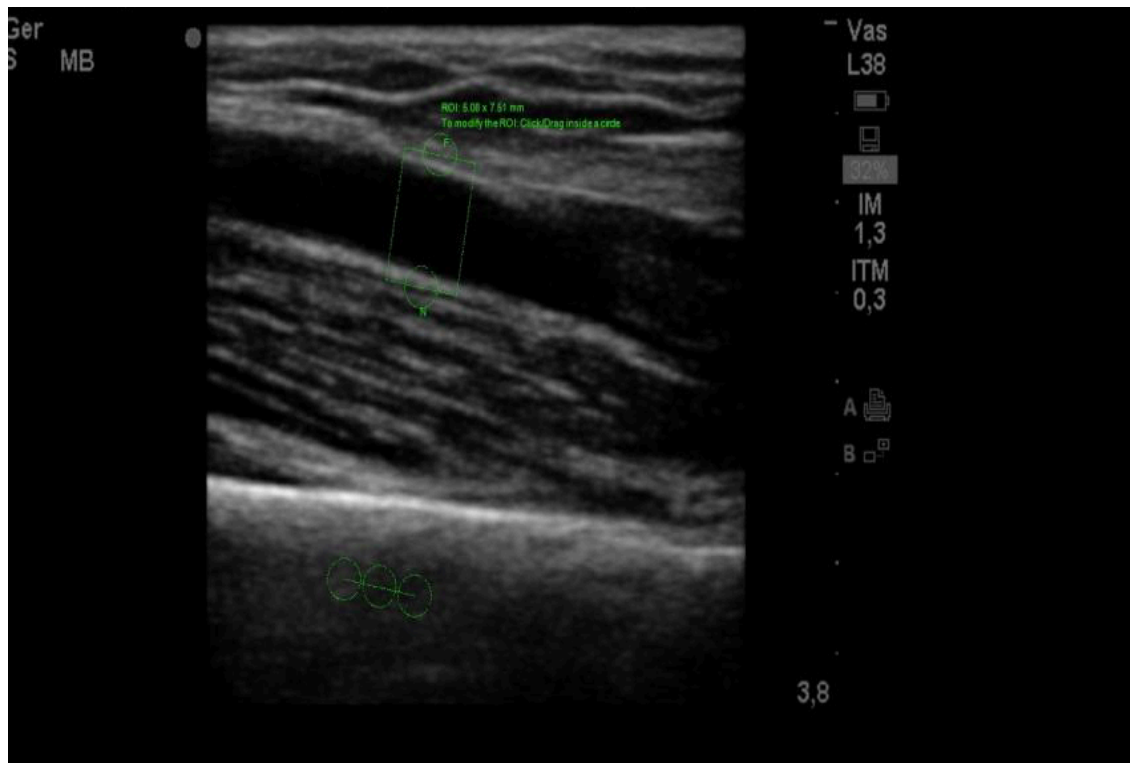


Figura 1. Medida do diâmetro da artéria braquial.

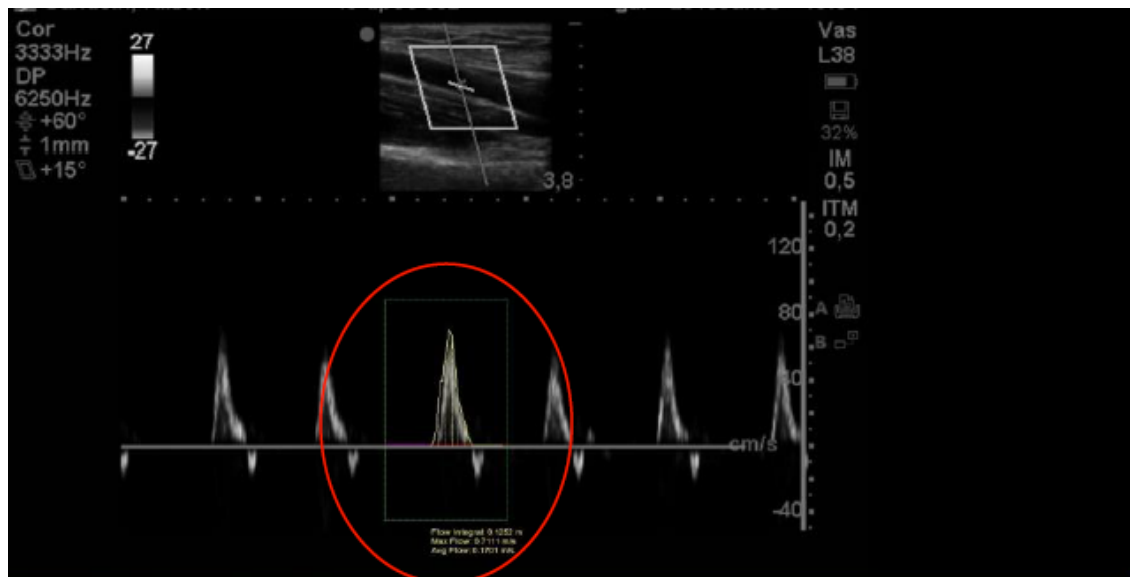


Figura 2. Fluxo da artéria braquial pré-insuflação.

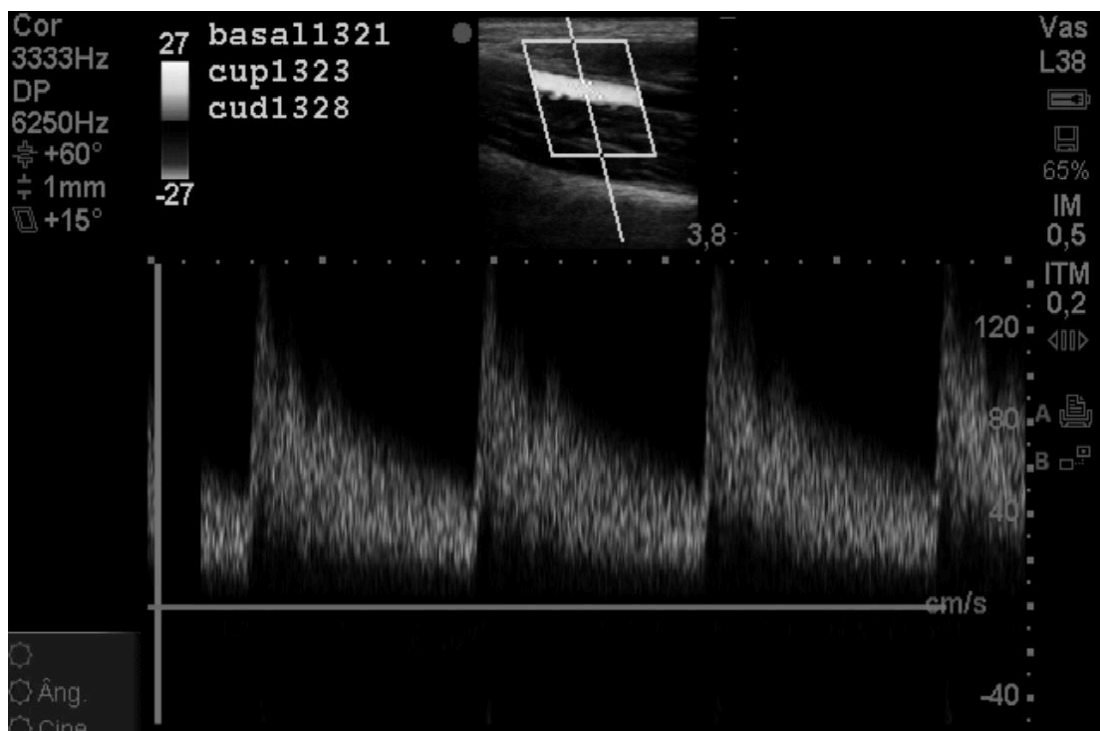


Figura 3. Fluxo da artéria braquial imediatamente após insuflação.

Teste de esforço cardiopulmonar: O TECP foi realizado de acordo com as Diretrizes da *American Heart Association* (Fletcher *et al.*, 2013). O TECP foi realizado num cicloergômetro de frenagem eletromagnética recumbent (Corival, Lode, Groningen, Holanda). A análise de gás foi realizada usando um sistema Oxycon Mobile (Mijnhardt/Jäger, Würzburg, Alemanha). Os indivíduos foram encorajados a atingir a capacidade máxima limitada pelos sintomas, caracterizada pela razão $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ ou RER $\geq 1,1$. No entanto, a fadiga geral ou nos membros inferiores, dispneia, angina, alterações adversas na pressão arterial (Pressão arterial ≥ 240 por 120 mmHg), queixas de desconforto intenso no sistema musculoesquelético ou evidência eletrocardiográfica de isquemia ou arritmias potenciais (bigeminismo, infra e supra desnivelamento do seguimento ST) resultaram no término do teste. Os testes foram supervisionados por um médico e por dois fisioterapeutas. No dia do teste, os medicamentos

programados foram usados como de costume. Um protocolo de rampa foi aplicado, com incrementos de carga de trabalho de 5-10 W/min para os pacientes cardiopatas e incrementos de carga de trabalho maiores que 15 W/min para os controles, e com uma cadência de 60 rpm para ambos os grupos. Além disso, o teste se manteve entre 8–12 min para que a carga não fosse sub ou superestimado. Eletrocardiograma de doze derivações (ECG) foi utilizada continuamente na monitorização durante todo o teste (WinCardio, Micromed, Brasília, Brasil). A pressão arterial sistólica e diastólica foi medida regularmente, durante o exercício (a cada minuto do incremento da carga), durante a recuperação e a escala de Borg CR10 (Borg *et al.*, 1987) foi utilizada para avaliar dispnéia e a fadiga muscular durante o teste nos momentos de repouso, pico e recuperação. As variáveis analisadas incluídas foram: consumo de O₂ ($\dot{V}O_2$, ml/min), consumo de O₂ corrigidas pelo peso ($\dot{V}O_2$, ml/kg/min), $\dot{V}O_2$ previsto (%), CO₂ exalado ($\dot{V}CO_2$, ml/min), ventilação minuto ($\dot{V}E$, l/min), frequência cardíaca pico (FC, bpm), frequência respiratória (FR, rpm), reserva respiratória (%), carga de trabalho (W) e saturação periférica de oxigênio (%). O pulso de O₂ foi calculado como: pico de $\dot{V}O_2$ x FC pico; a inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ foi derivada da seguinte equação: $\dot{V}E = a \dot{V}CO_2 + b$ (Arena *et al.*, 2004); a inclinação do $\dot{V}O_2/W$ foi derivada da seguinte equação: $\dot{V}O_2 = a W + b$. A potência circulatória foi calculada como: pico $\dot{V}O_2$ x pico de pressão arterial sistólica (Cohen-Solal *et al.*, 2002). A reserva cardíaca foi calculada como: $(220 - \text{idade}/\text{pico da FC}) \times 100$. O índice cronotrópico foi calculado como: $(\text{pico da FC} - \text{FC repouso}) / [220 - \text{idade} - \text{FC repouso}] \times 100$. (Brubaker *et al.*, 2011)

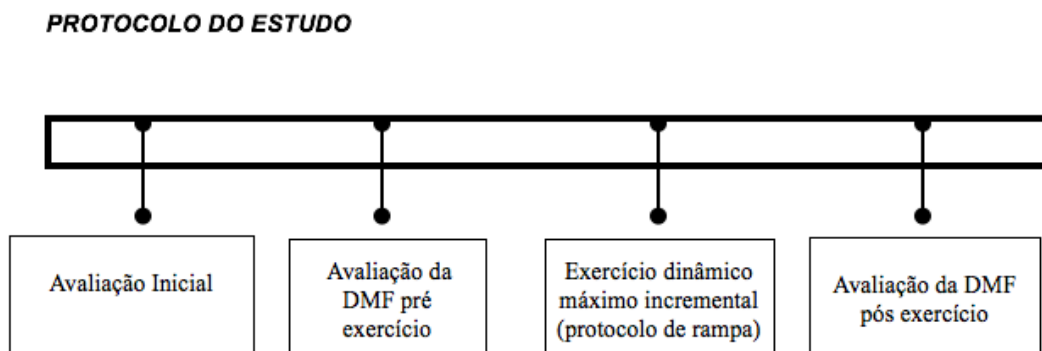


Figura 4. Protocolo do estudo.

Análise estatística: Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão, mediana e quartis. O teste de Kruskal-Wallis foi aplicado para avaliar a distribuição gaussiana. O teste *t* de *Student* não pareado e o teste de Mann – Whitney para os dados não pareados e não paramétricos foram aplicados para analisar as diferenças entre os grupos. *ANOVA two-way (intra – inter) post hoc* de *Bonferroni* foram usadas para analisar a variância dos grupos, tempo e interação. O teste de correlação de *Pearson* foi aplicado e as correlações foram interpretadas como fortes (1,0-0,80), moderadas (0,79-0,50) ou fracas (0,49) (Hinkle *et al.*, 2003). A análise estatística foi realizada utilizando o software *Graphpad Prism 7.0* (GraphPad Software, CA, EUA). A significância estatística foi estabelecida em $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

As características clínicas do grupo GICFEr e do GC estão descritas na **Tabela 1**. Em repouso, a DMFa (GC: $0,4\pm 0,2$ mm, GICFEr: $0,2\pm 0,3$ mm; $p=0,02$) e a DMF% (GC: $7,4\pm 3,9\%$, GHFrEF: $4,5\pm 0,6\%$, $p=0,03$) foram menores no GICFEr quando comparado ao GC, indicando disfunção vascular dos pacientes com ICFEr. Como esperado, os pacientes com ICFEr apresentaram redução da capacidade funcional quando comparados ao GC, conforme indicado pelo menor $\dot{V}O_2$ pico e redução dos parâmetros cardiovasculares e ventilatório (**Tabela 2**).

Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial e impacto do exercício agudo

O exercício máximo induziu a diminuição nas respostas vasodilatadoras no GC, enquanto nenhuma resposta foi observada no GICFEr (**Figura 5**). Além disso, nos controles a DMF diminuiu tanto em valores absolutos (GC= pré-exercício: $0,38\pm 0,25$ mm, pós-exercício: $0,06\pm 0,16$ mm. $p=0,01$; **Figura 5.A**) e como em valores percentuais (GC= pré-exercício: $7,4\pm 3,9\%$, pós-exercício: $1,6\pm 3,2\%$, $p=0,01$; **Figura 5.B**) no GC. No entanto, o exercício máximo não alterou ambos os índices no GICFEr ($p>0,05$). Interessantemente, houve interação significativa entre os fatores tempo *versus* grupo ($p=0,01$. **Figura 5.A e 5.B**).

Tabela 1. Características clínicas do grupo controle e grupo ICFEr.

Variáveis	Controle (n = 9)	ICFEr (n = 20)
Idade (anos)	67±8	63±7
Sexo (masculino/feminino)	7/2	16/4
Massa corporal (kg)	70±16	85±17*
Altura (m)	1,66±1,2	1,63±0,8
IMC (kg/m ²)	26±2,8	30±6,7*
PAS repouso (mmHg)	130±11	128±14
PAD repouso (mmHg)	82±5	80±8
FC repouso (bpm)	72±8	73±9
FE (%)	-	38±4
Classificação de NYHA		
I/II	-	11 (55%)
III	-	9 (45%)
Função Vascular em repouso		
Diâmetro (mm)	4,78±0,03	4,43±0,1
Fluxo de sangue (cm/s)	71±15	76,8±19
Estresse de Cisalhamento (s ⁻¹)	196±79	207±18
DMF (mm)	0,4±0,2	0,2±0,3**
DMF (%)	7,4±3,9	4,5±0,6*
Doença Cardíaca		
Isquêmico	-	15 (75%)
Não Isquêmico	-	5 (25%)
Comorbidade		
Hipertensão	-	2 (10%)
Diabetes Mellitus	-	9 (45%)
Hiperlipidemia	-	6 (30%)
Drogas		
β - bloqueador	-	16 (80%)
Inibidor da ECA	-	9 (45%)
Antagonista do AT1	-	11 (55%)
Diurético	-	16 (80%)
Aspirina	-	13 (65%)
Clopidogrel	-	3 (15%)
Digitálico	-	1 (05%)
Espironolactona	-	6 (30%)
Bloqueador de canal de Ca ²⁺	-	4 (20%)

Dados apresentados como média±DP, e porcentagem. IMC = índice de massa corpórea, PAS = Pressão arterial sistólica, PAD = Pressão arterial diastólica, FC = frequência cardíaca, FE = Fração de ejeção, NYHA = New York Heart Association, DMF = Dilatação mediada pelo fluxo, ECA = Enzima conversora de Angiotensina. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

A **figura 5** ilustra o Δ DMF entre os valores pré e pós-exercício para o GC

e o grupo ICFEr. Comportamento diferente pode ser observado entre os grupos, com diminuição significativa no GC e com pequena variação positiva no GICFEr, sendo tais variações diferentes entre os grupos (GC: -6,67,0%; GICFEr: 1,26,1%, $p=0,006$. **Figura 6**).

Além disso, a DMF pré-exercício apresentou fraca correlação com $\dot{V}O_2$ pico ($r=0,41$, $p=0,02$. **Figura 7.A**), PC ($r=0,46$, $p=0,01$. **Figura 7.B**), reserva cardíaca ($r=0,40$, $p=0,03$. **Figura 7.C**) e índice cronotrópico ($r= 0,38$; $p=0,04$. **Figura 7.D**). Essas correlações não foram encontradas após o TECP em ambos os grupos.

Tabela 2. Variáveis do TECP dos grupos controle e ICFEr.

Variáveis	Controle (n = 09)	ICFEr (n = 20)
Respostas metabólicas		
$\dot{V}O_2$ pico (ml/kg/min)	16,5±2	11,5±3**
$\dot{V}O_2$ pico (ml/min)	1261±268	939±231**
$\dot{V}O_2$ predito (%)	106±25	67±17***
$\dot{V}CO_2$ pico (ml/min)	1511±351	1028±280**
RER	1,2±0,1	1,1±0,1**
Tempo de esforço (min)	11,1±1,4	9,2±2,2
Carga de trabalho (W)	113 ±39	69±30**
Inclinação da $\dot{V}O_2/W$	8±1,8	6±1,5**
Respostas ventilatórias		
$\dot{V}E$ pico (l/min)	54±15	44±14
Fr pico (rpm)	31±11	32±5
Inclinação da $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	33±4	43±14*
Reserva Ventilatória (%)	45±13	45±11
$\dot{V}E/W$ (l/min*W)	0,5±0,1	0,7±0,3*
Respostas hemodinâmicas		
PAS pico (mmHg)	220±18	179±30**
PAD pico (mmHg)	115 ±11	100±15**
FC pico (bpm)	136±16	114±15**
Reserva Cardíaca (%)	64±16	44±19**
Índice Cronotrópico (%)	80±14	53±12***
Pulso de O_2 (ml/kg/bpm)	9,5±2,2	7,8±1,8*
PC (ml/kg/min*mmHg)	3638±579	2066±661***
Sintomas		
Dispneia (0 – 10)	3 [0 – 7]	5 [3 - 10]*
Fadiga (0 – 10)	3 [1 – 5]	5 [4 - 10]**

Dados expressos em Média±DP ou mediana [mínimo – máximo].PAS= Pressão arterial sistólica, PAD= Pressão arterial diastólica DBP= Diastólica, FC= Frequência cardíaca, PC= Potência circulatória. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,0001$.

