

PRISCILA CRISTINA DE ABREU SPERANDIO

**RELAÇÃO ENTRE A OFERTA E A UTILIZAÇÃO MUSCULAR
PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO NA TRANSIÇÃO DO EXERCÍCIO LEVE
PARA O INTENSO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.

São Paulo

2010

PRISCILA CRISTINA DE ABREU SPERANDIO

**RELAÇÃO ENTRE A OFERTA E A UTILIZAÇÃO MUSCULAR
PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO NA TRANSIÇÃO DO EXERCÍCIO LEVE
PARA O INTENSO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São para obtenção do Título de Doutor
em Ciências.

Orientador:

Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida

São Paulo

2010

Sperandio, Priscila Cristina de Abreu

Relação entre a oferta e a utilização muscular periférica de oxigênio na transição do exercício leve para o intenso em pacientes com insuficiência cardíaca / Priscila Cristina de Abreu Sperandio. – São Paulo, 2010.

xv, 80f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

Título em inglês: Peripheral muscle oxygen delivery-to-utilization mismatch in the transition from mild to heavy-intensity exercise in patients with CHF.

1. Fluxo Sanguíneo. 2. Insuficiência cardíaca. 3. Hemodinâmica. 4. Espectroscopia de raios *quasi*-infravermelhos. 5. Cinética.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DISCIPLINA DE CARDIOLOGIA

Chefe do Departamento de Medicina:

Prof. Dr. Angelo Amato Vincenzo de Paola

Chefe da Disciplina de Cardiologia:

Prof. Dr. Antônio Carlos de Camargo Carvalho

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Cardiologia:

Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

PRISCILA CRISTINA DE ABREU SPERANDIO

**RELAÇÃO ENTRE A OFERTA E A UTILIZAÇÃO MUSCULAR
PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO NA TRANSIÇÃO DO EXERCÍCIO LEVE
PARA O INTENSO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Almir Sérgio Ferraz

Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão

Profa. Dr. Luis Carlos Marques Vanderlei

Prof. Dr. Paulo José Ferreira Tucci

Suplentes

Prof. Dr. Fernando Bacal

Profa. Dr. Antônio Sérgio Tebexerine

Aprovada em ____/____/____

Dedicatória

Aos meus pais,

NILMA e JAIR,

por todo amor, carinho e dedicação para minha formação pessoal e profissional; pelo apoio incondicional e incentivo, mesmo distantes; pelo exemplo de caráter, perseverança e amor ao próximo, o que me faz admirá-los e amá-los cada vez mais. Sou extremamente grata por terem me ensinado a ser honesta e persistente.

Ao meu filho,

GUILHERME,

pela minha ausência em momentos de dedicação à elaboração deste trabalho e pela paciência, mesmo sendo criança.

Ao meu namorado,

ANDRÉ,

pelo companheirismo, incentivo, auxílio e compreensão nos momentos difíceis. Você foi essencial para o meu crescimento pessoal e profissional neste ano.

À minha irmã,

VANESSA,

pela amizade, incentivo e palavras sábias, não somente durante a realização deste trabalho, mas em todos os momentos da minha vida.

Agradecimentos

Agradeço a **DEUS** que me permitiu tudo isso, ao longo de toda minha vida e, não somente nestes anos como acadêmica. Reconheço cada vez mais que Você é o maior mestre que uma pessoa pode conhecer e reconhecer.

Ao **Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida** pela confiança, apoio e disponibilidade; meu respeito e admiração pela sua serenidade, sabedoria e capacidade de análise do perfil de seus alunos, e pelo seu Dom no ensino da Ciência, inibindo sempre a vaidade em prol da simplicidade e eficiência.

Ao **Prof. Dr. José Alberto Neder** pela dedicação a todo o momento, confiança, incentivo, disponibilidade e empenho não somente no sucesso deste estudo, mas também no objetivo de fornecer ensinamentos científicos extremamente diferenciados. O meu reconhecimento pela oportunidade de realizar este trabalho ao lado de alguém que transpira sabedoria e por permitir que eu participasse da sua equipe no SEFICE, local de estímulo, perseverança e dedicação na busca de um objetivo.

Ao apoio e incentivo de toda família **Abreu Albanez (Guido, Rozangela, Ana Carolina, Natália e Maria Clara)**, pelos dias e noites que estiveram com meu filho para que eu pudesse trabalhar e concluir este trabalho, e pelas palavras de incentivo.

À **Tata, Bruno e Maria Eduarda**, toda a minha admiração pelo incentivo. Tata, você foi essencial na minha formação pessoal, meu reconhecimento pelo exemplo de caráter, fé e amor ao próximo.

À **Dr^a. Iracema Ioco Kikuchi Umeda** pelo convívio, apoio, amizade, incentivo e aprendizado profissional e pessoal durante todos esses anos de “Dante Pazzanese”.

À amiga **Pilar** pelas palavras, ouvidos, apoio, incentivo, ligações e ensinamentos semanais. Obrigada por fazer parte da minha história.

À amiga **Gisele Monteiro Campos** (*in memoriam*) pelo incentivo, amizade e por ter feito parte do início da minha carreira acadêmica de uma forma especial e inesquecível.