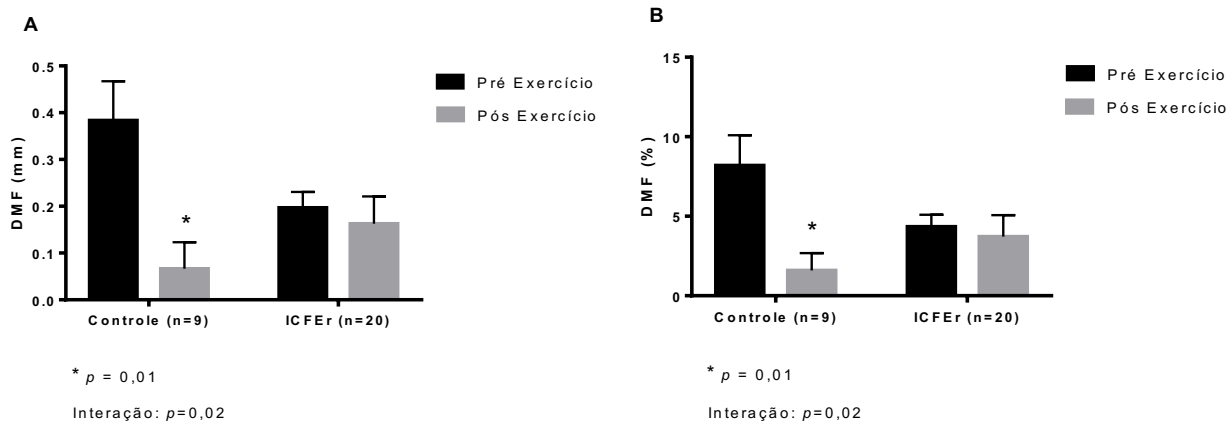


Figure 5. Valores de (A) DMF e (B) DMF (%) pré e após o exercício do grupo controle e do grupo ICFEr. (Dados apresentados em média \pm DPM).

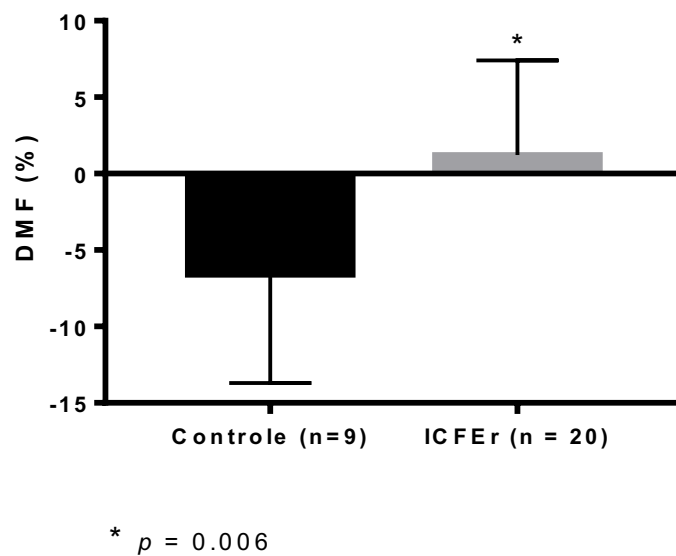


Figure 6. Dados expressos em em média \pm DPM. Valor de Δ DMF (%) antes e após o exercício do grupo controle e do grupo ICFEr.

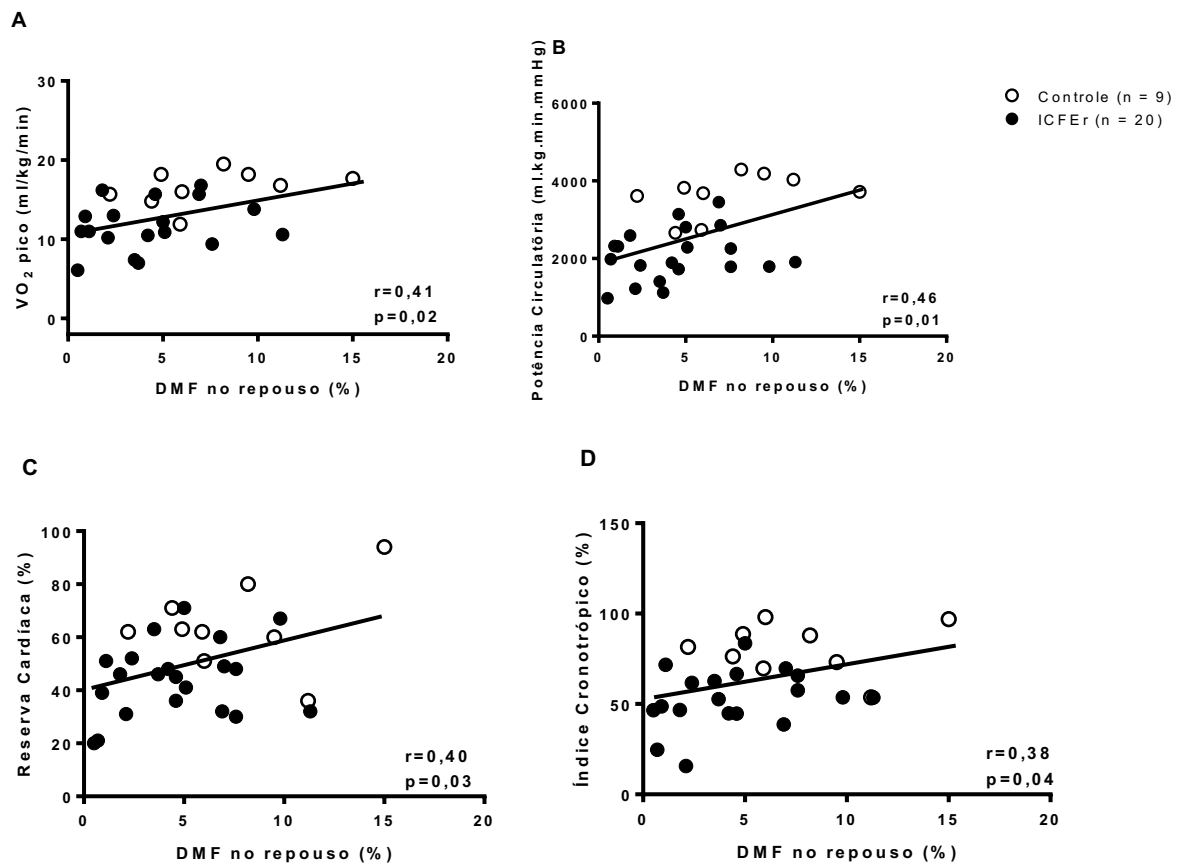


Figure 7. Correlação entre a DMF (%) no repouso e parâmetros do TECP dos pacientes controle e com ICFEr. (A) Correlação entre o VO₂ pico com a DMF, (B) correlação entre a potência circulatória e a DMF, (C) Correlação entre a reserva cardíaca e a DMF e (D) Correlação entre o índice cronotrópico e a DMF.

DISCUSSÃO

A disfunção vascular é uma consequência importante da doença cardíaca crônica. O presente estudo procurou investigar a resposta aguda da DMF após teste de esforço máximo e sua associação com marcadores prognósticos de TECP em pacientes afetados pela ICFeR. A DMF da artéria braquial reflete o comportamento de diferentes leitos vasculares, incluindo as artérias coronárias (Schachinger *et al.*, 2000). No entanto, para nosso conhecimento, nenhum estudo investigou o impacto agudo do exercício dinâmico máximo por meio do TECP, como utilizado no ambiente clínico, na DMF da artéria braquial em pacientes com ICFeR. Os principais achados do presente estudo podem ser resumidos da seguinte forma: 1) em repouso, a DMF foi deprimida em pacientes com ICFeR quando comparados aos controles; 2) Os pacientes controles demonstraram redução da DMF após TECP; 3) A resposta da DMF após TECP em ICFeR foi semelhante ao repouso; e 4) a potência circulatória, a reserva cardíaca e o comportamento cronotrópico estão correlacionados com a DMF em repouso.

FUNÇÃO VASCULAR E EXERCÍCIO DINÂMICO

A redução da capacidade funcional na ICFeR é determinada por vários fatores complexos, como diminuição do débito cardíaco (Hirai *et al.*, 2015), comprometimento autonômico (Manetos *et al.*, 2011), disfunção ventilatória (Guazzi *et al.*, 2016), diminuição do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos, devido à incompetência vascular, inabilidade do músculo

esquelético para utilizar o O₂ (Hirai *et al.*, 2015), e aumento da predominância das fibras musculares glicolíticas (Dalla-Libera *et al.*, 2008). O impacto da disfunção vascular mostrou-se igualmente forte ou mais forte do que o da disfunção cardíaca em todos os tipos de síndromes de ICC, sendo a função vascular um dos principais fatores para influenciar os sintomas e o prognóstico (Nilsson *et al.*, 2008).

Evidência mostra que a diminuição na capacidade funcional está associada a alterações na condutância e na resistência vascular (Poole *et al.*, 2012). Especificamente, a artéria de condutância parece estar correlacionada com a capacidade de exercício na ICFEr (Meyer *et al.*, 2005). Isso pode ser explicado por uma diminuição na biodisponibilidade do NO, induzida por inflamação sistêmica, estresse oxidativo e ativação simpática periférica, o que limita o fornecimento de O₂ durante o exercício e prejudica a capacidade aeróbica (Kojda & Hambrecht, 2005).

No presente estudo, menores valores de DMF foram observados em repouso no GICFEr quando comparado ao GC. Além disso, foi possível observar que a DMF após TECP no GICFEr não foi alterada em comparação com a DMF em repouso, enquanto uma resposta significativa pôde ser observada no GC. Não está claro por que a DMF foi relativamente estável após o TECP na ICFEr. Possivelmente, pode haver uma dessensibilização simpática, redução da biodisponibilidade do NO ou outras alterações no mecanismo de dilatação (Santos *et al.*, 2001; Guazzi *et al.*, 2009; Phillips *et al.*, 2007).

A redução da DMF após exercício agudo foi primeiramente observada por Gonzales *et al.* (2011). Em seu estudo, os autores avaliaram o impacto do exercício isométrico de preensão manual na função vascular de indivíduos

sedentários aparentemente saudáveis e observaram uma diminuição importante na função vascular após o esforço físico. Esses resultados, posteriormente corroborados por outros estudos (Jurva *et al.*, 2006, Robinson *et al.*, 2016), foram atribuídos às repercussões do aumento da pressão induzido pelo estresse. Além disso, Santos *et al.* (2005) demonstraram ativação simpática periférica exagerada em IC moderada e grave, com resposta simpática periférica atenuada durante exercício isométrico de preensão manual. No entanto, embora esses fatores possam ser responsáveis pela disfunção endotelial em repouso em pacientes com ICFeR (Kojda & Hambrecht, 2005), sua falta de resposta vascular ao exercício pode ser atribuída a adaptações na função do SNS na síndrome da insuficiência cardíaca.

Phillips *et al.* (2007) demonstraram que, em pacientes com doença coronariana, a dilatação induzida pelo fluxo dependente do endotélio na microcirculação era mantida por uma superprodução de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). É bem conhecido que o H_2O_2 desempenha um papel importante na modulação da vasodilatação dependente do endotélio quando a biodisponibilidade do NO é reduzida em condições de aumento do estresse oxidativo. (Bretón - Romero & Lamas, 2014). É possível que o H_2O_2 possa facilitar a DMF após o exercício, semelhante aos resultados observados em indivíduos obesos (Robinson & Phillips, 2016). No entanto, não se sabe se grandes vasos sanguíneos, como a artéria braquial, podem utilizar a mesma resposta de H_2O_2 como a observada na microcirculação.

Relação entre função vascular e marcadores prognósticos do TECP

No presente estudo, os resultados mostraram baixa correlação entre os valores de DMF em repouso e alguns dos parâmetros do TECP, incluindo $\dot{V}O_2$ pico, a PC, reserva cardíaca e o índice cronotrópico. Uma correlação positiva foi observada anteriormente entre a função vascular e a capacidade física (Ciccione *et al.*, 2011). No entanto, o presente estudo é o primeiro a demonstrar que também outros fatores, relacionados ao comportamento vascular durante o exercício dinâmico, podem influenciar a capacidade física máxima.

A PC tem uma relação direta com o débito cardíaco no pico do exercício e é calculado como o produto do pico de PAS e do $\dot{V}O_2$ pico (Cohen-Solal *et al.*, 2002). O comprometimento vascular em repouso e a visível falta de dilatação imediatamente após o exercício podem influenciar negativamente a oferta de O_2 durante o exercício em pacientes com ICFEr. É bem sabido que a resistência vascular é prejudicial ao débito cardíaco, pois aumenta a pós-carga ventricular. O maior comprometimento da função vascular em repouso pode indicar a incapacidade do paciente em manter o débito cardíaco durante o exercício dinâmico e, conseqüentemente, maior intolerância ao exercício, conforme indicado pela relação entre o $\dot{V}O_2$ pico e a DMF em repouso.

Outro resultado relevante do presente estudo é a correlação entre a resposta cronotrópica e a DMF. Tanto a reserva cardíaca quanto o índice cronotrópico refletem o comportamento simpato-vagal durante o exercício. Sabe-se que os pacientes acometidos pela ICFEr apresentam atividade simpática sistêmica aumentada e capacidade cronotrópica cardíaca alterada, atribuível principalmente à dessensibilização dos cardiomiócitos, com aumento da

atividade adrenérgica nas formas mais avançadas da doença (Engelhardt, 2015). Independentemente disso, os mecanismos exatos dessa relação ainda não são conhecidos.

Limitações do estudo

Esse estudo possui algumas limitações. O estudo foi realizado em pacientes com um grupo heterogêneo da origem da IC, no entanto a doença de base parece não ter influenciado na resposta da reatividade vascular no estudo atual. Além disso, devido ao quantidade de pacientes, não foi possível verificar a influência do gênero sobre a resposta vascular após exercício, necessitando de futuros estudos para avaliar tais diferenças nas respostas da vasodilatação mediada pelo fluxo.

CONCLUSÃO

A DMF apresenta - se deprimida em repouso em pacientes afetados por ICFEr quando comparados aos controles. Há uma redução significativa na DMF após TECP em sujeitos hígidos. Em contraste, a DMF após o exercício máximo não é reduzida em pacientes com ICFEr. Essa falta de resposta pode ser atribuída à redução da disponibilidade de NO no endotélio vascular e ao aumento da resposta simpática limitada durante e após o exercício na ICFEr. Além disso, a PC, a reserva cardíaca e o comportamento cronotrópico estão associados à DMF em repouso.

REFERÊNCIAS

1. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1455-1469.
2. Katz SD, Krum H, Khan T, Knecht M. Exercise-induced vasodilation in forearm circulation of normal subjects and patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived nitric oxide. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28:585–590.
3. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:861– 868.
4. Berger R, Stanek B, Hülsmann M, et al. Effects of endothelin A receptor blockade on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 103:981– 6.
5. Santos, AC, Alves AJNN, Rondon MUPB, Barretto ACP, Middlekauff HR, Negrão CE. Sympathetic activation restrains endothelium-mediated muscle vasodilatation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005, 289: H593–H599.
6. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Phys Cell Phys*. 2007; 292(1):C82–C97.
7. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to

- exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res*, 2005; 67:187–197.
8. Meyer B, Mörtl D, Strecker K, Hülsmann M, Kulemann V, Neunteufl T, Pacher R, Berger R. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 20;46(6):1011-8.
 9. Ciccone MM, Iacoviello M, Puzzovivo A, Scicchitano P, Monitillo F, De Crescenzo F, Caragnano V, Sassara M, Quistelli G, Guida P, Favale S. Clinical correlates of endothelial function in chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2011; 100(6):515-21.
 10. Guazzi M, Reina G, Gripari P, Tumminello G, Vicenzi M, Arena R. Prognostic value of flow-mediated dilatation following myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2009; 6;132(1):45-50.
 11. Arena R, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, Peberdy MA, Ashley E, West E, Forman DE. The prognostic utility of cardiopulmonary exercise testing stands the test of time in patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012; 32(4):198-202.
 12. Dobre D, Zannad F, Keteyian SJ, Stevens SR, Rossignol P, Kitzman DW, Landzberg J, Howlett J, Kraus WE, Ellis SJ. Association between resting heart rate, chronotropic index, and long-term outcomes patients with heart failure receiving b-blocker therapy: data from the HF-ACTION trial. *Euro Heart J*. 2013; 34, 2271–2280.
 13. 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; 1;302(5):H1050-63.

14. Gonzales JU, Thompson BC, Thistlethwaite JR, Scheuermann BW. Association between exercise hemodynamics and changes in local vascular function following acute exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011;36(1):137-44.
15. Jurva JW, Phillips SA, Syed AQ, Syed AY, Pitt S, Weaver A, Gutterman DD. The effect of exertional hypertension evoked by weight lifting on vascular endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006, 1;48(3):588- 589.
16. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(3):H1286-92.
17. Durand MJ, Dharmashankar K, Bian JT, Das E, Vidovich M, Gutterman DD, Phillips SA. Acute exertion elicits a H₂O₂-dependent vasodilator mechanism in the microvasculature of exercise-trained but not sedentary adults. *Hypertension*. 2015;65(1):140-5.
18. Areas GPT, Mazzucco A, Caruso FR, Jaenisch RB, Cabiddu R, Phillips SA, Arena R, Borghi-Silva A. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implication physical rehabilitation. *Heart failure review*. 2019; 24: 69–80
19. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300:H2 – 12.
20. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J,

- Thompson PD, Williams MA; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 20;128: 873 – 934.
21. Borg G, Hassmén P, Lagerström M. Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. *Eur J Appl Physiol*. 1987; 56:679–685.
 22. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004; 147:354 – 360.
 23. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A noninvasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23(10):806-14.
 24. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences and management. *Circulation* 2011; 123: 1010–1020.
 25. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences*. 5th ed. Boston: Houghton Mifflin; 2003.
 26. Schachinger V, Britten MB, and Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101: 1895–1898,2000.
 27. Hirai DM, Musch TI, Poole DC. Exercise training in chronic heart failure:

- improving skeletal muscle O₂ transport and utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309:H1419–H1439.
28. Manetos C, Dimopoulos S, Tzaniis G, Vakrou S, Tasoulis A, Kapelios C, Agapitou V, Ntalianis A, Terrovitis J, Nanas S. Skeletal muscle microcirculatory abnormalities are associated with exercise intolerance, ventilatory inefficiency, and impaired autonomic control in heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(12):1403-8.
 29. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2016;133:e694–711.
 30. Dalla Libera L, Vescovo G, Volterrani M. Physiological basis for contractile dysfunction in heart failure. *Curr Pharm Des* 2008; 14:2572 – 2581.
 31. Nilsson Jr KR, Duscha BD, Hranitzky PM, Kraus WE. Chronic heart failure and exercise intolerance: The hemodynamic paradox. *Curr Cardiol Rev*. 2008, 4, 92-100.
 32. Robinson AT, Franklin NC, Norkeviciute E, Bian JT, Babana JC, Szczurek MR, Phillips SA. Improved arterial flow-mediated dilation after exertion involves hydrogen peroxide in overweight and obese adults following aerobic exercise training. *J Hypertens*. 2016 Jul;34(7):1309-16.
 33. Robinson AT, Fancher IS, Sudhakar V, Bian JT, Cook MD, Mahmoud AM, Ali MM, Ushio-Fukai M, Brown MD, Fukai T, Phillips SA. Short-term regular aerobic exercise reduces oxidative stress produced by acute in the adipose microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017 May 1;312(5):H896-H906.

34. Phillips SA, Hatoum OA, Gutterman DD. The mechanism of flow-induced dilation in human adipose arterioles involves hydrogen peroxide during CAD. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Jan;292(1):H93-100.
35. Bretón-Romero R, Lamas S. Hydrogen peroxide signaling in vascular endothelial cells. *Redox Biol.* 2014;1; 2:529-34.
36. Engelhardt S. b-Adrenergic Receptors in Heart Failure. *Heart Failure Clin.* 2005;183 – 191.

ESTUDO III

**QUALIDADE MUSCULAR ESTÁ RELACIONADA COM A CAPACIDADE DE
EXERCÍCIO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA ESTÁVEL
COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA**

**Artigo submetido no periódico *European Journal of Physical and
Rehabilitation Medicine***

Fator de impacto: 2.2, Qualis CAPES: A1.

Guilherme P T Arêas, Flávia C R Caruso, Luiz Carlos S Carvalho-Jr, Kathiany T L Zangrando, Livia P Carvalho, Meliza G Roscani, José C Bonjorno Jr, Claudio R de Oliveira, Renata Mendes, Audrey Borghi-Silva.