À amigas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, **Vanessa e Tatiana Kawauchi**, pelo convívio ao longo desses anos e, **Mayron, Maria Luiza e Mariana**, pela colaboração para a realização deste trabalho.

Ao amigo **Adriano**, por dividir as alegrias, angústias e entusiasmos ao longo destes anos de pós-graduação.

Às amigas e professoras do UNIFIEO e aos Fisioterapeutas do Hospital Municipal Central de Osasco pelo excelente convívio diário.

À UNIFESP e especialmente ao SEFICE, pela estrutura de pesquisa extremamente diferenciada com ampla liberdade de atuação. Estes ensinamentos adquiridos realmente são inestimáveis.

Aos colegas do SEFICE que sempre contribuíram para a realização dos testes e análises.

Aos meus alunos de graduação do UNIFIEO e da especialização do Dante Pazzanese, motivos de inspiração, vontade e dedicação para que esta garra científica cresça a cada dia.

Aos pacientes deste estudo, figuras anônimas que deram sua contribuição, sem a qual nada seria possível e faria sentido, com entusiasmo e dedicação.

“Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante...”

Charles Chaplin (1889-1977)

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas.....	xii
Lista de abreviaturas.....	xiii
Resumo	xv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Insuficiência Cardíaca.....	2
1.2 Mecanismos de limitação ao exercício na IC	3
1.3 Possíveis mecanismos determinantes da cinética da $\dot{V}O_{2p}$ na IC	4
1.4 A relação oferta-utilização de O_2 durante o exercício na IC	8
2. OBJETIVOS.....	13
2.1 Primário	14
2.2 Secundário	14
3. MÉTODOS.....	15
3.1 Desenho do estudo.....	16
3.2 Amostra	16
3.3 Delineamento do estudo	17
3.4 Mensurações	18
3.4.1 Oxigenação muscular periférica.....	18
3.4.2 Cardioimpedância elétrica transtorácica - <i>Physioflow</i> TM	21
3.4.3 Teste de exercício cardiopulmonar	24
3.5 Análise da cinética.....	28
3.5.1 Análise da Cinética da $\dot{V}O_{2p}$	28
3.5.2 Análise da Cinética da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$	29
3.6 Análise estatística.....	32
4. RESULTADOS	33
4.1 Características gerais dos indivíduos.....	34
4.2 Teste de exercício cardiopulmonar	35
4.3 Cinética metabólica e cardiovascular	36
4.4 Cinética da oxigenação muscular periférica e estimativa da oferta microvascular de O_2	37
5. DISCUSSÃO.....	42

6. CONCLUSÕES.....	53
7. ANEXOS.....	55
8. REFERÊNCIAS	71
Abstract	
Bibliografia consultada	

Lista de figuras

- Figura 1. Posicionamento dos *probes* da *NIRS* no músculo vasto lateral do quadríceps esquerdo, fixados com fita adesiva apropriada e envoltos com faixa de *neoprene*..... 19
- Figura 2. Sistema *NIRO 200*[®], *Hamamatsu Photonics, Japan* 21
- Figura 3. Equipamento de cardioimpedância elétrica transtorácica - *PhysioFlow*TM 22
- Figura 4. Posicionamento dos eletrodos para captação da impedância e do traçado eletrocardiográfico 23
- Figura 5. Principais variáveis obtidas dinamicamente pelo *PhysioFlow*TM durante os testes de exercício 24
- Figura 6. Representação gráfica do tempo médio de resposta (*MRT*) da $\dot{V}O_{2p}$, DC e mudanças na $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ medidas pela *NIRS* no início do exercício de alta intensidade em controles (cinza) e em pacientes com IC (preto)..... 37
- Figura 7. Demonstração da diferença na $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ no início do exercício de alta intensidade entre indivíduos representativos do grupo controle (círculo aberto) e do grupo IC (círculo fechado)..... 39
- Figura 8. Demonstração gráfica da relação entre a cinética do "componente primário" da captação pulmonar de oxigênio ($\tau\dot{V}O_{2p}$) e da extração muscular de oxigênio ($MRT-\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$) com a dinâmica do débito cardíaco ($t_{1/2}DC$) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC – círculos fechados) e controles saudáveis (CLT – círculos abertos)..... 40
- Figura 9. Demonstração gráfica da relação entre o tempo de tolerância ao exercício (*Tlim*) com a cinética do "componente primário" da captação pulmonar de oxigênio ($\tau\dot{V}O_{2p}$) e da extração muscular de oxigênio ($MRT-\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC – círculos fechados) e controles saudáveis (CLT – círculos abertos)..... 41

Lista de tabelas

Tabela 1. Características gerais dos indivíduos saudáveis e dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC).....	34
Tabela 2. Características em repouso e respostas ao teste de exercício incremental e teste de carga constante em indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca (IC).....	35
Tabela 3. Dados da cinética metabólica ($\dot{V}O_{2p}$), oxigenação muscular periférica pela <i>NIRS</i> ($\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$) e cardiovascular (DC, por impedância transtorácica) durante o teste de exercício de carga constante em indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca (IC).	38