RESUMO

Introdução: O processo de envelhecimento acarreta em progressiva disfunção muscular que é traduzida em diminuição da força muscular (dinapenia) por meio do índice da qualidade muscular (massa magra apendicular e força muscular relativa). No entanto, não se sabe se a dinapenia pode ser usada para avaliar a qualidade muscular em pacientes com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida (ICFEr). **Objetivo:** Investigar se a gravidade da dinapenia em pacientes com ICFEr afeta a tolerância ao exercício. **Métodos:** O estudo de transversal avaliou 23 pacientes com ICFEr estável. Eles foram divididos em dois grupos: 12 pacientes no grupo dinapenia leve (GDL) e 11 pacientes no grupo dinapenia grave (GDG), de acordo com o valor de corte de força isométrica em relação à massa magra apendicular (por bioimpedância elétrica) de 1,36 kg/kg para homens e 1,35 kg/kg para mulheres. Os pacientes foram submetidos a testes de exercício cardiopulmonar (TECP), através do protocolo de rampa de 5-10 watts/min e cadência de 60 rotações por minuto. **Resultados:** Os pacientes do GDG, comparados aos do GDL, apresentaram menor $\dot{V}O_2$ pico (10 ± 3 vs 13 ± 3 mL/kg/ min; $p=0,03$), maior inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (49 ± 16 vs 37 ± 6 ; $p=0,02$), menor potência circulatória (1857 ± 594 vs 2399 ± 659 mL/kg/min/mmHg, $p<0,05$) e maior relação da ventilação pela carga (relação $\dot{V}E/W$) ($0,9\pm 0,3$ vs $0,6\pm 0,2$ L/min/kg; $p=0,008$). Além disso, uma sub-amostra de pacientes com ventilação oscilatória no exercício (OVE, 36%) apresentou menor qualidade muscular do que aqueles sem OVE (17%) ($0,9\pm 0,3$ vs $1,49\pm 0,4$ kg/kg; $p=0,003$). **Conclusão:** A qualidade muscular esta relacionada a intolerância do exercício em pacientes com ICFEr. Estes achados podem indicar que o índice de qualidade muscular podem ser um poderoso indicador para identificar a intolerância ao exercício e a gravidade da doença nestes pacientes.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, músculo esquelético, capacidade funcional.

ABSTRACT

Background: Advancing age has been shown to lead to progressive muscle dysfunction that is translated decreased muscle strength (dynapenia) through the index of muscle quality (lean appendicular mass and relative muscle strength). However, it is not known whether muscle quality can be used to assess dynapenia in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Objective:** To investigate whether the severity of dynapenia in patients with HFrEF affects exercise intolerance. **Methods:** The cross-sectional design study assessed 23 patients with stable HFrEF. They were divided into two groups: 12 patients in the mild dynapenia group (MDG) and 11 patients in the severe dynapenia group (SDG) according to a cutoff value of handgrip isometric strength relative to appendicular lean mass (electrical bioimpedance) of 1.36 kg/kg for men and 1.35 kg/kg for women. Patients underwent a cardiopulmonary exercise tests, being ramp workload protocol was designed with 5–10 watts/min and 60 rotations per minute. **Results:** Patients in the SDG, compared to those in the MDG, had lower peak $\dot{V}O_2$ (MDG: 13 ± 3 mL/kg/min; SDG: 10 ± 3 mL/kg/min; $p=0.03$), higher $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope (MDG: 37 ± 6 ; SDG: 49 ± 16 ; $p=0.02$), lower circulatory power (MDG: 2399 ± 659 mL/kg/min/mmHg, SDG: 1857 ± 594 mL/kg/min/mmHg, $p<0.05$), and higher ventilation per load ($\dot{V}E/W$ rate) (MDG: 0.6 ± 0.2 L/min/kg; SDG: 0.9 ± 0.3 L/min/kg; $p=0.008$). In addition, a subsample of patients with exercise oscillatory ventilation (EOV, 36%) showed lower muscle quality (0.9 ± 0.3 kg/kg) than those without EOV (17%) (1.49 ± 0.4 kg/kg) ($p=0.003$). **Conclusion:** Muscle quality is related to exercise intolerance in patients with ICFEr. These findings could indicate that muscle quality index is a powerful indicator to identify exercise intolerance and disease severity in these patients. **Key-words:** heart failure, skeletal muscle, functional capacity.

INTRODUÇÃO

A disfunção muscular esquelética é um marco em pacientes com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida (ICF_{Er}) e está intimamente ligada à intolerância ao exercício (Okita, 2012). Estudos demonstraram que a disfunção muscular esquelética, mais do que uma função cardíaca diminuída, é um dos mais importantes preditores da limitação da capacidade de exercício (Middlekauff, 2010). Importante ressaltar que a reabilitação cardíaca desempenha um papel fundamental na melhora da tolerância ao exercício, mesmo naqueles pacientes mais gravemente afetados pela função cardíaca, devido às repercussões de melhorias na função periférica (Palmer *et al.*, 2018).

Sabe-se que a perda de massa muscular ocorre naturalmente com o avanço da idade e é um fenômeno conhecido como sarcopenia (Hairi *et al.*, 2010). Esse fenômeno está intimamente relacionado à condição similar de perda de massa magra em pacientes com ICF_{Er}, que causa intolerância ao exercício em pacientes não cardiológicos (Evans, 1997). No entanto, recentemente, Clarck & Manini (2008) propuseram dividir a perda da massa magra (sarcopenia) da perda da força e potência musculares (dinapenia) para avaliação no impacto na capacidade física. Um estudo prévio tem relatado que a dinapenia é mais importante do que somente o declínio da massa magra (Clarck & Manini, 2010).

Studenski *et al.*, (2014) descreveram como ponto de corte para a dinapenia a força isométrica dos membros, no entanto essa medida pode classificar de forma errônea a disfunção muscular, sendo a força em relação a massa magra apendicular (qualidade muscular) um dos parâmetros mais

acurados pois leva em consideração o peso total ou a massa magra dos indivíduos adultos e idosos (Clarck & Manini, 2010, Tieland et al., 2018). As características clínicas comuns evidenciadas na qualidade muscular são a força prejudicada, o controle neuromuscular alterado e recrutamento de unidades motoras (Clarck & Manini, 2008, e Clarck & Manini, 2010; Pion et al., 2017), a arquitetura muscular alterada (Barbat-Artigas et al., 2013) e infiltração de gordura muscular (Bouchard et al., 2011).

Na ICFEr, estudos mostraram que a perda de massa muscular pode ser causada por uma variedade de mecanismos subjacentes a síndrome cardíaca, como distúrbios metabólicos (Nagai et al., 2004), atividade inflamatória (Picano et al., 2010), isquemia muscular (Clarck et al., 1996) e estresse oxidativo (Tsuitsui et al., 2011). Alterações do músculo esquelético na insuficiência cardíaca crônica (IC) parecem estar relacionadas a alterações na distribuição de fibras musculares, com redução das fibras oxidativas ou do tipo I e aumento de fibras glicolíticas ou do tipo II (Frassen et al., 2002; Dalla-Libera et al., 2008), alteração na atividade intramuscular de Ca^{2+} (Combes et al., 2002) e disfunção endotelial associada com rarefação do sistema microvascular muscular (Duscha et al., 2008; Poole et al., 2012; Areas et al., 2018).

Essas alterações são geralmente acompanhadas de atrofia muscular e, em última análise, por caquexia cardíaca, que é a consequência mais drástica resultante da perda significativa de peso corporal, tecido magro e gorduroso. Em conjunto, esses fatores resultam em maior intolerância ao exercício e ao aumento do risco de morte (Springer et al., 2017).

No entanto, a condição da qualidade muscular pode estar envolvida na perda da capacidade muscular na síndrome cardíaca e pode influenciar ainda

mais as limitações físicas e a gravidade da ICFeR, antes do aparecimento de distúrbios mais graves como a caquexia. Alguns estudos mostram que a dinapenia se relaciona diretamente a disfunção diafragmática em pacientes hospitalizados com IC (Miyagi *et al.*, 2018; Kinugasa *et al.*, 2018). Apesar de condições piores do diafragma estarem associadas a capacidade dinapênica e a menor capacidade durante o teste de caminhada de 6 minutos nesses pacientes, entretanto, não há estudos que avaliem os indicadores de qualidade muscular na ICFeR estável sobre a intolerância ao exercício e importantes variáveis prognósticas do teste cardiopulmonar (TECP). Hipotetizamos que o uso da qualidade muscular tem influência direta na capacidade funcional dos pacientes com ICFeR. O objetivo do estudo foi investigar se a gravidade da dinapenia em pacientes com ICFeR afeta a tolerância ao exercício.

MÉTODOS

Desenho do estudo e Participantes: Este é um estudo transversal observacional a qual avaliou 65 pacientes com ICFEr sob tratamento em serviço público de saúde da cidade de São Carlos/São Paulo. Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade ≥ 50 anos ou mais e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 45\%$ avaliado e laudado por uma ecocardiografista. Os critérios de exclusão foram; diagnóstico de doença maligna ou prognóstico reservado (sobrevida estimada <6 meses); participação em programa de reabilitação cardíaca; alterações musculoesqueléticas que impedissem a realização de testes ergométricos, fumantes e alcoolistas (<14 bebidas/semana), presença de marcapasso implantável e infarto do miocárdio recente. Os pacientes foram informados sobre a natureza do estudo e forneceram consentimento assinado antes do início do mesmo. O estudo (Nº 1.384.529/2015) e protocolo foi conduzido de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas (446/2012).

Avaliação clínica: Todos os pacientes foram avaliados previamente por um cardiologista. Antes do início do estudo, os pacientes receberam avaliação ecocardiográfica e avaliação clínica onde foram coletadas informações sobre história de medicamentos e classificação da capacidade funcional de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA) para caracterização dos pacientes. Além disso, o índice de estado de atividade de Duke (DASI), traduzido para o português, foi utilizado para auxiliar avaliação da capacidade física (Coutinho - Myrrha *et al.*, 2014).

Composição corporal: O peso corporal e a estatura foram mensurados com uma balança analógica (Welmy 104 - A, Santa Bárbara do Oeste, SP, Brasil). A composição corporal (gordura e massa magra) foi estimada usando uma bioimpedância elétrica (BIA) (Tanita Corp., Tóquio, Japão) após um jejum noturno completo de 12 horas. As medidas de BIA de corpo inteiro foram adquiridas com os participantes em pé, descalços na balança, braços estendidos em uma posição de 90° e segurando o dispositivo portátil. O índice de músculo esquelético foi calculado a partir da relação entre as medidas obtidas: massa magra apendicular (kg) dividida pela altura ao quadrado (m²). Valores normais foram previamente definidos como > 7,40 kg/m² para homens e > 5,14 kg/m² para mulheres (Jassenet *et al.*, 2000).

Teste de força de preensão manual e definição de qualidade muscular: Para avaliar a força de preensão manual, utilizou-se um dinamômetro manual digital (Bissell Healthcare Co., Grand Rapids, Michigan, EUA). Os voluntários permaneceram em pé, com o cotovelo da mão dominante flexionado a 90°. Os voluntários foram solicitados a realizar uma força máxima de preensão por cinco segundos, sendo realizada três mensurações, com um descanso de um minuto entre as manobras, evitando a manobra de Valsalva durante o teste. O valor médio das medidas após três repetições foi considerado como força máxima de preensão manual (Barbat – Artigas *et al.*, 2013)

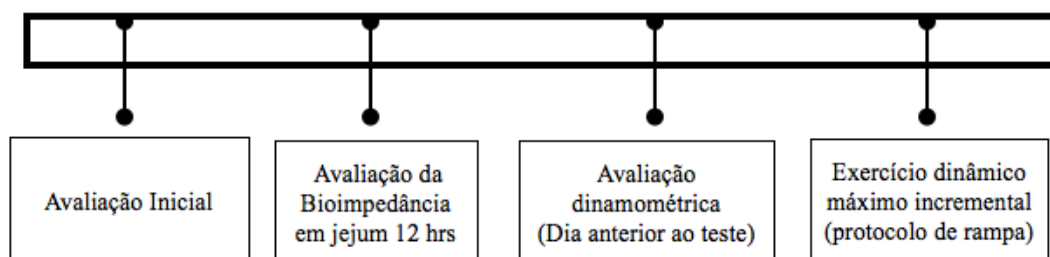
A análise da qualidade muscular foi calculada a partir da razão entre a força muscular isométrica (kg) pela massa muscular apendicular (kg) (FM/MM). Os grupos foram divididos em dois, de acordo com a qualidade muscular: Grupo dinapenia leve (GDL) >1,36 kg/kg ou (1,35 kg/kg para o sexo feminino),

compreendendo pacientes com qualidade muscular normal e dinapenia tipo I e Grupo dinapenia grave (GDG) $\leq 1,36$ kg/kg ou (1,35 kg/kg para o sexo feminino), compreendendo pacientes com dinapenia tipo II (barbat – Artigas *et al.*, 2012).

Teste de Exercício Cardiopulmonar: Os TECPs foram realizados de acordo com as diretrizes do *American College of Cardiology* e *American Heart Association* (Fletcher *et al.*, 2013). Durante o TECP, os pacientes foram encorajados a se exercitarem até a capacidade máxima limitada por sintomas, com razão $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ ou RER $\geq 1,1$. Além disso, os testes foram interrompidos devido a fadiga geral/membro inferior ou dispneia, angina, alterações adversas na pressão arterial, queixas musculoesqueléticas ou evidência eletrocardiográfica de isquemia ou arritmia maligna (bigeminismo, infra e supra desnivelamento do segmento ST). Os testes foram supervisionados por um médico e dois fisioterapeutas treinados e os pacientes foram solicitados a tomar seus medicamentos como de costume no dia do teste. Todos os testes de exercício foram realizados em um cicloergômetro de frenagem eletromagnética recumbente (Corival, Lode, Groningen, Holanda) e a análise de gases respiratórios foi realizada através do equipamento Oxycon Mobile (Mijnhardt/Jäger, Würzburg, Alemanha). Um protocolo de rampa foi utilizado com protocolos que variavam de 5-10 watts/min e cadência de 60 rotações por minuto. Além disso, o teste se manteve entre 8–12 min para que a carga não fosse sub ou superestimado. A atividade elétrica do coração foi realizada por um eletrocardiograma de doze derivações (ECG) continuamente durante todo o teste (WinCardio, Micromed, Brasília, Brasil); a pressão arterial (PA) foi registrada a cada minuto durante o exercício e regularmente durante a

recuperação e a escala de Borg modificada (Borg et al., 1987) foi utilizada para avaliar dispnéia e a fadiga muscular durante o teste nos momentos de repouso, pico e recuperação. As variáveis registradas para análise foram: consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$, mL/kg/min), CO_2 exalado ($\dot{V}CO_2$, mL/min), ventilação por minuto ($\dot{V}E$, L/min), frequência cardíaca pico (FC, bpm), expiração final pressão parcial de oxigênio ($PeTO_2$, mmHg) e dióxido de carbono ($PeTCO_2$, mmHg), frequência respiratória (Fr, rpm), reserva de respiração e carga de trabalho (Watts).

Para calcular o pulso de O_2 , utilizamos o $\dot{V}O_2$ pico dividido pela FC pico. Para calcular a inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, usamos a fórmula $\dot{V}E = a \dot{V}CO_2 + b = \text{declive}$ (Arena et al., 2004). Para calcular a inclinação de eficiência de consumo de oxigênio (OUES), foi utilizada a fórmula $\dot{V}O_2 = a \log \dot{V}E + b = \text{declive}$ (Baba et al., 2000). A potência circulatória (PC) foi relatada como o produto do $\dot{V}O_2$ pico e do pico da PAS sistólica (PAS) (Cohen-Solal et al., 2003), a potência ventilatória (PV) foi calculada como pico da PAS dividido pela inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (Forman et al., 2012). Além disso, foram obtidas a saturação periférica de oxigênio no sangue (SpO_2), o tempo de redução de 50% de $\dot{V}O_2$ durante um momento de recuperação ($T_{1/2}$) e a reserva cronotrópica calculada como $(\text{pico de FC} - \text{FC em repouso}) / [220 - \text{idade}] \times 100$ (Brubaker et al., 2011). A oscilação ventilatória ao exercício (OVE) foi definida como um padrão oscilatório de repouso e que persistiu por $\geq 60\%$ do TECP a uma amplitude $\geq 15\%$ do valor médio de repouso (Corrà et al., 2002).

PROTOCOLO DO ESTUDO**Figura 1. Protocolo do estudo.**

Análise estatística: Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão e mediana e quartis. O teste de *Kruskal-Wallis* foi aplicado para avaliar a distribuição gaussiana. O teste *t* de *Student* não pareado e o teste de *Mann – Whitney* para os dados não pareados e não paramétricos foram aplicados para analisar as diferenças entre os grupos. Para os dados categóricos foi utilizado o teste de X^2 . Teste de ANOVA *two-way* (intra – inter) *post hoc* de *Bonferroni* foram usadas para analisar a variância dos grupos, tempo e interação entre eles. A análise estatística foi realizada utilizando o *software Graphpad Prism 7.0* (*GraphPad Software, CA, EUA*). A significância estatística foi estabelecida em $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Após o rastreamento inicial com 96 pacientes foram contatados 65 pacientes, e 23 foram selecionados para participar do estudo e completaram toda as avaliações (**Figura 2**). Os dados basais de todos os pacientes com ICFEr são mostrados na **tabela 1**. Inicialmente, a dinapenia tipo I foi separada da dinapenia tipo II por um valor de corte de 1,36 kg/kg (1,35 kg/kg para mulheres). Como resultado, 12 pacientes foram alocados para o GDL e 11 pacientes para o GDG.

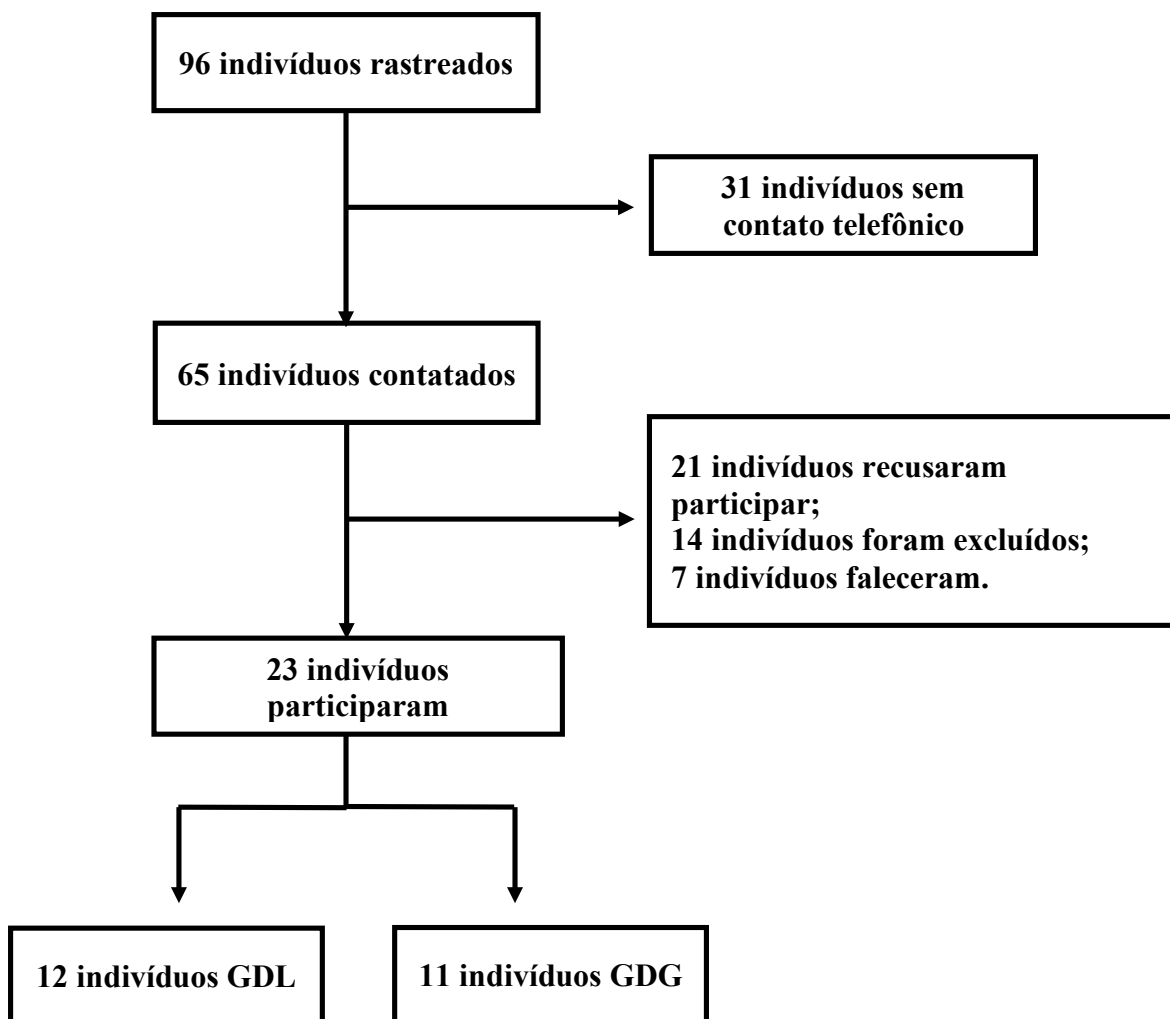


Figura 2. Fluxograma da seleção e participação dos pacientes.