Lista de abreviaturas

A	Amplitude
ATP	Adenosina Trifosfato
b	Basal
bpm	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
c	Cromóforo
C(a-v)O₂	Diferença arteriovenosa de O ₂
cpm	Ciclos por minuto
DC	Débito cardíaco
Deoxi-Hb+Mb	Deoxi-hemoglobina + mioglobina
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
f	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
g/dL	Gramas por decilitro
Hb	Hemoglobina
Hb+Mb_{tot}	Hemoglobina + Mioglobina total
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
Kg	Kilograma
L	Litros
LA	Limiar anaeróbico
Mb	Mioglobina
min	Minuto
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
NIRS	<i>Near infrared spectroscopy</i> – Espectroscopia por raios <i>quasi-infravermelhos</i>
MRT	<i>Mean response time</i> – Tempo médio de resposta
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O₂	Oxigênio

O₂Hb	Oxihemoglobina
p	Componente primário
P_{EF}O₂	Pressão expiratória final de oxigênio
P_{EF}CO₂	Pressão expiratória final de dióxido de carbônico
P_{mv}O₂	Pressão microvascular de oxigênio
Q_m	Fluxo sanguíneo muscular
R	Razão de trocas respiratórias
rpm	Rotações por minuto
s	Segundos
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
τ	Tau – Constante de tempo
t_{1/2}	Tempo de resposta médio
TD	<i>Time delay</i> – Tempo de atraso da resposta
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
T_{lim}	Tempo até o limite de tolerância ao exercício
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VEF₁/CVF	Volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada
ṠCO₂p	Liberação pulmonar de dióxido de carbono
VES	Volume de ejeção sistólico
ṠE	Ventilação minuto
ṠO₂	Consumo de oxigênio
ṠO₂m	Consumo muscular de oxigênio
ṠO₂p	Captação pulmonar de oxigênio
ṠE/ṠO₂p	Equivalente ventilatório para o oxigênio
ṠE/ṠCO₂p	Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono
W	Watts
Δ	Varição de resposta
[deoxi-Hb+Mb]	Concentração relativa de deoxi-hemoglobina + mioglobina

Resumo

Na insuficiência cardíaca (IC) o comprometimento do fluxo sanguíneo muscular na transição do exercício leve para o intenso pode reduzir temporariamente a pressão microvascular de O₂ e diminuir a oferta de O₂ do capilar para a mitocôndria. No entanto, os avanços no tratamento medicamentoso da IC (por exemplo, os inibidores da enzima conversora de angiotensina e β-bloqueadores de terceira geração) poderiam ter melhorado a oferta microvascular de O₂ a um ponto em que a lentidão da maquinaria metabólica intramuscular passaria a ser o fator limitante da resposta cinética do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$). O objetivo do presente estudo foi investigar a relação dinâmica entre oferta e utilização microvascular de O₂ na transição do exercício leve (sem carga) para o intenso, em portadores de IC com tratamento otimizado e não treinados, comparado a um grupo controle de indivíduos saudáveis. Foram incluídos 10 pacientes com IC com tratamento clínico otimizado (fração de ejeção = 29 ± 8%) e 11 controles pareados por idade. Avaliou-se as respostas cinéticas da captação pulmonar de O₂ ($\dot{V}O_{2p}$), da extração tissular de O₂ no músculo vasto lateral, como estimada pela variação na concentração relativa de deoxi-hemoglobina + mioglobina ($-\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$), mensurada pelo método de espectroscopia de raios *quasi*-infravermelhos (NIRS) e do débito cardíaco (DC), durante exercício de alta intensidade até o limite de tolerância (*Tlim*). A cinética da $\dot{V}O_{2p}$ e do DC foram mais lentas nos pacientes com IC em comparação aos controles e correlacionaram-se significativamente com menores valores de *Tlim* (P = 0,05). A cinética total da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ foi mais rápida nos pacientes do que nos controles (tempo médio de resposta (*MRT*) = 15,9 ± 2,0 s vs. 19,0 ± 2,9 s; P = 0,05), com uma resposta de "overshoot" presente apenas nos pacientes (7/10). Além disso, a razão $\tau\dot{V}O_{2p}/MRT-\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ foi maior nos pacientes (4,69 ± 1,42 s vs. 2,25 ± 0,77 s; P < 0,05) e correlacionou-se com a cinética do DC e o *Tlim* (R = 0,89 e 0,78, respectivamente; P = 0,01). Conclui-se que apesar dos avanços no tratamento medicamentoso da IC, os distúrbios nos ajustes circulatórios "centrais" e "periféricos" continuam a desempenhar um papel proeminente na limitação da cinética da $\dot{V}O_{2p}$ e tolerância a exercício de alta intensidade em pacientes não treinados com IC.

Palavras-chave: fluxo sanguíneo; insuficiência cardíaca; hemodinâmica; espectroscopia de raios *quasi*-infravermelhos; consumo de oxigênio.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das cardiopatias, e sua prevalência é elevada e vem aumentando na prática clínica. Nos EUA são 400 mil novos casos por ano, e a doença se constitui na principal causa de internação hospitalar em pacientes acima de 65 anos (Kannel, 1999). Em nosso meio, estima-se que 6,4 milhões de brasileiros sofrem de IC e esta é a principal causa de morte entre as doenças cardiovasculares (Albanesi Filho, 2005). Apesar dos avanços no tratamento farmacológico, a IC continua sendo doença de mau prognóstico, e as taxas de morbidade e mortalidade entre pacientes com IC grave permanecem proibitivamente elevadas (Florea et al., 1999; De Feo et al., 2005).

A mortalidade anual oscila entre 10% e 15% para pacientes não selecionados, e alcança cifras de 30% a 40% naqueles em fases mais avançadas da doença (Kannel, 1999). A limitação funcional imposta pela doença está associada à piora da qualidade de vida e também ao maior risco de morte (Fleg et al., 2000).

A IC é caracterizada clinicamente por fadiga, dispneia e intolerância aos esforços físicos. Essas anormalidades são decorrentes de importantes alterações estruturais, hemodinâmicas e metabólicas, decorrentes de ativação persistente e progressiva no sistema neuro-humoral. Dentre as principais alterações neuro-humorais se destacam o aumento da atividade simpática com aumento de noradrenalina, ativação do sistema renina-angiotensina com elevação de angiotensina II e aldosterona, aumento da atividade inflamatória com elevação de citocinas e aumento de endotelina e arginina vasopressina. Todos esses mediadores estão envolvidos no processo de remodelação ventricular com hipertrofia, isquemia, necrose, apoptose, fibrose e retenção de sódio e água. Paralelamente, esses mediadores atuam no processo de remodelação vascular, com disfunção endotelial, redução na produção e ação do óxido nítrico, levando à vasoconstrição e redução da perfusão tecidual. Em contraposição, existem elevações de peptídeo natriurético atrial e de prostaglandinas vasodilatadoras.

A ativação neuro-hormonal é determinante nas modificações estruturais como a remodelação ventricular e remodelação vascular, que determinam queda progressiva da função ventricular e disfunção endotelial respectivamente. Essas

alterações são aceitas como importantes determinantes da redução do débito cardíaco (DC), redução da perfusão periférica, hipoperfusão tecidual e muscular, que contribuem de forma significativa para a diminuição da tolerância aos esforços (Drexler, Hornig, 1996; Florea et al., 1999).

1.2 Mecanismos de limitação ao exercício na IC

Nos pacientes com IC vários mecanismos conduzem à progressiva deterioração da hemodinâmica, sendo um deles a ativação neuro-humoral secundária à redução do DC, e como resultado o aumento da resistência periférica, assim como o aumento da pós-carga. Paralelamente, há aumento da pré-carga, que particularmente deve-se à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e vasopressina, que promove a retenção de sódio e água pelo rim com consequente aumento de volemia, que determinará os sinais e sintomas de congestão pulmonar e sistêmica. Embora esses mecanismos sejam necessários para manter a pressão arterial e DC, uma estimulação neuro-humoral contínua pode aumentar a sobrecarga do coração e a redução do DC, que associados à disfunção microvascular, colocam em risco a perfusão tecidual, particularmente da musculatura esquelética e respiratória, que repercutirão na intolerância ao esforço.

Pacientes com IC geralmente apresentam redução da capacidade de exercício, e os principais sintomas são dispneia, fadiga e intolerância aos esforços. Estudos verificaram que a tolerância ao exercício em pacientes com IC leve a moderada é determinada, predominantemente, pela disfunção cardíaca. Já em pacientes com IC grave, além da redução do DC, os fatores periféricos assumem grande importância na intolerância ao exercício físico (Florea et al., 1999; Jonsdottir et al., 2006).

Recentemente, tem-se dado mais ênfase ao papel de fatores periféricos como causa de intolerância ao exercício em pacientes com IC. Isso se deve à baixa correlação entre tolerância ao exercício físico e função sistólica ventricular esquerda (McKelvie et al., 2002; McConnell, 2005).

A presença de IC, dependendo da gravidade, pode cursar com significativa redução na força dos músculos respiratórios e periféricos. Trabalhos recentes demonstram que a perda da força muscular respiratória é um dos fatores determinantes da dispneia em pacientes com IC, tornando-se mais significativa que a perda da capacidade de *endurance* muscular (Stassijns et al., 1996; Johnson et al., 1998; Dall'Ago et al., 2006).

Entretanto, existe variedade de alterações cardiovasculares, neuro-hormonais e musculoesqueléticas que contribui para a menor tolerância ao exercício físico nesse grupo de pacientes. Resultados de estudos recentes mostram que o exercício físico regular provoca melhora expressiva na capacidade funcional em pacientes portadores de IC. O incremento tem sido atribuído, em grande parte, a alterações nos tipos de fibra muscular, (Kiilavuori et al., 2000; Larsen et al., 2002; Jonsdottir et al., 2006; Passino et al., 2006) e aumento do fluxo sanguíneo muscular (\dot{Q}_m), além dos efeitos do treinamento físico na redução dos níveis plasmáticos de noradrenalina, angiotensina, aldosterona, vasopressina, endotelina e de citocinas, entre elas o fator de necrose tumoral e a interleucina-6, que estão diretamente associadas à maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e à disfunção endotelial. Além disso, o treinamento físico provoca ainda ajustes na própria fisiologia da fibra muscular (Braith et al., 1999; Maeda et al., 2001; Gielen, Hambrecht, 2005; Passino et al., 2006).