Caracterização da qualidade muscular nos pacientes com ICFEr

A caracterização dos pacientes após a dicotomização está apresentada na **tabela 1**. Na comparação dos grupos, observamos que os pacientes do GDG eram mais obesos em comparação GDL (GDL: 28 ± 4 kg/m²; GDG: 35 ± 7 kg/m²; $p=0,01$), com maior índice de massa magra (GDL: $7,9 \pm 0,8$ kg/m²; GDG: $9,1 \pm 0,9$ kg/m²; $p=0,03$), e sem nenhum paciente com sarcopenia. Maior diferença nos valores de qualidade muscular foi observado no GDG (GDL: $1,7 \pm 0,2$ kg/kg; GDG: $1,0 \pm 0,3$ kg/kg; $p < 0,0001$). Além disso, os pacientes do GDG foram mais sintomáticos, com 73% classificados como NYHA III, comparado a 25% no GDL ($p=0,02$).

Em relação à fração de ejeção (FE), os pacientes do GDG apresentaram valores inferiores aos do GDL (GDL: $41 \pm 4\%$; GDG: $36 \pm 6\%$; $p=0,03$), embora todos tivessem disfunção moderada pelo ecocardiograma (45% para $> 30\%$). No entanto, não houve correlação entre a qualidade muscular e FE ($r=0,16$, $p=0,4$. **Figura 2.A**). Além disso, não foram encontradas outras diferenças entre os grupos na anatomia cardíaca e nas avaliações funcionais pelo ecocardiograma.

Tabela 1. Características clínicas do grupo dinapenia leve e do grupo dinapenia grave.

	Pacientes (n= 23)	GDL (n= 12)	GDG (n= 11)
Características Físicas			
Idade (anos)	60 ± 9	61 ± 10	60 ± 9
Sexo (masculino)	17 (74%)	10 (77%)	8 (72%)
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	30 ± 6	28 ± 4	34 ± 7***
Eutrófico	5 (22%)	4 (33%)	1 (9%)**
Sobrepeso/Obeso tipo I	14 (26%)	8 (67%)	6 (55%)**
Obeso tipo II/III	4 (34%)	0 (0%)	4 (36%)**
Gordura corporal (%)	34 ± 10	31 ± 11	36 ± 10
Índice de massa esquelética (kg/m ²)	8,4 ± 1	7,9 ± 0,8	9,1 ± 0,9*
Força isométrica de mão (kg)	32 ± 7	34 ± 6	29 ± 9
FM/MM (kg/kg)	1,3 ± 0,4	1,7 ± 0,2	1,0 ± 0,3 [#]
Classificação NYHA			
I/II	12 (52%)	09 (75%)	03 (27%)**
III	11 (48%)	03 (25%)	08 (73%)**
Tempo de diagnóstico (anos)	7 ± 7	7 ± 8	6,5 ± 5
DASI	32 ± 513	36 ± 11	30 ± 12
Função Respiratória			
Fr (rpm)	17 ± 6	19 ± 6	15 ± 3
CVF (%)	88 ± 16	89 ± 21	95 ± 17
VEF ₁ (%)	92 ± 19	87 ± 20	90 ± 11
CVF/VEF ₁	76 ± 5	77 ± 6	75 ± 6
Função Hemodinâmica			
PAS (mmHg)	122 ± 12	119 ± 13	125 ± 11
PAD (mmHg)	79 ± 13	72 ± 3	82 ± 3
FC (bpm)	73 ± 9	73 ± 10	74 ± 9
Ecocardiografia			
Fração de ejeção (%)	38 ± 6	41 ± 4	36 ± 6*
Fração de encurtamento do VE	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,04	0,2 ± 0,5
Índice da massa do VE (g/m ²)	177 ± 36	167 ± 40	192 ± 54
Espessura da parede posterior do VE	10 ± 1,6	10 ± 2,2	11 ± 1,7
Espessura relativo da parede do VE	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1
Espessura do septo (mm)	10 ± 2	10 ± 2	12 ± 2
Dimensão diastólica (mm)	58 ± 6	58 ± 7	59 ± 12
Dimensão sistólica (mm)	47 ± 5	45 ± 7	49 ± 6
Média-íntima da carótida (mm)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,3
Comorbidades			
Hipertensão	11 (47%)	4 (17%)	7(30%)
Diabetes Mellitus	6 (26%)	3 (13%)	3 (13%)
Dislipidemia	6 (26%)	2 (9%)	4 (17%)
Etiologia			
Doença isquêmica	17 (74%)	10 (83%)	7 (63%)
Doença não isquêmica	6 (38%)	2 (8%)	4 (17%)

Drogas

β - bloqueador	18 (78%)	10 (8%)	8 (17%)
Inibidor da ECA	9 (34%)	5 (8%)	4 (17%)
Antagonismo AT1	14 (61%)	6 (8%)	8 (17%)
Diurético	17 (78%)	6 (8%)	11 (17%)**
Aspirina	15 (65%)	8 (8%)	7 (17%)
Clopidogrel	3 (13%)	0 (8%)	3 (17%)
Digitálico	1 (3%)	0 (8%)	1 (17%)
Espironolactona	8 (17%)	4 (8%)	4 (17%)
Bloqueador do canal de Ca ²⁺	3 (35%)	1 (8%)	2 (17%)

FM/MM: Força muscular por massa magra; NYHA: New York Heart Association; DASI: questionário de Duke; CVF: Capacidade Vital forçada, VEF₁: Volume forçado no primeiro segundo, ECA: Enzima conversora de Angiotensina, VE: Ventrículo esquerdo. * $p=0,03$; ** $p=0,02$; *** $p=0,01$; # $p<0,0001$.

Impacto da qualidade muscular na intolerância ao exercício em pacientes com ICFEr

Os dados obtidos no TECP estão demonstrados na **tabela 2**. Os pacientes do GDG apresentaram menores valores de $\dot{V}O_2$ pico, em contraste ao GDL (GDL: 13 ± 3 mL/kg/min; GDG: 10 ± 3 mL/kg/min; $p=0,03$), e maior valor da inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (GDL: 37 ± 6 ; GDG 49 ± 16 ; $p=0,02$), mostrando maior severidade no GDG.

Além disso, quando correlacionou o valor do $\dot{V}O_2$ pico com a qualidade muscular, observou-se correlação positiva moderada entre as duas variáveis ($r=0,69$; $p=0,0003$. **Figura 3.B**), sendo que, a menor capacidade física entre os grupos não foi justificada pelos valores da FE com o $\dot{V}O_2$ pico ($r=0,14$; $p=0,5$; **dados não mostrados**).

Tabela 2. Variáveis do TECP do grupo dinapenia leve e do grupo dinapenia grave.

Variáveis TECP	Pacientes (n= 23)	GDL (n= 12)	GDG (n= 11)
Respostas Metabólicas			
$\dot{V}O_2$ pico (ml/kg/min)	12 ± 3	13 ± 3	10 ± 3**
$\dot{V}CO_2$ pico (ml/min)	1057 ± 326	1083 ± 349	1028 ± 314
RER	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Tempo de esforço (s)	592 ± 136	595 ± 130	588 ± 150
Carga de trabalho (watts)	72 ± 31	81 ± 26	63 ± 35
T ½ $\dot{V}O_2$ (s)	143 ± 49	137 ± 65	150 ± 24
$\dot{V}O_2$ no Limiar (ml/kg/min)	9,2 ± 2,2	9,8 ± 2	8,7 ± 2
Carga de trabalho no Limiar (watts)	50 ± 24	57 ± 22	43 ± 26
$\Delta \dot{V}O_2/\Delta W$ (ml/kg/min/watts)	6,3 ± 4	6,0 ± 1	7,0 ± 1
Inclinação do $\dot{V}O_2/W$	6,0 ± 2	6,0 ± 1	5,8 ± 2
Respostas Ventilatórias			
PeTCO ₂ Pico (mmHg)	33 ± 5	35 ± 4	31 ± 5
PeTO ₂ Pico (mmHg)	103 ± 4,5	102 ± 4	105 ± 4
SatO ₂ Pico (%)	94 ± 4	95 ± 3	94 ± 5
$\dot{V}E$ Pico (l/min)	46 ± 15	45 ± 14	47 ± 17
Fr Pico (rpm)	32 ± 6	32 ± 7	34 ± 6
Inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	42 ± 13	37 ± 6	49 ± 16***
Reserva Ventilatória (%)	44 ± 12	46 ± 15	43 ± 10
OUES	1195 ± 464	1302 ± 386	1077 ± 530
PV (mmHg)	4,6 ± 1,4	5,1 ± 1,4	4,0 ± 1,4
Oscilação ventilatória ao exercício	30%	17%	36%
Respostas Cardiovasculares			
PAS pico (mmHg)	181 ± 30	183 ± 30	179 ± 32
PAD Pico (mmHg)	98 ± 14	98 ± 15	100 ± 14
FR Pico (bpm)	115 ± 14	116 ± 17	116 ± 13
Reserva Cronotrópica (%)	54 ± 16	54 ± 22	55 ± 9
Pulso de O ₂ (ml/kg/min/bpm)	8,5 ± 2,5	8,7 ± 2,8	8,2 ± 2,2
PC (ml/kg/min/mmHg)	2140 ± 674	2399 ± 659	1857 ± 594*
Dados Clínicos			
$\dot{V}E/W$ pico (l/min*watts)	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,9 ± 0,3 [#]
Dispneia (0 – 10)	5 [2 – 10]	5 [3 – 7]	7 [2 – 10]
Fadiga (0 – 10)	6 [3 – 10]	5 [3 – 8]	7 [4 – 10]

QR= quociente respiratório, PeTO₂= Pressão expirada de O₂, PeTCO₂= Pressão expirada de CO₂, OUES= Inclinação da eficiência da captação de O₂, PV= Potência Ventilatória, PAS= Pressão arterial sistólica, PAD= Pressão arterial diastólica, FC= Frequência cardíaca, PC= Potência circulatória. * p<0,05; ** p=0,03; *** p=0,02; # p=0,008.

Não houve diferença na carga de trabalho entre os grupos durante o teste

(GDL: 81±26 watts; GDG: 63±35 watts; p=0,25), mesmo com fraca correlação

entre carga de trabalho e qualidade muscular (r=0,48, p=0,01. **Figura 2.C**).

Quando avaliamos a relação do $\dot{V}E/W$ pico, capaz de observar a atividade ventilatória pico necessária para manter a carga máxima, foram observados valores mais altos nos pacientes do GDG em comparação com aqueles no GDL (GDL: $0,6 \pm 0,2$ L/min/kg; GDG: $0,9 \pm 0,3$ L/min/kg; $p=0,008$), e com correlação negativa moderada entre as duas variáveis ($r=-0,55$, $p=0,005$. **Figura 3.D**).

Além disso, pudemos verificar uma diferença na PC com valores mais baixos nos pacientes do GDG em comparação àqueles do GDL (GDL: 2399 ± 659 mL/kg/min/mmHg; GDG: 1857 ± 594 mL/kg/min/mmHg, $p<0,05$), e com fraca correlação entre as duas variáveis ($r=0,47$; $p=0,002$. **Figura 3.E**).

No contexto da capacidade funcional pelo questionário Duke, observamos correlação positiva moderada entre o valor da escala de Duke e a qualidade muscular ($r=0,50$; $p=0,01$. **Figura 3.F**), embora não tenha havido diferença entre as médias em ambos os grupos (GDL: 36 ± 11 ; GDG: 30 ± 12 ; $p=0,22$).

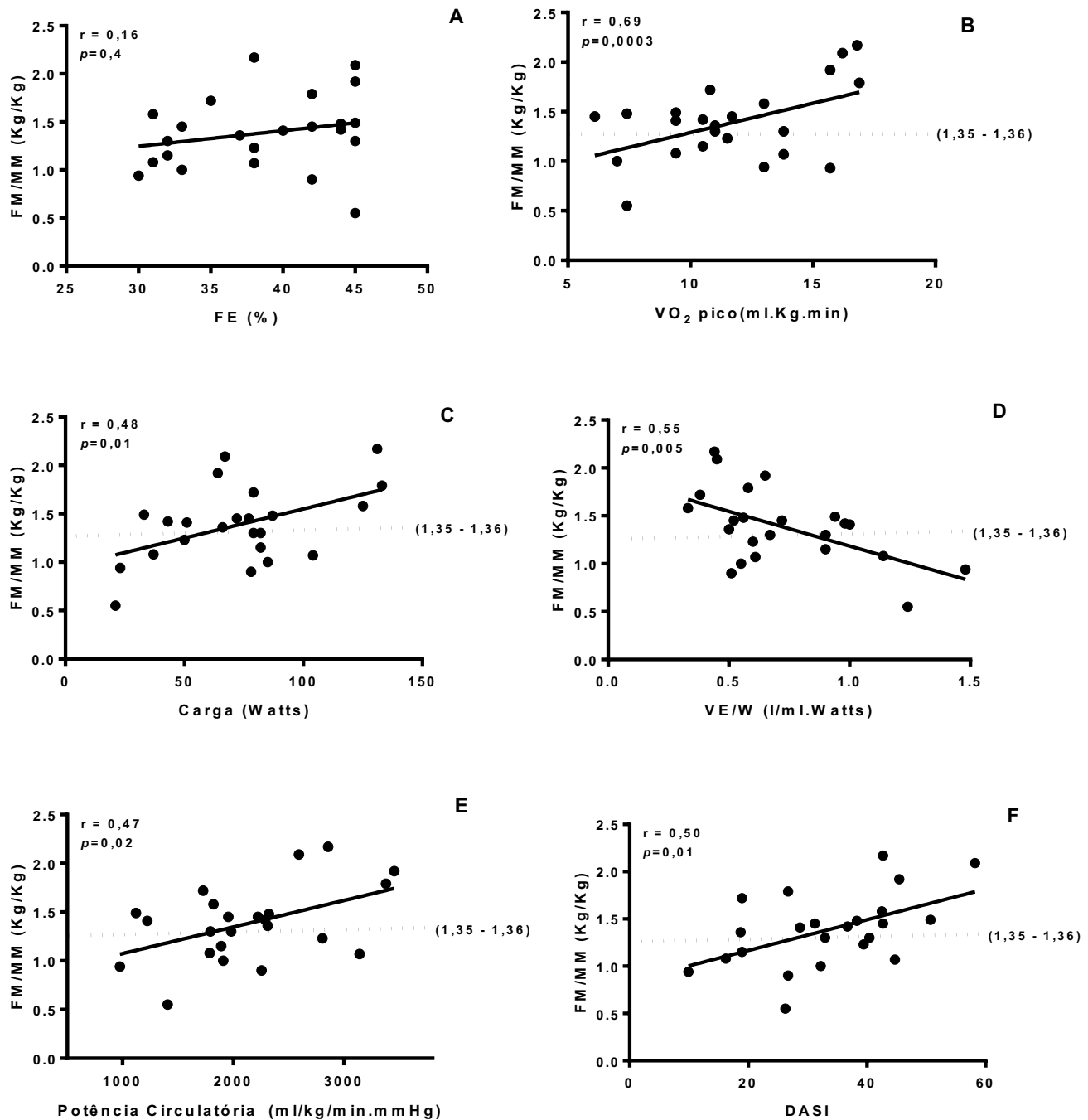


Figure 2. Correlação entre a dinapenia, as variáveis do TECP e o questionário de DUKE. Em (A) observa-se correlação da qualidade muscular com a fração de ejeção, em (B) correlação da qualidade muscular com a fração de ejeção com o $\dot{V}O_2$ pico, em (C) correlação da qualidade muscular com a carga, em (D) correlação da qualidade muscular com a relação VE/W, em (E) correlação da qualidade muscular com a potencia circulatória e em (F) a correlação da qualidade muscular com a DASI.

Qualidade muscular na presença de OVE em pacientes com ICC

Uma ocorrência importante durante o TECP em pacientes com ICFe é o aparecimento de OVE. Esse fenômeno é considerado um importante fator de gravidade da doença nesses pacientes. Não foi possível observar diferença de OVE entre os grupos (GDL:17%; GDG: 36%; $p=0,28$). No entanto, independentemente do grupo, foi possível verificar que os pacientes com OVE apresentaram menores valores de qualidade muscular (OVE-: $1,49\pm0,4$ kg/kg; OVE+: $0,9\pm0,3$ kg/kg; $p=0,003$. **Figura 4.A**), aumento da inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (OVE-: 37 ± 6 ; OVE+: 55 ± 16 ; $p=0,005$. **Figura 4.B**), e não houve diferença entre as médias quando comparado a FE (OVE-: $39\pm6\%$; OVE+: $37\pm6\%$; $p=0,6$; **dados não apresentados**).

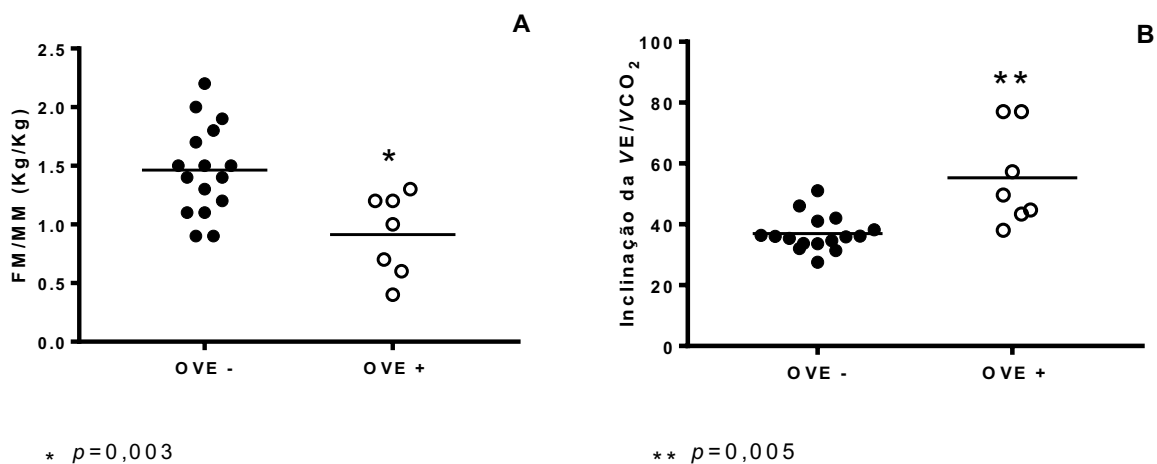


Figura 3. Valores da qualidade muscular e inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ na presença e ausência da OVE.

DISCUSSÃO

Principais achados

A função muscular influencia a capacidade física em pacientes com ICFEr. No entanto, para nosso conhecimento, nenhum estudo mostrou a relação entre a dinapenia e a capacidade funcional em pacientes com ICC. Os principais achados do nosso estudo foram: 1) Pacientes com dinapenia grave eram mais obesos e sintomáticos em contraste com indivíduos com dinapenia leve 2) a qualidade muscular esteve associada à maior intolerância ao exercício e pode ser um parâmetro importante na identificação da gravidade da doença, uma vez que pacientes com dinapenia grave apresentaram valores menores de $\dot{V}O_2$ pico, potência circulatória e $\dot{V}E/W$ e maiores valores da inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$; 3) indivíduos com OVE apresentaram pior qualidade muscular do que aqueles sem o fenômeno ventilatório.