Portanto, ativação neuro-humoral, atividade inflamatória, disfunção endotelial e alterações estruturais cardíacas, vascular periférica e muscular esquelética parecem interferir de forma significativa na cinética do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), porém os mecanismos regulatórios locais não são totalmente conhecidos, principalmente durante o esforço físico.

1.3 Possíveis mecanismos determinantes da cinética da $\dot{V}O_{2p}$ na IC

No momento da transição do repouso para o início do exercício, durante os primeiros segundos de atividade física, o sistema energético do fosfagênico (ATP – CP) marca acentuadamente a ressintetização de ATP, diminuindo sua participação

com o prolongamento da atividade. Secundariamente, o sistema anaeróbico láctico é solicitado em maiores proporções, e a ressintetização de ATP a partir da glicólise é dependente das enzimas específicas e das mudanças nas concentrações de substratos, e numa intensidade de 50% do $\dot{V}O_2$ máximo a fosforilação seria 100% oxidativa. Quando um indivíduo parte de situação de repouso para exercício de alta intensidade, a taxa de aumento na fosforilação oxidativa é igual à constante de tempo (τ -tau) para a cinética do $\dot{V}O_2$. Quanto mais rápido ocorrerem os ajustes do metabolismo oxidativo, menor será o desgaste e, conseqüentemente, a fadiga será mais tardia (Guazzi, Agostoni, 2000; Grassi, 2001; Hughson et al., 2001).

Segundo Grassi e Agostoni (2000), na ausência de técnicas de medida direta para o estudo da cinética do $\dot{V}O_2$ têm sido utilizadas técnicas que inferem o consumo muscular de oxigênio ($\dot{V}O_{2m}$) de humanos, tais como extrapolação da cinética da captação pulmonar de oxigênio ($\dot{V}O_{2p}$); modelos matemáticos baseados primariamente na $\dot{V}O_{2p}$; determinação por espectroscopia por ressonância nuclear magnética da degradação de fosfocreatina no início do exercício.

Classicamente, a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ durante exercício submáximo de carga constante consiste em três fases fisiológicas distintas, expressas por modelos matemáticos (Poole, Jones, 2005; Poole et al., 2007):

Fase I – ou fase cardiodinâmica, representada por um rápido aumento na $\dot{V}O_{2p}$, que equivale a aproximadamente 15 ou 20 segundos de exercício, e o aumento da $\dot{V}O_{2p}$ se deve ao aumento no trabalho cardíaco e conseqüente aumento da perfusão sanguínea nos alvéolos (Barstow, Mole, 1991; Poole, Jones, 2005). Essa fase geralmente é excluída dos ajustes exponenciais utilizados para descrever a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ (Denadai, Caputo, 2003).

Fase II – representada por padrão monoexponencial positivo decrescente, sendo que o tempo necessário para se atingir 63% do seu valor final é a τ , ou seja, quanto maior a τ , mais lenta a resposta. Nessa fase há o contínuo aumento do retorno venoso e maior extração periférica de oxigênio (O_2), o que reflete nas mudanças do metabolismo oxidativo muscular e na chegada aos pulmões do sangue proveniente da musculatura ativa e, portanto, com menor conteúdo de O_2 (Barstow, Mole, 1991; Poole, Jones, 2005).

Fase III – representada por situação de “estado estável”, quando o exercício é realizado abaixo do limiar de lactato ou pequeno aumento linear em exercícios acima do limiar de lactato, o que é denominado de “componente lento” da $\dot{V}O_{2p}$ (Barstow, Mole, 1991; Poole, Jones, 2005).

Há um clássico debate sobre os fatores que limitam uma cinética mais favorável da $\dot{V}O_{2p}$ no início da atividade física, do repouso para uma demanda aumentada em exercícios máximos e submáximos. Especula-se sobre a predominância de fatores limitantes de natureza central (pulmão, coração e transporte sanguíneo) ou de natureza periférica, por exemplo, demora na ativação do metabolismo à nova demanda energética (inércia metabólica – fator muscular) (Grassi, 2001).

Teoricamente, mudanças no $\dot{V}O_2$ durante ou após o exercício são determinadas pela oxigenação tecidual (oferta de O_2) e pela velocidade na qual o O_2 pode ser utilizado para o metabolismo oxidativo (utilização de O_2). A oferta de O_2 depende de sete fatores: 1 – transporte e difusão de O_2 nos pulmões; 2 – conteúdo de O_2 nos sangue; 3 – função cardíaca; 4 – vasoconstrição periférica; 5 – capacidade de vasodilatação local; 6 – densidade capilar; e 7 – difusão de O_2 do sangue para os tecidos. Já a utilização de O_2 é determinada pelo número de mitocôndrias, que é influenciada pela distribuição do tipo de fibra na musculatura esquelética e pela atividade enzimática mitocondrial.

Diversos mecanismos contribuem para a redução da oferta de O_2 na IC: baixo DC, aumento na vasoconstrição devido à hiperatividade simpática (Francis et al., 1982), níveis elevados de angiotensina plasmática (Kato et al., 1996), comprometimento na vasodilatação mediada pelo óxido nítrico (Katz et al., 1992) e deficiência na redistribuição do fluxo sanguíneo dos tecidos inativos para a musculatura esquelética em atividade (Chiba et al., 2007). A utilização de O_2 pode estar limitada pela disfunção mitocondrial e/ou redução do número de mitocôndrias por causa da atrofia muscular e mudança na distribuição do tipo de fibra muscular para fibra tipo II (Drexler et al., 1992).

Considerando que o paciente com IC apresenta deficiências na oferta e na utilização de O_2 , a relativa contribuição de cada fator para retardar o início da

cinética do $\dot{V}O_2$ ainda não está bem estabelecida. Estudos com animais demonstraram atraso no aumento do fluxo sanguíneo capilar (Richardson et al., 2003) e redução mais rápida na pressão microvascular de O_2 ($P_{mv}O_2$) durante exercício submáximo em ratos com IC, sugerindo que a limitação se dá por causa da oferta de O_2 (Diederich et al., 2002). Essa noção é suportada por estudos realizados em humanos que demonstraram atraso na cinética durante teste ergométrico submáximo em pacientes com IC, e estava associada a atraso no aumento do DC (Koike et al., 1994; Matsumoto et al., 1999). Contudo, estudos que avaliaram determinantes fisiológicos da cinética do $\dot{V}O_2$ em nível muscular demonstraram que as anormalidades no metabolismo muscular não estão associadas à redução do \dot{Q}_m durante exercício submáximo em pacientes com IC (Mancini et al., 1994) (Kato et al., 1996). No entanto, esses protocolos de estudos envolveram pequenos grupos musculares e provavelmente não representam o comportamento em exercícios de corpo inteiro.

Somente após 1990 os estudos testaram a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ como potencial instrumento para avaliar a capacidade funcional de pacientes com IC. A maioria desses estudos claramente demonstrou que a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ durante exercício de carga constante abaixo do limiar de lactato está mais lenta em pacientes com IC, e que este atraso está associado com maior fadiga por causa da maior dependência do metabolismo anaeróbico (Sietsema et al., 1994; Chelimsky-Fallick et al., 1995; Koike et al., 1995; Belardinelli et al., 1997).

A cinética lenta da $\dot{V}O_{2p}$ leva a uma maior dependência das vias dependentes de O_2 para a regeneração do ATP e aumento dos subprodutos relacionados ao aumento da fadigabilidade muscular (por exemplo, fosfato inorgânico e H^+) (Barstow, Mole, 1987; Poole, Jones, 2005). Na verdade, a aceleração da cinética da $\dot{V}O_{2p}$ após estratégias terapêuticas e reabilitação tem sido associada à melhora da tolerância ao exercício em pacientes com IC (Myers et al., 2001; Taniguchi et al., 2003; Dall'Ago et al., 2006), sugerindo que a melhora ou resolução do metabolismo oxidativo prejudicada no início do exercício físico têm importantes implicações clínicas (Arena et al., 2001).

Ainda não está bem estabelecido se a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ é sensível para detectar efeitos de intervenções terapêuticas em pacientes com IC. Até o momento,

estudos preliminares com pequenas amostras demonstraram que a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ pode ser usada em pacientes com IC para avaliar os efeitos dos agentes β -bloqueadores (Taniguchi et al., 2003), treinamento físico (Roditis et al., 2007) e transplante cardíaco (Borrelli et al., 2003). Além de classificar o comprometimento funcional, a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ também pode ser usada para estratificação de risco em IC. De acordo com Brunner-La Rocca et al. (1999) e Schalcher et al. (2003), a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ durante exercício abaixo do limiar ventilatório demonstrou ser preditor independente de mortalidade na IC.

1.4 A relação oferta-utilização de O_2 durante o exercício na IC

A relação entre oferta e $\dot{V}O_2$ para a musculatura em exercício depende da função coordenada dos sistemas respiratório, cardiovascular e músculo-esquelético (Poole et al., 2007). Atualmente, muitos são os trabalhos explorando a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ e sua relação com a saúde e a doença para tentar elucidar muitas dúvidas acerca das alterações fisiológicas de diferentes patologias (Poole et al., 2007, 2008). Da mesma forma, a cinética da oxigenação muscular periférica durante o exercício, mensurada por meio dos valores das variações da concentração relativa de deoxi-hemoglobina + mioglobina ($\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$) pela técnica da espectroscopia por raios *quasi*-infravermelhos (*NIRS – near infrared spectroscopy*), tem sido muito utilizada na tentativa de fornecer informações úteis em relação à determinação dos efeitos de diferentes intervenções na dinâmica da oferta de O_2 em relação ao $\dot{V}O_{2m}$ em pacientes com diabetes tipo II (Bauer et al., 2007) e DPOC (Chiappa et al., 2009).