Qualidade muscular na ICFEr

ICFEr é caracterizada por um maior comprometimento da função muscular esquelética em comparação com indivíduos saudáveis sedentários (Okita, 2012). Os estudos têm demonstrado mudanças funcionais e estruturais nos músculos esqueléticos. Essas alterações estão ligadas a distúrbios na atividade metabólica muscular (maior concentração de fibras glicolíticas) (Frassen *et al.*, 2002; Dalla-Libera *et al.*, 2008) no componente energético com menor capacidade de produção de adenosina trifosfato (ATP) (Combes *et al.*, 2002), maior atrofia muscular e menor força desenvolvida (Middlekauff, 2010).

No entanto, essas alterações musculares podem ser ainda mais

expressivas quando examinamos a força muscular pela massa magra apendicular (Clark & Manini, 2008). O presente estudo demonstrou que indivíduos com ICFeR com dinapenia grave apresentam piores características clínicas, maior IMC, mais sintomas e incapacidade física, além de menor capacidade ventilatória e PC. Além disso, estudos demonstram que a menor capacidade ventilatória e PC estão relacionados à maior gravidade da doença e menor expectativa de vida (Guazzi *et al.*, 2017, Mezzani *et al.*, 2017).

A avaliação da qualidade muscular tem sido muito importante na avaliação da incapacidade e maiores riscos de morte em idosos (Pion *et al.*, 2017). No presente estudo, demonstramos que essa premissa pode estar relacionada à menor capacidade funcional também na ICFeR. Fatores que são conhecidos por estarem associados à disfunção muscular na síndrome cardíaca podem limitar não apenas as características estruturais da célula muscular esquelética, mas também a produção de força, por exemplo, disfunção da unidade motora (Deley *et al.* 2008). Deley *et al.* (2008) demonstraram que pacientes com ICC têm um distúrbio na ativação de suas unidades neuromusculares e que, após a eletroestimulação, foi possível verificar melhora do recrutamento muscular associado ao aumento do $\dot{V}O_2$ pico, $\dot{V}O_2$ no limiar anaeróbico e capacidade funcional através do TC6. Uma limitação do comportamento neuromuscular pode ser um dos fatores que explicam o aumento da limitação da capacidade física de pacientes com dinapenia grave e relacionado a fatores ligados à maior gravidade da doença. Outra possível explicação para esse comportamento poderia estar relacionada a fatores de arquitetura muscular e desorganização de estruturas passivas intramusculares (Panizzolo *et al.*, 2015; Panizzolo *et al.*, 2016). Embora não tenha sido avaliado

no presente estudo, dados prévios de outros estudos confirmam que a ICC causa desorganização estrutural do músculo esquelético e o comprometimento de estruturas não contráteis do tecido muscular, como a titina, e está diretamente relacionada ao desempenho físico de pacientes cardiopatas (Panizzolo *et al.*, 2015; Panizzolo *et al.*, 2016). Essas alterações também podem ser mais impactantes em pacientes com dinapenia grave e influenciar no menor desempenho funcional.

Qualidade muscular na ICFEr e Obesidade

Um achado importante neste estudo foi que os pacientes com dinapenia grave eram mais obesos, e não necessariamente mais velhos. Estudos têm mostrado que pacientes com sobrepeso e obesidade podem apresentar melhor condicionamento físico e maior sobrevida quando comparados a pacientes não obesos, fenômeno conhecido como o paradoxo da obesidade (Horwich *et al.*, 2001). Embora ainda seja amplamente debatido, esse paradoxo já foi encontrado em outras doenças crônicas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (Spelta *et al.*, 2018). No entanto, este efeito ainda não está totalmente confirmado em pacientes com ICFEr (McAuley *et al.*, 2018). O presente estudo mostrou que os voluntários mais obesos apresentaram maior massa magra com menor força corrigida e, conseqüentemente, pior qualidade muscular. Esse resultado contradiz a possibilidade de comportamento favorável ao paradoxo da obesidade e requer mais estudos para verificar se o fenômeno do paradoxo se aplica à população cardíaca. Curiosamente, outro comportamento que pode estar relacionado à dinapenia grave e a relação com a obesidade é a maior infiltração de gordura no músculo esquelético de pacientes com ICC e

intolerância ao exercício (Deley *et al.*, 2008). Essas alterações musculares implicam em menor consumo de O_2 e maior gravidade da doença em comparação aos indivíduos sem cardiopatia.

Qualidade muscular e Disfunção Ventilatória

A ineficiência ventilatória pode ser um sintoma característico na ICfEr e é definida pela inclinação da $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$. Esse importante índice tem sido considerado um poderoso indicador de gravidade da doença e risco de morte, onde um valor de corte ≥ 35 indica um pior prognóstico (Guazzi *et al.*, 2017). Estudos têm mostrado que os principais comportamentos fisiopatológicos envolvidos no aumento da inclinação da $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ em pacientes com ICfEr são aumento do espaço morto fisiológico e aumento da sensibilidade reflexa a um aumento da $\dot{V}E$ (Mezzani *et al.*, 2017). Confirma-se que o bloqueio dos receptores sensoriais ao estímulo metabólicos e ergométricos (receptores tipo III/IV) diminui a atividade ventilatória e, conseqüentemente, a inclinação da $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ nos pacientes com ICfEr, seguida por uma maior captação de O_2 (Van Iterson *et al.*, 2017). Esse resultado pode estar intimamente relacionado à pior resposta ventilatória durante o exercício dinâmico. Semelhante aos nossos achados, Saval *et al.* (2010) demonstraram que pacientes com ICfEr e menor resistência muscular esquelética apresentam um maior estímulo metabolorreflexo seguido por maiores valores da inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$. Além disso, o presente estudo demonstrou haver correlação moderada entre a qualidade muscular dos membros superiores (potência muscular) e a resistência muscular esquelética dos membros inferiores (carga de trabalho em watts).

Ainda, outros achados importantes observados no atual estudo foi que

pacientes com OVE apresentaram piores valores de qualidade muscular, independente da dicotomização da dinapenia. A OVE é um fenômeno ventilatório, envolvendo uma flutuação cíclica da amplitude e frequência do $\dot{V}E$ e dos gases respirados, e está intimamente relacionado a piores desfechos em pacientes com ICFEr (Corrà *et al.*, 2002). Esse comportamento pode estar ligado a piores respostas do centro ventilatório para aumentar os estímulos centrais e periféricos ao CO_2 (Dhakal *et al.*, 2012), e também está intimamente ligado a altos valores de inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$. Além disso, Zurek *et al.* (2012) e Panagopoulou *et al.* (2017) mostraram que o treinamento físico aeróbico diminuiu a ocorrência de OVE, principalmente devido a melhora na capacidade física e na resistência muscular periférica, mostrando conexão do fenômeno com o distúrbio muscular periférico. Sendo assim, a melhora da capacidade muscular tem um efeito primordial na melhora ventilatória em pacientes com ICFEr.

Limitações

Este estudo apresentou algumas limitações. Primeiramente, nossos resultados foram derivados de uma pequena população de pacientes em um único centro de clínico, o que poderia expressar viés tanto na seleção quanto da escolha do gênero. Posteriormente, houve diferença na FE entre os grupos, mesmo em pacientes com disfunção sistólica moderada (45% a > 30%) (Lang *et al.*, 2005). Além disso, sabe-se que a FE em repouso não tem impacto na tolerância ao exercício entre os pacientes com ICFEr, um comportamento conhecido como paradoxo hemodinâmico (Nilsson *et al.*, 2008), e não foi encontrada correlação entre a qualidade muscular e a FE, e o $\dot{V}O_2$ pico e FE. No presente estudo, embora tenhamos utilizado os parâmetros de qualidade

muscular pela gravidade dinapenia, que tem sido extensamente utilizada na população idosa, no presente estudo ficou evidente que o nosso grupo mais grave não era composto majoritariamente por idosos. Assim, embora estes parâmetros de corte sejam aplicados em idosos saudáveis, consideramos no presente estudo que na presença de doenças cardiovasculares ou respiratórias crônicas, as quais incidem predominantemente na população de meia idade e nos idosos, tais parâmetros de qualidade muscular e seu impacto na força e endurance muscular devem ser estudados em futuras pesquisas.

CONCLUSÃO

A qualidade muscular está associada à maior intolerância ao exercício e pode ser um parâmetro importante na identificação da gravidade da doença. A dinapenia grave presente na ICFEr produziu impacto negativo no consumo de oxigênio, na eficiência ventilatória e muscular periférica. Ainda, pacientes com ICFEr que apresentam OVE demonstraram pior qualidade muscular.

Concluimos, portanto, que a dinapenia representada pela qualidade muscular pode ser um poderoso indicador no impacto das limitações físicas em pacientes com ICFEr e da gravidade da doença.

REFERÊNCIAS

1. Okita K, Kinugawa S, Tsutsui. Exercise intolerance in chronic heart failure: skeletal muscle dysfunction and potential therapies. *Circulation Journal*. 2013; 77: 293 – 300.
2. Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circulation Heart Failure*. 2010; 3: 537 – 546.
3. Palmer K, Bowles KA, Paton M, Jepson M, Lane R. Chronic heart failure and exercise rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Apr 24.
4. Nagai T, Okita K, Yonezawa K, Yamada Y, Hanada A, Ohtsubo M, et al. Comparisons of the skeletal muscle metabolic abnormalities in the arm and leg muscles of patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2004; 68: 573 – 579.
5. Picano E, Morales MA, del Ry S, Sicari R. Innate inflammation in myocardial perfusion and its implication for heart failure. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1207: 107 – 115.
6. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitation in chronic heart failure: Central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1092 – 1102.
7. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301: H2181 – H2190.

8. Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr.* 2002; 21: 1 – 14.
9. Dalla-Libera L, Vescovo G, Volterrani M. Physiological basis for contractile dysfunction in heart failure. *Curr Pharm Des.* 2008; 14: 2572 – 2581.
10. Combes A, Frye CS, Lemster BH, Brooks SS, Watkins SC, Feldman AM, et al. Chronic exposure to interleukin 1beta induces a delayed and reversible alteration in excitation-contraction coupling of cultured cardiomyocytes. *Pflugers Arch.* 2002; 445: 246 – 256.
11. Duscha BD, Schulze PC, Robbins JL, Forman DE. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 21 – 37.
12. 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* 302: H1050–H1063, 2012.
13. Areas GPT, Mazzuco A, Caruso FR, Jaenisch RB, Cabiddu R, Phillips SA, Arena A, Borghi-Silva A. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. *Heart fail Rev.* 2018; 11.
14. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail.* 2017 Nov;4(4):492-498.
15. Miyagi M, Kinugasa Y, Yamada K, Ishisugi T, Hirai M, Yanagihara K, Haruki N, Matsubara K, Kato M, Yamamoto K. Diaphragm muscle dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2018; 24: 209 – 16.
16. Kinugasa Y, Miyagi M, Sota T, Yamada K, Ishisugi T, Hirai M, Yanagihara K, Haruki N, Matsubara K, Kato, Yamamoto K. Dynapenia and diaphragm

- muscle dysfunction in patients with heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25: 1785 – 86.
17. Hairi NN, Cumming RG, Naganathan V, Handelsman DJ, Le Couteur DG, Creasey H, Waite LM, Seibel MJ, Sambrook PN. Loss of muscle strength, mass (sarcopenia), and quality (specific force) and its relationship with functional limitation and physical disability: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(11):2055-2062.
 18. Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):998S-1003S.
 19. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences.* 63:829-834; 2008.
 20. Clarck B, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010; 13: 271–276.
 21. Chen YY, Kao TW, Chou CW, Wu CJ, Yang HF, Lai CH, Wu LW, Chen WL. Exploring the Link between Serum Phosphate Levels and Low Muscle Strength, Dynapenia, and Sarcopenia. *Sci Rep.* 2018 Feb 23; 8:3573.
 22. Pion CH, Barbat-Artigas S, St-Jean-Pelletier F, Chevalier S, Gaudreau P, Gouspillou G, Morais JA, Bélanger M, Aubertin-Leheudre M. Muscle strength and force development in high- and low-functioning elderly men: Influence of muscular and neural factors. *Exp Gerontol.* 2017; 1:19 – 28.
 23. Sébastien Barbat-Artigas, Yves Rolland, Bruno Vellas, Mylène Aubertin-Leheudre. Muscle Quantity Is Not Synonymous with Muscle Quality. *JAMDA.* 2013; 14: 852.e1e852.e7.

24. Bouchard DR, Héroux M, Janssen I. Association between muscle mass, leg strength, and fat mass with physical function in older adults: influence of age and sex. *J Aging Health*. 2011; 23:313-28.
25. Coutinho-Myrrha MA, Dias RC, Fernandes AA, Araújo CG, Hlatky MA, Pereira DG, Britto RR. Duke Activity Status Index for Cardiovascular Diseases: Validation of the Portuguese Translation. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 102: 383 – 390.
26. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol* 2000;89:81–88.
27. Barbat-Artigas S, Plouffe S, Pion CH, Aubertin-Leheudre M. Toward a sex-specific relationship between muscle strength and appendicular lean body mass index? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013; 4: 137 – 144.
28. Barbat-Artigas S, Rolland Y, Zamboni M, Aubertin-Leheudre M. How to assess functional status: a new muscle quality index. *J Nutr Health Aging*. 2012; 16:67 – 77.
29. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 20; 128:873 – 934.

30. Borg G, Hassmén P, Lagerström M. Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1987; 56:679–685.
31. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO_2 and VE/VCO_2 slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004; 147:354 – 360.
32. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, Nishibata K. 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. 15; 28:1567 – 1572.
33. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A noninvasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23(10):806-14.
34. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, Peberdy MA, Ashley E, West E, Daniels KM, Arena R. Ventilatory power: a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012; 5:621 – 626.
35. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences and management. *Circulation* 2011; 123: 1010–1020.
36. Corrà U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJ, Giannuzzi P. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest.* 2002. 121:1572 – 1580.

37. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol.* 2017. 26; 70:1618 – 1636.
38. Mezzani A, Giordano A, Kimici K, Corrà U. Different Determinants of Ventilatory Inefficiency at Different Stages of Reduced Ejection Fraction Chronic Heart Failure Natural History. *J Am Heart Assoc.* 2017;6: e005278.
39. Deley G, Kervio G, Verges B, Hannequin A, Petitdant MF, Grassi B, Casillas JM. Neuromuscular adaptations to low-frequency stimulation training in a patient with chronic heart failure. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008; 87:502 – 509.
40. Panizzolo FA, Maiorana AJ, Naylor LH, Lichtwark GA, Dembo L, Lloyd DG, Green DJ, Rubenson J. Is the soleus a sentinel muscle for impaired aerobic capacity in heart failure? *Med Sci Sports Exerc.* 2015; 47:498-508.
41. Panizzolo FA, Maiorana AJ, Naylor LH, Dembo LG, Lloyd DG, Green DJ, Rubenson J. Muscle size explains low passive skeletal muscle force in heart failure patients. *Peer J.* 2016; 15;4: e2447.
42. Horwich T, Fonarow G, Hamilton M, MacLellan W, Woo M, Tillisch J. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:789 – 795.
43. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord.* 2018; 23:15-22
44. McAuley PA, Keteyian SJ, Brawner CA, Dardari ZA, Rifai MA, Ehrman JK, Al-Mallah MH, Whelton SP, Blaha MJ. Exercise Capacity and the

- Obesity Paradox in Heart Failure: The FIT (Henry Ford Exercise Testing) Project. *Mayo Clin Proc.* 2018. 1 – 8.
45. Wray DW, Amann M, Richardson RS. Peripheral vascular function, oxygen delivery and utilization impact of oxidative stress in aging and heart failure with reduced ejection fraction. *Heart fail rev.* 2017; 22: 149 – 166.
46. Manetos C, Dimopoulos S, Tzannis G, Vakrou S, Tasoulis A, Kapelios C, Agapitou V, Ntalianis A, Terrovistis J, Nanas S. Skeletal muscle microcirculation abnormalities are associated with exercise intolerance, ventilatory inefficiency, and impaired autonomic control in heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:1403– 1408.
47. Van Iterson EH, Johnson BD, Joyner MJ, Curry TB, Olson TP. VO_2 Kinetics associated with moderate-intensity in heart failure: impact of intrathecal fentanyl inhibition of group III/IV locomotor muscle afferents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017; 313: H114–H124.
48. Saval MA, Kerrigan DJ, Ophaug KM, Ehrman JK, Keteyian SJ. Relationship between leg muscle endurance and VE/VCO_2 slope in patients with heart failure. *J Cardiopul Rehab Prevent.* 2010; 30: 106 – 110.
49. Dhakal BP, Murphy RM, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2012; 22:185–91.
50. Zurek M, Corrà U, Piepoli MF, Binder RK, Saner H, Schmid JP. Exercise training reverses exertional oscillatory ventilation in heart failure patients. *Eur Respir J.* 2012; 40:1238 – 1244.
51. Panagopoulou N, Karatzanos E, Dimopoulos S, Tasoulis A, Tachliabouris I, Vakrou S, Sideris A, Gratziou C, Nanas S. Exercise training improves

- characteristics of exercise oscillatory ventilation in chronic heart failure. *Eur Preventive Cardiol.* 2017; 1 – 8.
52. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18:1440-1463.
53. Nilsson Jr KR, Duscha BD, Hranitzky PM, Kraus WE. Chronic heart failure and exercise intolerance: The hemodynamic paradox. *Curr Cardiol Rev.* 2008, 4, 92-100.

ESTUDO IV

**SEVERIDADE DA QUALIDADE MUSCULAR NA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA COM FRAÇÃO REDUZIDA ESTÁ ASSOCIADA A PIOR
REATIVIDADE VASCULAR NO EXERCÍCIO DINÂMICO MÁXIMO**

Guilherme P T. Arêas, Flávia C R Caruso, Luiz Carlos S Carvalho Jr, Kathiany T L Zangrando, Livia P Carvalho, Meliza G Roscani, José C Bonjorno Jr, Claudio R de Oliveira, Renata Mendes, Shane A Phillips, Audrey Borghi–Silva.

RESUMO

Introdução: Pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) têm apresentado alterações da força muscular relativa à massa magra apendicular, conhecido como dinapenia. A disfunção vascular presente na ICFEr pode acarretar em prejuízos na capacidade de exercício nestes pacientes. No entanto, não é de nosso conhecimento sobre o impacto da disfunção vascular após o esforço e sua relação com a gravidade da dinapenia.

Objetivo: Investigar o impacto da dinapenia, nos pacientes com ICFEr, sobre a dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF) após exercício dinâmico máximo em pacientes com ICFEr. **Metódos:** O estudo observacional transversal avaliou 22 pacientes com ICFEr estáveis. Estes foram divididos em dois grupos: 11 pacientes no grupo dinapenia leve (GDL) e 11 pacientes no grupo dinapenia grave (GDG), de acordo com valores de corte de força isométrica em relação à massa magra apendicular (por bioimpedância elétrica) de 1,36 kg/kg para homens e 1,35 kg/kg para mulheres. Os pacientes foram submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar máximo ou sintoma limitado (TECP). A DMF foi avaliada antes e imediatamente após TECP. **Resultados:** Os pacientes do GDG, comparados aos do GDL, apresentaram menor pico de $\dot{V}O_2$ (GDL: 12 ± 5 mL/kg/min; GDG: 10 ± 3 mL/kg/min; $p=0,03$). O GDL demonstrou menores valores de constrição mediada pelo fluxo (CMF) comparado ao GDG (GDL $-0,06 \pm 0,4$ kg/m²; GDG $0,23 \pm 0,22$ kg/m²; $p=0,02$), como na dilatação mediada pelo fluxo em porcentagem (DMF%) pós exercício (GDL $-1,3 \pm 10$ kg/m²; GDG $5,0 \pm 4,8$ kg/m²; $p=0,03$). **Conclusão:** A maior gravidade da dinapenia produz prejuízos na reatividade vascular de pacientes com ICFEr.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, músculo esquelético, função endotelial, exercício.