A *NIRS* é uma técnica que permite a monitorização da oxigenação muscular periférica de forma contínua e não invasiva durante o exercício dinâmico em adultos (Sahlin, 1992; Boushel, Piantadosi, 2000; Boushel et al., 2001; Kowalchuk et al., 2002; Ferrari et al., 2004; Neary, 2004). Dados provenientes da *NIRS* têm sido utilizados como representativos da extração muscular de O_2 na microcirculação local (Ferreira et al., 2005b). Especificamente, o tempo de resposta da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ é uma função inversa do equilíbrio dinâmico entre a oferta e utilização de O_2 na área sob investigação (DeLorey et al., 2003, 2005; Grassi et al., 2003; Ferreira et al.,

2005a, 2005b). Vários estudos demonstraram que a $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ fornece um índice da fração de O_2 extraída, e sua análise, em paralelo com a da cinética da fase II da $\dot{\text{V}}\text{O}_{2p}$, pode permitir inferências úteis acerca da oferta microvascular de O_2 via princípio de Fick (DeLorey et al., 2003, 2005; Grassi et al., 2003; Ferreira et al., 2005a, 2005b).

Baseando-se no princípio de Fick, o $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ depende de fatores centrais (oferta de O_2 aos tecidos) e de fatores periféricos (utilização e extração de O_2 aos tecidos):

$$\dot{\text{V}}\text{O}_2 = \text{DC} \cdot \text{C(a-v)}\text{O}_2$$

Equação 1

Sendo:

$\dot{\text{V}}\text{O}_2$ = consumo de oxigênio

DC = débito cardíaco

$\text{C(a-v)}\text{O}_2$ = diferença arteriovenosa de oxigênio

Portanto, a cinética da $\dot{\text{V}}\text{O}_{2p}$ mais lenta em pacientes com IC pode ocorrer por uma resposta lenta do DC (prejuízo do transporte convectivo) e/ou da extração tissular de O_2 . Desta forma, o fluxo sanguíneo microvascular está intimamente relacionado às alterações do $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ e da $\text{C(a-v)}\text{O}_2$ (Ferreira et al., 2006).

Como a $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$, estimada pela *NIRS*, se aproxima de modo quantitativo e qualitativo da $\text{C(a-v)}\text{O}_2$ (Grassi et al., 1996, 2003), inferências a respeito da cinética do fluxo sanguíneo microvascular seriam realizadas com base no padrão de respostas simultâneas da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ e da $\dot{\text{V}}\text{O}_{2p}$ após o início do exercício.

Nesse contexto, é amplamente reconhecido que as respostas hemodinâmicas da microcirculação muscular no início do exercício se caracterizam por rápida fase inicial, “fase I”, relacionada aos efeitos mecânicos da contração muscular (ou seja, a bomba muscular) e, provavelmente, à rápida vasodilatação; e uma fase lenta, “fase II”, relacionada à demanda metabólica, resultante do feedback do controle metabólico, ou seja, equilíbrio dinâmico entre oferta e utilização de O_2 (Saltin, 2007). Em contraste, a resposta do $\dot{\text{V}}\text{O}_{2m}$ é bem caracterizada por uma função

monoexponencial desde o início da contração muscular (Barstow, Mole, 1987). Portanto, o padrão de resposta da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ englobaria um atraso precoce, em que a disponibilidade de O_2 seria suficiente, ou excederia a demanda (*TD - Time delay*), seguida de rápido aumento, por causa da inadequação da oferta de O_2 (cinética do fluxo sanguíneo capilar mais lenta) em relação à taxa de mudança do $\dot{V}\text{O}_2$ (Ferrari et al., 2004; Ferreira et al., 2005a, 2005b; Poole et al., 2007). Nesse contexto, a cinética total da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ seria inversamente relacionada à cinética da oferta microvascular de O_2 (Grassi et al., 2003; DeLorey et al., 2005; Ferreira et al., 2005a, 2005b).

Esse padrão de resposta da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ é muito semelhante, mas na direção oposta, à $P_{\text{mv}}\text{O}_2$. De acordo com Behnke et al. (2007), utilizando a Técnica da Marcação Fosforescente, a $P_{\text{mv}}\text{O}_2$, no início da contração muscular permanece constante por 10-20 segundos antes de cair exponencialmente até o estado estável. Esses autores interpretam o perfil como indicativo de que, no início do exercício, os aumentos do \dot{Q}_m e do $\dot{V}\text{O}_{2m}$ seriam semelhantes (isto é, $P_{\text{mv}}\text{O}_2$ estaria inalterada nos primeiros 10-20 segundos). Na sequência, o \dot{Q}_m aumentaria em taxa menor do que o $\dot{V}\text{O}_{2m}$, conduzindo à queda da $P_{\text{mv}}\text{O}_2$ até valores no estado estável. A queda da $P_{\text{mv}}\text{O}_2$ abaixo de valores no estado estável (*“undershoot”*) seria indicativo de limitação da oferta muscular de O_2 (relativo ao $\dot{V}\text{O}_{2m}$).