ABSTRACT

Introduction: Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) have been shown to have muscle disorders that cause changes in muscle strength relative to appendiceal lean mass, known as dynapenia. The vascular dysfunction observed on HFrEF can produce exercise intolerance in those patients. However, it is not to our knowledge the impact of vascular dysfunction after effort and the relationship with dynapenia gravity. **Aim:** To investigate the impact of dyspnea, on patient with HFrEF in flow-mediated dilation (FMD) after maximal dynamic exercise. **Methods:** The cross-sectional design study assessed 22 patients with stable HFrEF. They were divided into two groups: 11 patients in the mild dynapenia group (MDG) and 11 patients in the severe dynapenia group (SDG) according to a cutoff value of handgrip isometric strength relative to appendicular lean mass (electrical bioimpedance) of 1.36 kg/kg for men and 1.35 kg/kg for women. Patients underwent a limited-symptoms cardiopulmonary exercise tests. The FMD was performed before and after CPX. **Results:** SDG patients, compared to MDG, showed a lower $\dot{V}O_2$ (GDL: 12 ± 5 mL/kg/min; GDG: 10 ± 3 mL/kg/min, $p = 0.03$). MDG demonstrated a lower flow-mediated constriction response (CMF) compared to SDG, both in the assessment of post-exercise (GDL -0.06 ± 0.4 mm; GDG 0.23 ± 0.22 mm, $p = 0.02$), as in % post-exercise (GDL $-1.3 \pm 10\%$, GDG $5.0 \pm 4.8\%$, $p = 0.03$). **Conclusion:** The larger gravity of dynapenia produce harm in vascular reactivity on HFrEF

Keywords: Heart failure, skeletal muscle, endothelial function, exercise.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca crônica (ICC) é uma síndrome clínica que tem como implicação alterações do funcionamento do coração e de diversos sistemas fisiológicos (McMurray *et al.*, 2012). No entanto, a repercussão da síndrome tem o tecido muscular como alvo e provoca de diversas alterações, sendo um dos responsáveis pela origem da limitação física na ICC (Middlekauff, 2010).

O processo de disfunção do tecido muscular se dá por diversas causas, sendo as principais a baixa capacidade de nutrição (Nagai *et al.*, 2004), aumento da atividade inflamatória (Picano *et al.*, 2010) e o aumento do estresse oxidativo (Tsutsui *et al.*, 2011). Todas essas influências podem provocar modificação da tipagem de fibra muscular (substituição das fibras oxidativas para fibras glicolíticas), perda da capacidade força e de *endurance* muscular (Frassen *et al.*, 2002; Dalla- Libera *et al.*, 2008).

A disfunção muscular periférica tem sido associada a um processo de diminuição da quantidade de tecido muscular, conhecido como sarcopenia (Hairi *et al.*, 2010). Essas alterações podem ser vistas, tanto com o avançar da idade (Hairi *et al.*, 2010), como em várias outras formas de doenças crônicas não transmissíveis, como a ICC (Evans, 1997). No entanto, estudos atuais têm demonstrado que a musculatura esquelética pode evoluir com perdas maiores de força (dinapenia), do que simplesmente com a perda simplesmente da massa muscular (sarcopenia) (Clarck & Manini, 2008, e Clarck & Manini, 2010). A dinapenia tem sido avaliada pela relação da força por unidade de tecido muscular apendicular, e tem sido referenciado como uma maneira confiável de

avaliar a qualidade muscular (Barbat-Artigas *et al.*, 2012).

A dinapenia, em indivíduos idosos não cardiopatas, tem sido associada não somente aos processos de perda de massa muscular pelos mecanismos descritos acima, mas também pelas alterações da arquitetura muscular (Barbat-Artigas *et al.*, 2013), do aumento de infiltrado de gordura no tecido muscular (Bouchard *et al.*, 2011), bem como na diminuição do controle neuromuscular (Clarck & Manini, 2008, e Clarck & Manini, 2010; Pion *et al.*, 2017).

No entanto, estudos recentes, realizados em pacientes com ICC, têm demonstrado que a dinapenia também é uma condição possível (Miyagi *et al.*, 2018; Kinugasa *et al.*, 2018), capaz de provocar impacto negativo da capacidade ventilatória e de exercício físico, através do teste de caminhada de 6 minutos, em pacientes cardiopatas hospitalizados (Miyagi *et al.*, 2018; Kinugasa *et al.*, 2018).

A disfunção endotelial também parece ser um importante indicador de disfunção muscular e da incapacidade de exercício em pacientes com ICC (Dos Santos *et al.*, 2017). Estudo recente tem demonstrado que a perda de massa muscular bem como de seus parâmetros de força muscular estão intimamente associados com a disfunção endotelial em pacientes com aterosclerose subclínica (Campos *et al.*, 2017). Contudo, se as disfunções endoteliais poderiam influenciar nos parâmetros de força e endurance muscular nos pacientes com ICC, permanecem a ser investigados.

Sabendo que, a aptidão física depende de diversos componentes, como o sistema vascular arterial para direcionar e controlar a oferta de oxigênio (O₂), e remover o gás carbônico (CO₂) do tecido muscular, o objetivo do presente estudo foi de avaliar a capacidade de resposta da artéria através da dilatação

mediada pelo fluxo (DMV) nos dois diferentes tipos de dinapenia (Tipo I, mais leve; tipo II mais grave), antes e após o exercício máximo (Barbat-Artigas *et al.*, 2012).

Recentemente, tem sido demonstrado que a função endotelial de pacientes com e sem sarcopenia eram piores do que voluntários sem doença cardíaca, e que a presença da sarcopenia produzia agravo da disfunção do endotélio (Dos Santos *et al.*, 2017). Além disso, a função endotelial possuía correlação com a aptidão física. No entanto, a relação do impacto da dinapenia, através da qualidade muscular ainda não verificado nos pacientes com ICFEr.

Neste sentido, nosso objetivo principal foi avaliar o impacto sobre a reatividade endotelial nos diferentes tipos de qualidade muscular na ICFEr, pela técnica da DMF, antes e após o esforço dinâmico máximo. A hipótese do presente estudo foi a de que os pacientes mais severos possuem reatividade vascular da artéria braquial mais prejudicada em relação aos pacientes menos severos.

MÉTODOS

Desenho do Estudo e Participantes: Este é um estudo transversal e observacional que selecionou 65 pacientes com ICFEr sob tratamento no serviço público de saúde da cidade de São Carlos/São Paulo. Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade ≥ 50 anos e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 45\%$ avaliados e laudados por uma ecocardiografista. Os critérios de exclusão foram pacientes com diagnósticos de doença maligna ou mau prognóstico (sobrevida estimada <6 meses), participação em programa de reabilitação cardíaca nos últimos 3 meses, alterações musculoesqueléticas que impedissem a realização de testes ergoespirométrico, fumantes e alcoolistas (<14 bebidas/semana), presença de marca-passo implantável e com apresentação de infarto do miocárdio recente. Os pacientes foram avaliados previamente por um cardiologista. Antes do início do estudo, os pacientes foram submetidos, além do ecocardiograma, a uma avaliação clínica, que coletaram informações sobre história de medicamentos e classificação da capacidade funcional de acordo com a *New York Heart Association (NYHA)*. Os pacientes foram informados sobre a natureza do estudo e forneceram um termo de consentimento, a qual todos assinaram antes do início do estudo, e foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque, após obter a aprovação do nosso Comitê de Ética em Pesquisa Institucional (nº: 1.384.529 / 2015) e o protocolo foi conduzido de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas (446/2012).

Composição corporal: O peso corporal e a estatura foram mensurados com uma balança analógica (Welmy 104 - A, Santa Bárbara do Oeste, SP, Brasil). A composição corporal (gordura e massa magra) foi estimada usando uma balança de bioimpedância elétrica (BIA) (Tanita Corp., Tóquio, Japão) após um jejum noturno completo de 12 horas. As medidas de BIA de corpo inteiro foram adquiridas com os participantes em pé, descalços na balança, braços estendidos em uma posição de 90° e segurando o dispositivo portátil. O índice de massa muscular esquelética foi calculado a partir da relação entre as medidas obtidas: massa magra apendicular (kg) dividida pela altura ao quadrado (m²). Valores normais foram previamente definidos como > 7,40 kg/m² para homens e > 5,14 kg/m² para mulheres (Jassenet *et al.*, 2000).

Teste de força de preensão manual e definição de qualidade muscular: Para avaliar a força de preensão manual, utilizou-se um dinamômetro manual digital (Bissell Healthcare Co., Grand Rapids, Michigan, EUA). Os voluntários permaneceram em pé, com o cotovelo da mão dominante flexionado a 90°. Os voluntários foram solicitados a realizar uma força de preensão máxima por cinco segundos por três vezes, com um período de descanso de um minuto entre as repetições, evitando a manobra de Valsalva durante o teste. O valor médio das medidas após três repetições foi considerado como força máxima de preensão manual (Barbat-Artigas *et al.*, 2013)

A análise da qualidade muscular foi calculada a partir da razão entre a força muscular isométrica (kg) pela massa muscular apendicular (kg) (FM/MM). Os grupos foram divididos em dois, de acordo com a qualidade muscular: Grupo dinapenia leve (GDL) > 1,36 kg/kg (ou 1,35 kg/kg para o sexo feminino),

compreendendo pacientes com qualidade muscular normal e dinapenia tipo I e grupo dinapenia grave (GDG) $\leq 1,36$ kg/kg (ou 1,35 kg/kg para o sexo feminino), compreendendo pacientes com dinapenia tipo II (Barbat-Artigas *et al.*, 2012).

Teste de Exercício Cardiopulmonar: Os testes de exercício cardiopulmonar (TECP) foram realizados de acordo com as diretrizes do *American College of Cardiology* e *American Heart Association* (Fletcher *et al.*, 2013). Durante os testes de TECP, os pacientes foram encorajados a se exercitarem até a capacidade máxima limitada por sintomas, com razão $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ ou RER $\geq 1,1$. Além disso, os testes foram interrompidos devido a fadiga geral/perna ou dispneia, angina, alterações adversas na pressão arterial, queixas musculoesqueléticas ou evidência eletrocardiográfica de isquemia ou arritmia maligna (bigeminismo, supra e infra desnivelamento do segmento ST). Os testes foram supervisionados por um médico e por dois fisioterapeutas e os pacientes foram solicitados a tomar todos os medicamentos como de costume no dia do teste. Todos os testes de exercício foram realizados em um cicloergômetro de frenagem eletromagnética recumbente (Corival, Lode, Groningen, Holanda) e a análise de gases respiratórios foi feita pela Oxycon Mobile (Mijnhardt/Jäger, Würzburg, Alemanha). Um protocolo de rampa foi escolhido com cargas entre 5 a 10 watts/min e 60 rotações por minuto. Além disso, o teste se manteve entre 8–12 min para que a carga não fosse sub ou superestimada. O eletrocardiograma de doze derivações (ECG) foi monitorado a cada minuto durante todo o teste (WinCardio, Micromed, Brasília, Brasil), a pressão arterial foi registrada a cada minuto durante o exercício e regularmente durante a recuperação, e a escala de Borg modificada (Borg *et al.*, 1987) foi usada para

avaliar dispneia e fadiga dos membros inferiores durante o teste no momento de repouso e do pico do exercício. As variáveis registradas para análise foram: consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$, mL/kg/min), CO_2 exalado ($\dot{V}CO_2$, mL/min), ventilação por minuto ($\dot{V}E$, L/min), pico de frequência cardíaca (FC, bpm), pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PeTO_2$, mmHg) e dióxido de carbono ($PeTCO_2$, mmHg), frequência respiratória (Fr, rpm), carga de trabalho (Watts), tempo de exercício em segundos e saturação periférica de oxigênio (SpO_2).

Dilatação mediada por fluxo: A DMF foi avaliada por ultrassonografia (Sonosite turbo M, Fujifilme, Bothell, WA, EUA) antes e após 15 minutos do exercício. Um manguito foi posicionado na região do antebraço, 5 a 11 centímetros (cm) distalmente à fossa antecubital. A artéria braquial foi visualizada no plano longitudinal, 3 a 5 cm proximal ao epicôndilo medial, usando um probe linear de alta frequência (5 a 10 MHz). O diâmetro arterial foi medido pela ultrassonografia modo B durante 60 segundos e a velocidade do fluxo sanguíneo foi medida por imagem de Doppler. O diâmetro arterial foi medido antes do manguito e depois da insuflação do manguito durante 3 intervalos de 60 segundos cada. O estímulo isquêmico foi administrado por 5 minutos, a uma pressão de 220 mmHg (Areas et al., 2018). A DMF foi calculada como: diâmetro da artéria braquial antes da insuflação - diâmetro da artéria braquial após a insuflação; a porcentagem de DMF foi calculada como: [(diâmetro da artéria braquial antes da insuflação - diâmetro da artéria braquial após a insuflação)/diâmetro da artéria braquial antes da insuflação] x 100]. A velocidade do fluxo sanguíneo foi medida imediatamente após a desinsuflação do manguito. (Thijssen et al., 2011). A análise dos dados foi realizada utilizando o software Brachial Analyzer (Medical Imaging

Applications LLC, IA, EUA)

PROTOCOLO DO ESTUDO

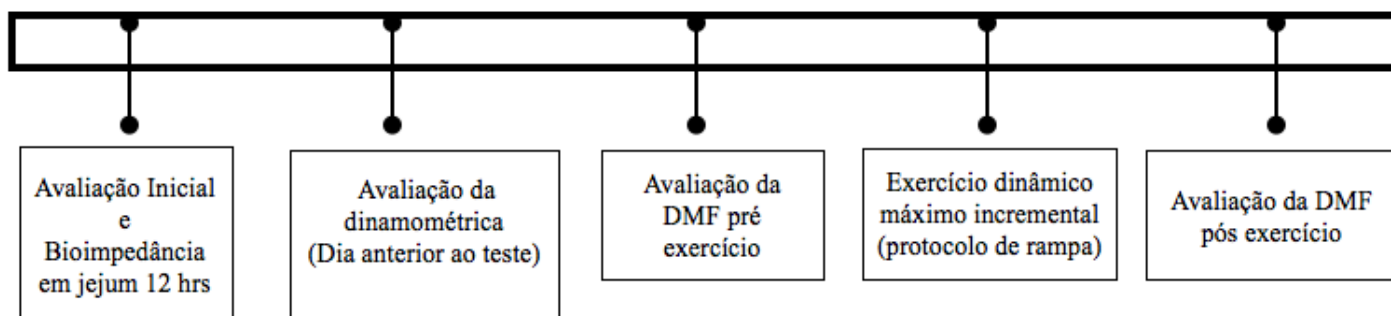


Figura 1. Protocolo do estudo

Análise estatística: Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão, mediana e quartis. O teste de *Kruskal-Wallis* foi aplicado para avaliar a distribuição gaussiana. O teste *t* de Student não pareado e o teste de *Mann – Whitney* para os dados não pareados e não paramétricos foram aplicados para analisar as diferenças entre os grupos. *ANOVA two-way* (inter – intra) *post hoc* de *Bonferroni* foram usadas para analisar a variância dos grupos, tempo e interação entre eles. A análise estatística foi realizada utilizando o *software Graphpad Prism 7.0* (*GraphPad Software, CA, EUA*). A significância estatística foi estabelecida em $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

A caracterização dos pacientes após a dicotomização está apresentada na **figura 1**. Na **tabela 1** pode - se observar a caracterização clínica dos pacientes. Na comparação entre os grupos observamos que o GDG apresentou maiores valores do índice de massa corpórea (IMC) (GDL 27 ± 4 kg/m²; GDG 35 ± 7 kg/m²; $p=0,01$).

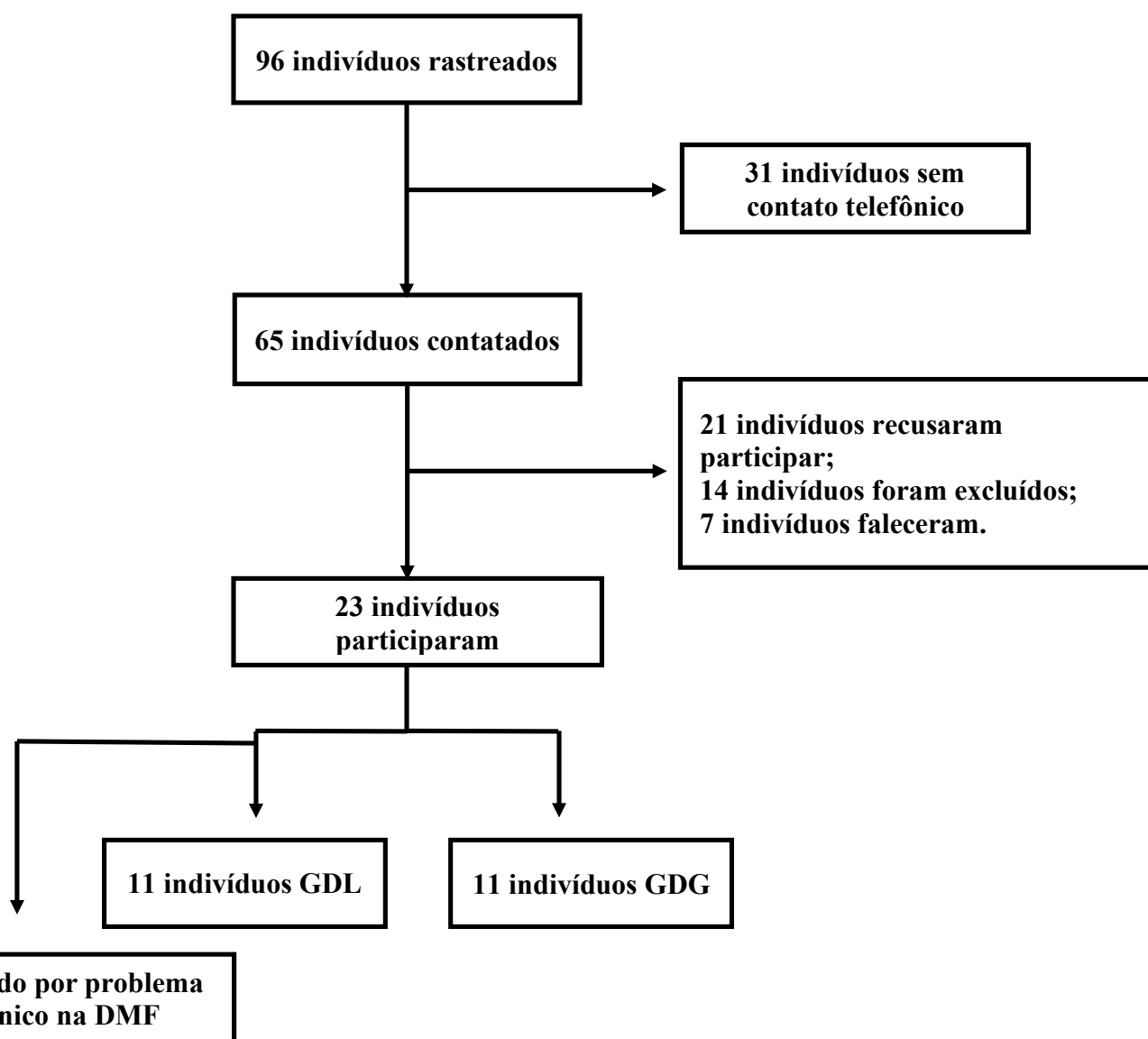


Figura 1. Fluxograma da seleção e participação dos pacientes

Tabela 1. Características clínicas do grupo dinapenia leve e do grupo dinapenia grave.

	Pacientes (n= 22)	GDL (n= 11)	GDG (n= 11)
Características físicas			
Idade (anos)	60 ±7	61 ±8	60 ± 9
Sexo (masculino)	17 (74%)	10 (77%)	8 (72%)
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	30 ± 6	27± 4	34 ± 7***
Tempo de diagnóstico (anos)	7 ± 7	7 ±6	6.5 ± 5
Função Respiratória			
Frequência respiratória (rpm)	17 ± 6	18±8	15±3
CVF(%)	95± 13	95±8	95±17
VEF ₁ (%)	93± 20	88±13	90±11
CVF/VEF ₁	77± 5	79±2	75± 6
Função Hemodinâmica			
PAS (mmHg)	123± 15	120±13	125± 11
PAD (mmHg)	79 ± 13	74±3	82±3
FC (bpm)	73 ± 9	72± 10	74±9
FE (%)	38 ± 5	40± 4	36 ± 6*
Comorbidades			
Hipertensão	10 (47%)	3 (17%)	7(30%)
Diabetes Mellitus	6 (26%)	3 (13%)	3 (13%)
Dislipidemia	6 (26%)	2 (9%)	4 (17%)
Etiologia			
Doença Isquêmica	16 (74%)	9 (83%)	7 (63%)
Doença Não Isquêmica	6 (38%)	2 (8%)	4 (17%)
Drogas			
β - bloqueador	18 (78%)	9 (8%)	8 (17%)
Inibidor da ECA	9 (34%)	4 (8%)	4 (17%)
Bloqueador do AT1	14 (61%)	5 (8%)	8 (17%)
Diurético	17 (78%)	5 (8%)	11 (17%)**
Aspirina	15 (65%)	7 (8%)	7 (17%)
Clopidogrel	3 (13%)	0 (8%)	3 (17%)
Digitálico	1 (3%)	0 (8%)	1 (17%)
Espironolactona	8 (17%)	3 (8%)	4 (17%)
Bloqueador de canal de Ca ²⁺	3 (35%)	1 (8%)	2 (17%)

FM/MM= Força muscular por massa magra; NYHA= New York Heart Association; DASI= questionário de Duke= CVF= Capacidade Vital forçada, VEF₁= Volume forçado no primeiro segundo, ECA= Enzima conversora de Angiotensina, VE= Ventrículo esquerdo. * p=0,03; ** p=0,02; *** p=0,01; #p<0,0001.

Em relação à fração de ejeção (FE), os pacientes do GDG apresentaram

valores inferiores (GDL $40\pm 4\%$; $\leq 1,36$ GDG $36\pm 6\%$; $p=0,03$). Além disso, os pacientes do GDG utilizavam mais diutéricos comparados aos pacientes com GDL (GDL 7% ; $\leq 1,36$ GDG 17% ; $p=0,02$).

Na **tabela 2** pode - se analisar a aptidão física através do TECP, nos pacientes com ICFEr. Foi observado que os pacientes do GDG apresentavam menores valores de $\dot{V}O_2$ pico comparados aos pacientes do GDL (GDL 12 ± 5 mL/kg/min; GDG 10 ± 3 mL/kg/min; $p=0,03$). Não foram encontradas diferenças significativas para os outros parâmetros avaliados no teste.

Tabela 2. Variáveis do TECP do grupo dinapenia leve e do grupo dinapenia grave.

Variáveis TECP	Pacientes (n= 22)	GDL (n= 11)	GDG (n= 11)
Resposta Metabólica			
$\dot{V}O_2$ pico (ml/kg/min)	12 \pm 7	12 \pm 5	10 \pm 3**
$\dot{V}CO_2$ pico (ml/min)	1062 \pm 326	1075 \pm 312	1028 \pm 314
RER	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1
Tempo de esforço (s)	590 \pm 132	587 \pm 115	588 \pm 150
Carga de trabalho (Watts)	71 \pm 28	80 \pm 13	63 \pm 35
Repostas de trocas gasosas			
PeTCO ₂ pico (mmHg)	32 \pm 4	34 \pm 4	31 \pm 5
PeTO ₂ pico (mmHg)	103 \pm 3	103 \pm 4	105 \pm 4
SatO ₂ pico (%)	94 \pm 3	95 \pm 3	94 \pm 5
Respostas Ventilatórias			
$\dot{V}E$ pico (l/min)	46 \pm 14	45 \pm 14	47 \pm 17
Fr pico (rpm)	32 \pm 4	31 \pm 5	34 \pm 6
Reserva ventilatória (%)	44 \pm 12	45 \pm 14	43 \pm 10
Respostas Cardiovasculares			
PAS pico (mmHg)	180 \pm 29	182 \pm 28	179 \pm 32
PAD pico (mmHg)	97 \pm 12	98 \pm 12	100 \pm 14
FC pico (bpm)	115 \pm 13	115 \pm 14	116 \pm 13
Resposta Sensorial			
Dispneia (0 – 10)	5 [2 – 10]	5 [4 – 7]	7 [2 – 10]
Fadiga (0 – 10)	6 [3 – 10]	5 [4 – 8]	7 [4 – 10]

QR= quociente respiratório, PeTO₂= Pressão expirada de O₂, PeTCO₂= Pressão expirada de CO₂, OUES= Inclinação da eficiência da captação de O₂, PV= Potência Ventilatória, PAS= Pressão arterial sistólica, PAD= Pressão arterial diastólica, FC= Frequência cardíaca, PC= Potência circulatória. * $p<0,05$; ** $p=0,03$; *** $p=0,02$; # $p=0,008$.

No repouso, foi possível constatar que a disfunção endotelial em ambos os grupos não haviam diferenças, tanto na DMFa (GDL $0,15\pm 0,1\text{mm}$; GDG $0,29\pm 0,1\text{mm}$; $p>0,5$. Figura 1.A), quanto na DMF% (GDL $3,5\pm 2,1\%$; GDG $5,7\pm 2,5\%$; $p>0,05$. Figura 1.B). No entanto, o exercício dinâmico máximo induziu em diminuição da função endotelial da artéria braquial no GDL, enquanto que tal resposta não foi observada no GDG (Figura 2.A e 2.B). O GDL demonstrou resposta de constrição mediada pelo fluxo (CMF) comparado ao GDG, tanto da DMFa (GDL $-0,06\pm 0,4\text{mm}$; GDG $0,23\pm 0,22\text{mm}$; $p=0,02$. Figura 1.A), como na DMF% pós-exercício (GDL $-1,3\pm 10\%$; GDG $5,0\pm 4,8\%$; $p=0,03$. Figura 1.B). Além disso, não foi observado diferença no fluxo de sangue e no estresse de cisalhamento antes e após o exercício (Figura 1.C e D).

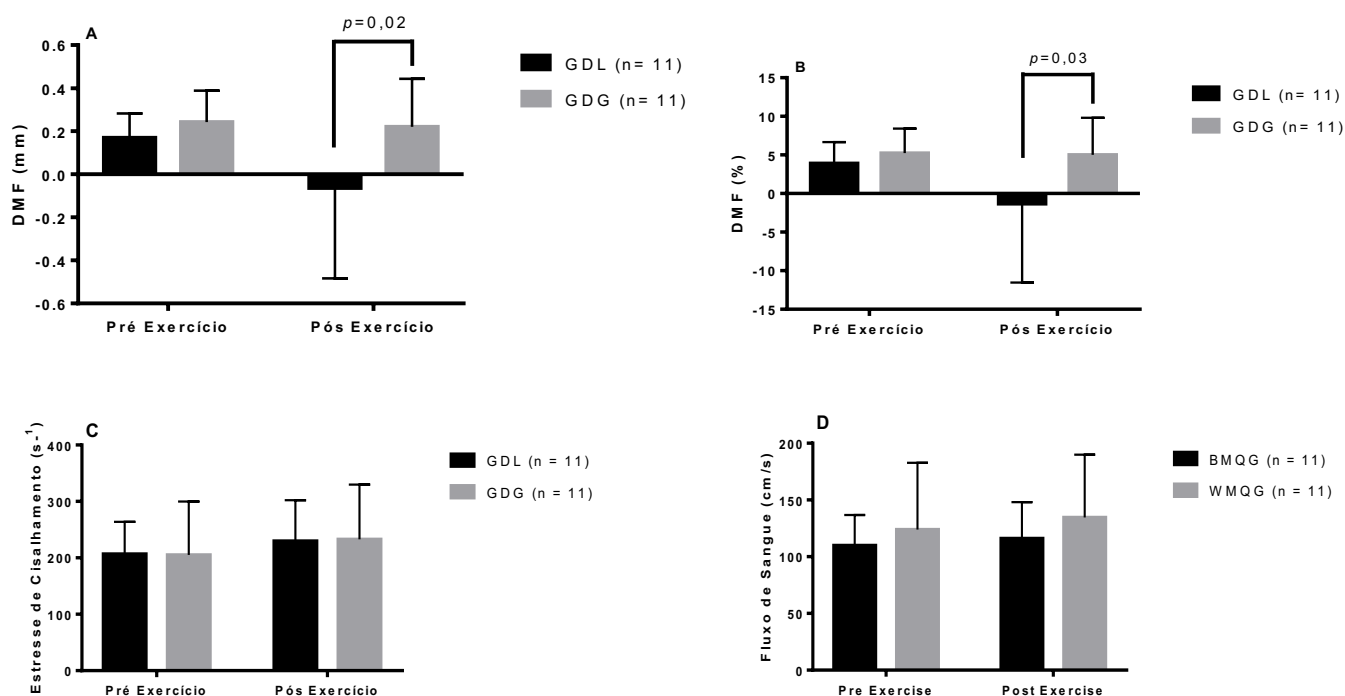


Figura 2. Dados apresentados em Média \pm DP. Em (A) DMF, (B) DMF (%), (C) estresse de cisalhamento e (D) fluxo de sangue pré e após o exercício do grupo dinapenia leve e do grupo dinapenia grave.

DISCUSSÃO

Principais achados

A função vascular é um ponto importante na manutenção da homeostase durante o exercício, mantendo uma engrenagem eficiente para o desenvolvimento da melhor capacidade de exercício (Wasserman *et al.*, 1994). No paciente com ICC, as alterações na capacitância e na resistência vascular é um fator chave para a manutenção da intolerância ao exercício, por aumentar a pós-carga, manter a isquemia muscular persistente e produzir incapacidade na oferta e consumo de O₂ para a manutenção do exercício físico (Hairi *et al.*, 2010). O principal achado do presente estudo foi que a reatividade vascular foi mais evidente no paciente com dinapenia leve quando comparado aos pacientes com dinapenia grave após o exercício dinâmico máximo.

Qualidade muscular e a reatividade vascular

A preservação dos parâmetros de força e a *endurance* muscular é de grande importância no desenvolvimento do exercício de forma eficaz (Middlekauff, 2010). Na ICC, dados preliminares de nossa pesquisa têm revelado que os distúrbios relacionados a força/massa causados pela disfunção cardíaca primária tem correlação com a incapacidade física, além de piores respostas cardiorrespiratórias durante o exercício dinâmico máximo (**Dados ainda não publicados**). No estudo atual, foi possível verificar que pacientes com dinapenia grave possuem valores de $\dot{V}O_2$ pico menor que os que possuem dinapenia leve. Além disso, estudos prévios de nosso grupo têm mostrado que a dinapenia na ICFEr levou a maior inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, maior resposta ventilatória pico pela

carga pico e pior potência circulatória (PC) (**dados ainda não publicados**).

A PC tem como característica avaliar os componentes central e periférico do trabalho cardíaco. (Cohen-Solal *et al.*, 2002, Castello–Simões *et al.*, 2015). Sendo assim, esta possui íntima relação com a função vascular periférica (Cohen-Solal *et al.*, 2002). No estudo atual, foi observado que ambos os grupos não possuíram diferença do comportamento vascular da artéria braquial (artéria de condutância) no momento de repouso, no entanto, observamos resposta após exercício observamos comportamentos distintos frente ao estímulo do estressor físico, demonstrando prejuízos da reatividade vascular nos pacientes mais graves.

Essa resposta fisiológica pode estar diretamente envolvida com a característica vascular na evolução da doença nos pacientes com ICFeR. É sabido que durante o exercício, alguns leitos vasculares são estimulados a realizar vasoconstrição para oferecer demanda aos músculos que realmente serão exercitados (Augustyniak *et al.*, 2006; Coutsos *et al.*, 2010). No protocolo realizado no nosso estudo, os voluntários realizavam exercício na bicicleta a qual demandava pouco ou nenhum esforço dos membros superiores, favorecendo a um possível redirecionamento do fluxo de sangue para os músculos mais ativos (respiratórios e dos membros inferiores).

Interessantemente, estudo avaliando a função dos membros superiores e inferiores em repouso, através da hiperemia reativa, demonstrou que pacientes com e sem sarcopenia possuíam maior disfunção vascular comparável aos voluntários sem doença cardíaca (Dos Santos *et al.*, 2017). Entretanto, quando comparado o grupo com menor volume muscular, foi observado que a função endotelial dos membros eram piores daqueles pacientes com a massa muscular

preservada. Além disso, a função endotelial possuía correlação com a capacidade funcional através do $\dot{V}O_2$ pico (Dos Santos et al., 2017). Diferentemente do estudo de Dos Santos et al., (2017), a diferente resposta da DMF foi vista em pacientes com dinapenia, através da qualidade muscular.

Estudos têm demonstrado que a ICC leva a uma resposta alterada na atividade vascular em repouso e durante o exercício do membro exigido (Santos et al., 2005; Kaur et al., 2017). Essa resposta, principalmente durante o exercício, se dá devido ao aumento das catecolaminas basais circulantes em repouso e durante o exercício e pela saturação dos receptores adrenérgicos vasculares (Kaur et al., 2017). Santos et al., (2005) demonstraram que o uso de fentolamina (bloqueador α_1 -vascular) associado a adição de acetilcolina, favorece a recuperação da função vascular em pacientes com ICC durante a realização de exercício de isometria no dinamômetro.

Como já descrito, no estudo atual, os pacientes do GDL responderam com diminuição da dilatação após o exercício, e até mesmo com CMF. Essa resposta pode ser atribuída a uma melhor resposta ao estímulo simpático vascular local e auxiliar no redirecionamento do fluxo e na melhor tolerância durante o exercício dinâmico máximo. No entanto, a causa para a uma resposta contrátil frente ao fluxo ainda não está bem elucidado (Anderson & Phillips, 2015)

Além da interferência do sistema simpático, evidências demonstram que a perda da capacidade de dilatação dos vasos pós exercício está ligada a biodisponibilidade do NO endotelial vascular (Durand et al., 2015). Estudos têm descrito que em voluntários sedentários não cardiopatas, o exercício dinâmico provoca redução da DMF causado pelo impacto da pressão arterial sobre o sistema vascular e como consequência provocando disfunção endotelial aguda

(Jurvaet *al.*, 2006; Durandet *al.*, 2015). Nos indivíduos com dislipidemia grave, a falta de resposta ao estímulo frente ao estresse de cisalhamento após o exercício dinâmico pode ser consequência da falta de óxido nítrico (NO) resultante do processo patológico, causado pelo desenvolvimento e gravidade da apresentação da ICC.

Estudo atual mostram que pacientes com doença cardiovascular, como por exemplo, coronariopatia, possuem alterações na via da dilatação vascular mediada pelo endotélio de NO para H₂O₂ (Phillips *et al.*, 2007). A falta de resposta da DMF após o exercício dinâmico máximo, nos pacientes do GDG, poderia estar relacionada diretamente com a baixa biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). No entanto, estudos que possam investigar os mecanismos pelos quais a gravidade da disfunção muscular pode prejudicar as respostas vasodilatadores durante o exercício devem ser estudados no futuro, objetivando entender o comportamento fisiopatológico nas diferentes apresentações da disfunção muscular dos pacientes com ICFeR.

Limitações

Algumas limitações podem ser descritas no estudo. A primeira consiste no número de participantes no presente estudo, que poderia ter impedido que adicionais relacionamentos pudessem nos ajudar a avaliar os fatores que poderiam influenciar nossos achados. Além disso, a diferença na FE entre os grupos mesmo estando na mesma faixa de distúrbio contrátil moderado pode ser um fator adicional a ser considerado, e assim estudos futuros são necessários para investigar a relação entre a disfunção periférica per se na reatividade vascular durante o exercício dinâmico máximo, independentemente na disfunção

cardíaca.

CONCLUSÃO

Pacientes com maior gravidade da dinapenia apresentam prejuízos na capacidade de exercício. Além disso, pacientes com ICFEr dinapenicos com maior gravidade demonstraram reatividade vascular prejudicada após o exercício dinâmico máximo.

REFERÊNCIAS

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8):803–69.
2. Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circulation Heart Failure*. 2010; 3: 537 – 546.
3. Nagai T, Okita K, Yonezawa K, Yamada Y, Hanada A, Ohtsubo M, et al. Comparisons of the skeletal muscle metabolic abnormalities in the arm and leg muscles of patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2004; 68: 573 – 579.
4. Picano E, Morales MA, del Ry S, Sicari R. Innate inflammation in myocardial perfusion and its implication for heart failure. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1207: 107 – 115.
5. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301: H2181 – H2190.
6. Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr*. 2002; 21: 1 – 14.

7. Dalla-Libera L, Vescovo G, Volterrani M. Physiological basis for contractile dysfunction in heart failure. *Curr Pharm Des.* 2008; 14: 2572 – 2581.
8. Hairi NN, Cumming RG, Naganathan V, Handelsman DJ, Le Couteur DG, Creasey H, Waite LM, Seibel MJ, Sambrook PN. Loss of muscle strength, mass (sarcopenia), and quality (specific force) and its relationship with functional limitation and physical disability: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(11):2055-2062.
9. Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):998S-1003S.
10. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences.* 63:829-834; 2008.
11. Clarck B.; Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010; 13: 271–276.
12. Barbat-Artigas S, Rolland Y, Zamboni M, Aubertin-Leheudre M. How to assess functional status: a new muscle quality index. *J Nutr Health Aging.* 2012;16: 67 – 77.
13. Barbat-Artigas S, Plouffe S, Pion CH, Aubertin-Leheudre M. Toward a sex-specific relationship between muscle strength and appendicular lean body mass index? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013; 4: 137 – 144.
14. Pion CH, Barbat-Artigas S, St-Jean-Pelletier F, Chevalier S, Gaudreau P, Gouspillou G, Morais JA, Bélanger M, Aubertin-Leheudre M. Muscle strength and force development in high- and low-functioning elderly men: Influence of muscular and neural factors. *Exp Gerontol.* 2017; 1:19 – 28.

15. Miyagi M, Kinugasa Y, Yamada K, Ishisugi T, Hirai M, Yanagihara K, Haruki N, Matsubara K, Kato M, Yamamoto K. Diaphragm muscle dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2018; 24: 209 – 16.
16. Kinugasa Y, Miyagi M, Sota T, Yamada K, Ishisugi T, Hirai M, Yanagihara K, Haruki N, Matsubara K, Kato, Yamamoto K. Dynapenia and diaphragm muscle dysfunction in patients with heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25: 1785 – 86.
17. Dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, Valentova M, Konishi M, Ishida J, Emami A, Springer J, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Mar 1;18(3):240-245
18. Campos AM, Moura FA, Santos SN, Freitas WM, Sposito AC; Brasilia Study on Healthy Aging and Brasilia Heart Study. Sarcopenia, but not excess weight or increased caloric intake, is associated with coronary subclinical atherosclerosis in the very elderly *Atherosclerosis.* 2017 Mar;258:138-144
19. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 20; 128:873 – 934.

20. Borg G, Hassmén P, Lagerström M. Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1987; 56:679–685.
21. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol* 2000;89:81–88.
22. Areas GPT, Mazzuco A, Caruso FR, Jaenisch RB, Cabiddu R, Phillips SA, Arena R, Borghi-Silva A. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implication physical rehabilitation. *Heart failure review.* 2019; 24: 69–80.
23. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300:H2 – 12.
24. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 2o ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p.02, 106.
25. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A noninvasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23(10):806-14.
26. Castello-Simões V, Minatel V, Karsten M, Simões RP, Perseguini NM, Milan JC, Arena R, Neves LMT, Borghi-Silva A, Catai AM. Circulatory and ventilatory power: Characterization in patients with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2015.

27. Agustyaniak RA, Ansorge EJ, Kim JK, Sala-Mercado JA, Hammond RL, Rossi NF, O'Leary DS. Cardiovascular response of exercise and muscle metaboreflex activation during the recovery from pacing-induced heart failure. *J App Physiol*. 2006; 101: 14 – 22.
28. Coutos M, Sala-Mercado JA, Ichinose M, Li Z, Dawe EJ, O'Leary DS. Muscle metaboreflex-induced coronary vasoconstriction functionally limits increases in ventricular contractility. *J App Physiol*. 2010; 109: 271 – 78.
29. Kaur J, Senador D, Krishnan AC, Hanna HW, Alvarez A, Machado TM, O'Leary DS. Muscle metaboreflex-induced vasoconstriction in the ischemic active muscle is exaggerated in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018, 314 – H11 – H18.
30. Anderson TJ, Phillips SA. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Mar Apr;57(5):497-509.
31. Santos AC, Alves MJ, Rondon MU, Barreto AC, Middlekauff HR, Negrao CE. Sympathetic activation retrains endothelium – mediated muscle vasodilatation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289: H593 – 9.
32. Durand MJ, Dharmashankar K, Bian JT, Das E, Vidovich M, Gutterman DD, Phillips SA. Acute exertion elicits a H₂O₂-dependent vasodilator mechanism in the microvasculature of exercise-trained but not sedentary adults. *Hypertension*. 2015;65(1):140-5.
33. Jurva JW, Phillips SA, Syed AQ, Syed AY, Pitt S, Weaver A, Gutterman DD. The effect of exertional hypertension evoked by weight lifting on vascular endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006, 1;48(3):588- 589.

34. Phillips SA, Hatoum OA, Gutterman DD. The mechanism of flow-induced dilation in human adipose arterioles involves hydrogen peroxide during CAD. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Jan;292(1):H93-H100.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

- A capacidade de avaliar de forma simples a dinapenia (através da qualidade muscular) pode facilitar na avaliação da capacidade funcional e piores prognósticos do paciente com ICFe;
- A avaliação da DMF tem importância clínica no paciente com ICC e estudo atual mostrou a importância dos valores em repouso e após o exercício na capacidade funcional
- A característica clínica da força muscular relacionada ao peso tem impacto direto no comportamento da capacidade física e na reatividade física no paciente com ICFe.
- Para estudos futuros, acreditamos que estudos avaliando as características autonômicas cardiovasculares e marcadores sanguíneos podem explicar o comportamento do sistema endotelial.
- Além disso, protocolo de exercício físico pode ser proposto como forma de verificar o impacto da reabilitação na dinapenia e o sistema endotelial arterial.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação

Título do projeto: Coexistência da DPOC na ICC: avaliação da função endotelial, controles autonômicos da frequência cardíaca e da pressão arterial e sua relação com a intolerância ao exercício físico.

Pesquisador (a) responsável: Ft. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas, Ft. Adriana Mazzuco, Ft. Audrey Borghi Silva

Telefones para contato: 016 – 3306 – 6704; 016 – 99384 – 0935; 011 – 97151 – 9129.

Nome do Voluntário:

RH HSP/ IDPC:

RG:

Telefone:

Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa: **Coexistência da DPOC na ICC: avaliação da função endotelial, controles autonômicos da frequência cardíaca e da pressão arterial e sua relação com a intolerância ao exercício físico.** A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Antes de decidir a respeito de sua participação, o Sr(a) 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 (a) 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 (a) e a outra com o pesquisador responsável pelo estudo.

Este estudo tem como objetivo:

- 1) Estudar o comportamento da sua respiração, do coração e do seu vaso sanguíneo (artéria) durante o repouso.
- 2) Estudar o comportamento da sua respiração e coração durante o exercício numa bicicleta, e a do seu vaso sanguíneo (artéria) após o exercício na bicicleta.
- 3) Verificar o que acontece quando pessoas com a doença que o Sr (a) tem se exercitam.

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

VISITA 1

O Sr(a) será submetido a duas avaliações em repouso com aparelhos acoplados.

- O Sr (a) será avaliado por um fisioterapeuta sobre os seus dados funcionais, como por exemplo, quais remédios utiliza e como está a sua saúde no geral.
- No dedo médio da mão esquerda será colocado um aparelho que irá medir a sua pressão arterial durante todo o tempo.
- No seu peito serão colocados eletrodos para medir avaliar a atividade do coração e uma cinta para medir a sua respiração.
- O Sr (a) irá ficar deitado na maca por cerca de 10 minutos, após isso será pedido para o senhor ficar de pé por 10 minutos, e por último o senhor irá sentar por mais 10 minutos. Por último será realizada uma respiração controlada por 4 minutos. Essas mudanças posturais serão importantes para medir como o seu coração e a sua pressão funcionam nas diferentes posições.
- Após isso, o Sr (a) irá se deitar novamente e iremos medir a função do seu vaso sanguíneo (artéria) do braço, através de um ultrassom. O teste irá ocluir o vaso sanguíneo que leva sangue até a sua mão por 5 minutos e após isso iremos avaliar como o seu vaso aumenta de tamanho.
- 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 qualquer desconforto.

VISITA 2

O Sr(a) fará um testes em umabicycleta ergométrica e aparelhos acoplados.

- No dedo médio da mão esquerda será colocado um aparelho que irá medir a sua pressão arterial durante todo o tempo.
- No seu peito serão colocados eletrodos para medir avaliar a atividade do coração e uma cinta para medir a sua respiração.
- Na região da sua testa, perna, no tórax e pescoço colocaremos aparelhos que avaliarão como está o funcionamento cerebral, da musculatura da perna e da respiração e quantidade de sangue bombeada pelo coração 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 coletadeuma pequena amostra de sangue daorelha, e mediremos 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.
- Imediatamente após e uma a hora após o teste iremos avaliar a função do seu vaso sanguíneo (artéria) do braço. Utilizaremos um ultrassom com Doppler. O teste irá ocluir o vaso sanguíneo que leva sangue até a sua mão por 5 minutos e após isso iremos avaliar como o seu vaso aumenta de largura. Esse procedimento será realizado nas duas medidas (imediatamente após o exercício e uma hora após o exercício).

VISITA 3

O Sr(a) fará um novo testes em umabicycleta ergométrica e aparelhos acoplados.

- A quantidade de carga na bicicleta será escolhida de acordo com a avaliação na VISITA 2.
- No dedo médio da mão esquerda será colocado um aparelho que irá medir a sua pressão arterial durante todo o tempo.

- No seu peito serão colocados eletrodos para medir avaliar a atividade do coração e uma cinta para medir a sua respiração.
- Na região da sua testa, perna, no tórax e pescoço colocaremos aparelhos que avaliarão como está o funcionamento cerebral, da musculatura da perna e da respiração e quantidade de sangue bombeada pelo coração 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, e mediremos 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.
- Imediatamente após e uma hora após o teste iremos avaliar a função do seu vaso sanguíneo (artéria) do braço. Utilizaremos um ultrassom com Doppler. O teste irá ocluir o vaso sanguíneo que leva sangue até a sua mão por 5 minutos e após isso iremos avaliar como o seu vaso aumenta de largura. Esse procedimento será realizado nas duas medidas (imediatamente após o exercício e uma hora após o exercício).

O que será diferente nesta visita:

- O Sr(a) realizará um teste com duas cargas constante durante todo o teste durante um tempo tolerado pelo Sr(a).

Durante os dois testes estaremos controlando o funcionamento dos seus pulmões e coração, bem como sua pressão arterial. Além disso, um médico irá monitorar todos os dois testes.

As visitas serão realizadas no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) localizado no Departamento de Fisioterapia (DFisio) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

Quais os riscos?

A avaliação da função do vaso sanguíneo (artéria) é de baixíssimo risco. Entretanto, durante a oclusão do vaso, você pode ter aumento de pressão, se pode ter pressão alta e tonturas. Para isso será monitorado a pressão arterial durante a oclusão.

Durante os questionários o senhor (a) poderá se sentir cansado, irritado, frustrado e emotivo ao se lembrar de algo relacionado à doença. Caso isso venha acontecer, iremos dar um intervalo para se recuperar. Caso a lembrança seja muito ruim, levando a incapacidade de continuar, a avaliação será suspensa.

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: Ft. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas, Ft. Adriana Mazzuco, Ft. Audrey Borghi Silva. Telefones para contato: 016 – 3306 – 6704; 016 – 99384 – 0935; 011 – 97151 – 9129

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Pró-Reitoria de Pesquisa – Via Washington Luiz SP-310, Km. 235 – Caixa Postal 676, CEP 13.565-905 - São Carlos - SP –Fone: + 55 16 3351-9683 E-mail: cephumanos@ufscar.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 ou voluntário;

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 **Coexistência da DPOC na ICC: avaliação da função endotelial, controles autonômicos da frequência cardíaca e da pressão arterial e sua relação com a intolerância ao exercício físico**. Eu discuti com o Pesquisador (a) responsável: Ft. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas, Ft. Adriana Mazzuco, 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.

Guilherme Peixoto Tinoco Arêas

Data ____ / ____ / ____

(responsável do projeto)

ANEXO 2

APROVAÇÃO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Coexistência da DPOC na ICC: avaliação da função endotelial, controles autonômico da frequência cardíaca e da pressão arterial e sua relação com a intolerância ao exercício físico.

Pesquisador: guilherme peixoto tinoco areas

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 46433115.9.0000.5504

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.384.529

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo longitudinal (serão três avaliações em sequência) caso-controle, experimental/intervencionista (realização de exercício físico, com comparação dos resultados em relação quando em repouso), com análise quantiqualitativa. Quarenta e cinco voluntários serão convidados a participarem da pesquisa, sendo 15 para o grupo controle, 15 pacientes portadores de ICC (Insuficiência Cardíaca Crônica - sic) e 15 pacientes com DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) e ICC concomitante. Os pacientes serão submetidos a seis questionários e duas avaliações em repouso na primeira visita; nas segunda e terceira visita, serão submetidos a testes em bicicleta ergométrica; serão avaliados: o comportamento autonômico através da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial em repouso, e durante mudança postural passiva, o acoplamento cardiopulmonar e o comportamento vascular através da avaliação da artéria braquial pela dilatação mediada pelo fluxo e ainda a capacidade aeróbia máxima através do teste cardiopulmonar incremental em cicloergômetro sintoma limitado, associado a medidas do débito cardíaco, comportamento autonômico, oxigenação muscular periférica e cerebral, lactacidemia, glicemia, análises dos gases arteriais (PaO₂) e sinais e sintomas.

APROVAÇÃO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 1.384.529

/ Brochura Investigador	docx	22:15:11		Aceito
----------------------------	------	----------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 06 de Janeiro de 2016

Assinado por:

**Ricardo Carneiro Borra
(Coordenador)**

ANEXO 3

FICHA DE AVALIAÇÃO

Data da avaliação inicial: ____ / ____ / ____ Avaliadores: _____

DADOS PESSOAIS

Nome: _____ ID: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone: () _____ - _____ Celular: () _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Idade: _____ Sexo: ____ Raça: _____

Profissão: _____ Estado civil: _____

SAUDÁVEL

DIAGNÓSTICO: _____ Médico: _____

HMA e HP: _____

Encaminhada por: _____

Interrogatório Complementar:

C/P: _____

TGI: _____

TGU: _____

EXT: _____

Ortopnéia: Sim Não

Sibilância: Sim Não

DPN Sim Não

Dor Angionosa Sim Não

Palpitações Sim Não

Edema MMII Sim Não

Perda de Peso Sim Não

Escala de dispnéia – Não tem dispnéia

a) MRC modificado

0- Falta de ar somente quando realiza exercícios intensos

1- Falta de ar quando apressa o passo no plano sobe escadas ou ladeira

2- Falta de ar no próprio passo no plano ou dificuldade para acompanhar o passo de outra pessoa com a mesma idade.

3- Falta de ar no plano em menos de 100 metros ou após alguns minutos

4- Falta de ar para sair de casa ou pra se vestir

b) NYHA

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

Tabagismo: () Sim () NUNCA FUMOU

Atual () Progresso ()

Anos/ Maços: _____

Parou há quanto tempo: _____ meses _____ anos

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

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

Frequência _____ x/semana

Massa corporal:

Perdeu peso recentemente? Sim () Não ()

Se *sim*: Quantos Kg? _____

Obs: _____

Pratica atividade física: Sim () Não ()

Se *sim*: Qual: _____ Tem orientação médica: _____

Frequência _____ x/semana Quantas horas por dia: _____

Nível: Leve () Moderada () Intensa () Há quanto tempo: _____

DESCOMPENSAÇÃO CARDIOLOGICA: () SIM () NÃO

Quantas no último ano: _____

Baixo débito () SIM () NÃO

Congestão pulmonar () SIM () NÃO

Congestão Sistêmica (anasarca) () SIM () NÃO

Arritmia () SIM () NÃO

DESCOMPENSAÇÃO RESPIRATÓRIA

Dispnéia () SIM () NÃO

Volume () SIM () NÃO

Qualidade () SIM () NÃO

CLASSIFICAÇÃO DA EXACERBAÇÃO

() 1 () 2 () 3

TRATAMENTO DA EXACERBAÇÃO

CO: () SIM () NÃO TEMPO: DIAS

ATB: () SIM () NÃO TEMPO: DIAS CLASSE:

Numero de hospitalizações no ano: _____

Última hospitalização: _____

Número exacerbação respiratória no último ano: _____

Última exacerbação: _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

() Asma na infância

() HAS

() obesidade

() desnutrição

() DM

() osteoporose

- () depressão
- () Dislipidemia
- () Anemia
- () Doença Tireoidiana
- () Doença Aterosclerótica extracardíaca
- () Sedentarismo
- () TVP
- () SAOS
- () ICO
- () AVC
- () Estresse
- () Etilismo
- () TEP
- () Sequela de tuberculose
- () Bronquiectasias
- () câncer Qual _____

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

Você consegue caminhar uns 6 a 8 quarteirões sem ter que parar para descansar?

() Sim () Não

Você consegue subir uma ladeira sem dificuldade?

() Sim () Não

Algum médico alguma vez já lhe disse que você não pode praticar atividade física?

() Sim () Não

Realizou alguma cirurgia? Há quanto tempo? _____

Tem filhos? Sim () Não () Há quanto tempo teve o último filho?

Medicações em uso:

a) Respiratórios:

- () SABA QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () SAMA QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () SABA + SAMA QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () LABA QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () LAMA QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () CI QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () LABA + CI QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () Xantina QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () Inibidor de PD4 QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () Outros

b) Cardiovascular/ Doses:

- () IECA/ATII QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () BBLOQ QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () BCCa QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () Inibidor ALDOSTERONA QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () AMIODARONA QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () NITRATO QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () DIURETICO DE ALÇA QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____
- () DIURETICO TIAZIDICO QUAL: _____ DOSE DIÁRIA: _____

- () ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
() ESTATINA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
() DIGITAL _____ QUAL: _____
() Outros : _____

EXAME FÍSICO

Altura: _____ m Peso: _____ kg IMC: _____ Kg/m²
FC repouso: _____ PA repouso: _____ SapO2 _____ % Fr.:
_____ irpm ar ambiente () O2 _____ L/min

Cianose _____

() Turgência jugular

AR: _____

Abdome:

MMII:

Outros achados:

ANEXO 4

AVALIAÇÃO FMD

DADOS PESSOAIS

Nome:

Data da avaliação: ___ / ___ / ___

Avaliadores: _____

Data da medida em repouso: ___ / ___ / ___

Data do TCEP: ___ / ___ / ___

Data do TECC: ___ / ___ / ___

	Medida Basal	Imediatamente Após o Teste	1hr Após o Teste
REPOUSO			
Posicionamento do Probe			
Tempo da avaliação basal			
Tempo do CuffUp			
Tempo do Cuff Down			
TECP			
Tempo do CuffUp			
Tempo do Cuff Down			
TECC			
Posicionamento do Probe			
Tempo da avaliação basal			
Tempo do CuffUp			
Tempo do Cuff Down			

Obs:

ANEXO 5

FICHA DE BIOIMPEDÂNCIA

DADOS PESSOAIS

Nome: _____

Data da avaliação: ____ / ____ / ____

Avaliadores: _____

	Data:
Peso Total	
% gordura corporal	
% gordura MSE	
% gordura MSD	
% gordura MID	
% gordura MIE	
% gordura tronco	
Massa muscular total	
Massa muscular MSE	
Massa muscular MSD	
Massa muscular MID	
Massa muscular MIE	
Massa muscular Tronco	
Escala de constituição física	
Taxa metabólica basal	
Idade metabólica	
Hidratação	
Gordura Visceral	
Massa óssea	

ANEXO 6

FICHA DE DINAMOMETRIA

DADOS PESSOAIS

Nome: _____

Data da avaliação: ____ / ____ / ____

Avaliadores: _____

TENTATIVAS	MSD	MSE
1		
2		
3		
MÉDIA		
DP		
CV		

ANEXO 7

TESTE DE EXERCÍCIO INCREMENTAL

Data da avaliação: ____ / ____ / ____ Avaliadores: _____

Nome: _____ ID: _____

Sexo: ____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____

PROTOCOLO

TEMPO	CARGA	FC	SpO2	PA	BORG		Lactato	Espiro			Alça F / V
					Dispnéia	MMII					
Repouso (5 min)	-										
Aquecimento (1min)	Livre						-	-			
1º min											
2º min											
3º min											
4º min											
5º min											
6º min											
7º min											
8º min											
9º min											
10º min											
11º min											
12º min											
13º min											
14º min											
15º min											
Rec Ativa (1 min)	Livre						-	-			
Rec Passiva (5 min)	-						2º min	5º min			

ATENÇÃO: Coletar Lactato e Curva Alça Fluxo somente no Pico do Exercício;

OBS: _____

ANEXO 8

ARTIGO PUBLICADO

Heart Failure Reviews
<https://doi.org/10.1007/s10741-018-9719-7>



Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation

G. P. T. Areas^{1,2} · A. Mazzucco² · F. R. Caruso² · R. B. Jaenisch³ · R. Cabiddu⁴ · S. A. Phillips⁵ · R. Arena⁵ · A. Borghi-Silva²

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

Endothelial dysfunction plays an important role on mismatch responses that occur during exercise in patients with congestive heart failure (CHF). However, cardiac rehabilitation, a core component of management of CHF patients, can improve endothelial function, contributing to reduce the morbidity and mortality of these patients. The primary aims of this review were to describe the importance of flow-mediated dilatation (FMD) as a non-invasive validation tool to assess endothelial dysfunction and to highlight the relevance of scientific studies that evaluated the effects of exercise interventions on peripheral vascular endothelial function as measured by FMD in patients with CHF with both preserved and reduced ejection fraction.

Keywords Endothelial function · Exercise · Physical training · Cardiac rehabilitation · Heart failure

The role of the endothelium in regulating vascular health

The endothelium plays an important role in maintaining vascular homeostasis. Endothelial cells control vascular function by responding to various hormones, neurotransmitters, and vasoactive factors which affect vasomotion, thrombosis, platelet

there are also endothelium-derived contracting factors (EDCFs), this review focuses on the EDRF.

NO has been shown to play an important role in the maintenance of basal vasodilator tone of blood vessels and plays a key role in vasodilation [3, 4]. It also prevents platelet adhesion and aggregation, as well as leukocyte adhesion and migration into the arterial wall, and inhibits smooth muscle cell

APÊNDICE

Questionário de Duke

Item	Atividade	Sim	Não
1	Você consegue cuidar de si mesmo (comer, vestir-se, tomar banho ou utilizar o vaso sanitário)?	2,75	0
2	Você consegue andar dentro de casa?	1,75	0
3	Você consegue andar um ou dois quarteirões em terreno plano?	2,75	0
4	Você consegue subir uma escada ou uma ladeira?	5,50	0
5	Você consegue correr uma distância curta?	8,00	0
6	Você consegue realizar tarefas leves de casa, como tirar o pó ou lavar a louça?	2,70	0
7	Você consegue fazer trabalho moderado em casa como aspirar, varrer o chão ou guardar as compras?	3,50	0
8	Você consegue fazer trabalho pesado em casa, como esfregar o piso ou levantar e movimentar móveis pesados?	8,00	0
9	Você consegue realizar tarefas como apanhar folhas caídas ou cortar a grama?	4,50	0
10	Você consegue ter relações sexuais?	5,25	0
11	Você consegue participar de atividades de lazer moderadas (boliche, dança, tênis ou chutar uma bola)?	6,00	0
12	Você consegue participar de esportes vigorosos (natação, futebol, basquete ou voleibol)?	7,50	0