Seguindo o raciocínio, inferimos o comportamento das variações da oferta muscular de O_2 , relativas à necessidade de O_2 por meio da mensuração da taxa de fração de O_2 extraída, como estimada pela $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ pela *NIRS*. Nessa técnica, o padrão de resposta da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ após o início do exercício se aproxima, de modo quantitativo e qualitativo, da $C(a-v)\text{O}_2$. Assim, inferências a respeito da cinética do \dot{Q}_m seriam realizadas com base no padrão de respostas da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ após o início do exercício. Ou seja, para determinado $\dot{V}\text{O}_2$, as respostas da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ seriam o inverso das respostas da $P_{\text{mv}}\text{O}_2$, sendo ambas inversamente relacionadas ao fluxo sanguíneo microvascular (Ferreira et al., 2005a, 2005b).

É amplamente reconhecido que os distúrbios na difusão e/ou transporte convectivo de O_2 para a mitocôndria muscular esquelética (Hughson, Smyth, 1983;

Hughson et al., 2001; MacDonald et al., 2001) e/ou maquinaria metabólica intramuscular (Grassi et al., 1996, 1998; Burnley et al., 2000) explicariam a cinética prolongada da $\dot{V}O_{2p}$ em pacientes com distúrbios cardiopulmonares e metabólicos (Nery et al., 1982; Sietsema et al., 1994; Belardinelli et al., 1997). Prevê-se, portanto, que se o aumento da oferta microvascular de O_2 no músculo retarda a uma extensão maior que a taxa de mudança no $\dot{V}O_{2m}$ (como estimado pela cinética do "componente primário" da $\dot{V}O_{2p}$) (Barstow, Mole, 1987; Grassi et al., 1996, 1998), a $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ será acelerada nos pacientes com IC (DeLorey et al., 2003, 2005; Grassi et al., 2003; Ferreira et al., 2005a, 2005b). Por outro lado, se a taxa de aumento na extração de O_2 é mais lenta em pacientes com IC no início do exercício, isto seria argumentar contra papel predominante da insuficiente oferta microvascular de O_2 em limitar a cinética do $\dot{V}O_{2m}$, sugerindo que a dinâmica do $\dot{V}O_2$ seja limitada por lenta ativação de vias metabólicas intracelulares (Grassi et al., 1996, 1998; Burnley et al., 2000).

A relação dinâmica entre a oferta microvascular e a utilização de O_2 tem sido explorada apenas em modelos animais com IC não tratados, induzida por infarto do miocárdio (Kindig et al., 1999; Diederich et al., 2002; Behnke et al., 2004, 2007; McDonough et al., 2004; Eklund et al., 2005). Ao utilizar uma técnica de fosforescência para obter medidas $P_{mv}O_2$ intravital (Rumsey et al., 1988), os investigadores relataram que a IC era de fato associada com desbalanço entre oferta microvascular de O_2 e $\dot{V}O_2$, um achado modulado pela gravidade da doença (Diederich et al., 2002; Eklund et al., 2005), tipo de fibra muscular (Behnke et al., 2004; McDonough et al., 2004) e senescência (Eklund et al., 2005; Behnke et al., 2007). No entanto, não se sabe se essas observações são efetivamente aplicáveis aos seres humanos que desenvolvem naturalmente a IC e recebem tratamento farmacológico contemporâneo.

Nas últimas décadas testemunhamos grandes mudanças nos paradigmas de tratamento da IC com a validação em grandes estudos randomizados dos efeitos benéficos dos antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)) e da redução da hiperatividade simpática com os bloqueadores β -adrenérgicos, que provaram serem drogas eficazes no bloqueio da ativação neuro-

hormonal com consequências positivas na história natural da IC. De fato, a terapia combinada com IECA ou BRA e bloqueadores β -adrenérgicos (Dickstein et al., 2008; Hunt et al., 2009) é particularmente enfatizada nas diretrizes de tratamento da IC. Essas recomendações baseiam-se nas evidências de que essas drogas atuam sinergicamente para melhorar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diminuir o remodelamento ventricular, com efeitos positivos em reduzir significativamente hospitalizações e mortalidade (Packer et al., 1996; Dickstein et al., 2008; Hunt et al., 2009). Entretanto, não conhecemos com profundidade quais seriam as influências dessas drogas nos mecanismos periféricos de intolerância ao esforço que acompanham as fases mais avançadas da disfunção ventricular. Por outro lado, permanecem desconhecidos os efeitos da IC sobre a relação oferta-utilização muscular periférica de O_2 no início do exercício em humanos com desenvolvimento natural da doença e recebendo tratamento otimizado com IECA e β -bloqueadores.

Com essas dúvidas, nossa proposta neste estudo seria avaliar a cinética microvascular de oxigênio durante o esforço em pacientes com IC cardíaca sintomática e otimamente tratados e suas possíveis relações ou influências nos mecanismos envolvidos na intolerância ao exercício, que é o principal marcador clínico da IC, julgando que o real entendimento dos mecanismos etiológicos que levam ao comprometimento da troca de O_2 na microcirculação na IC é crucial para a compreensão dos mecanismos de intolerância ao exercício e para o planejamento de estratégias eficazes de reabilitação e com objetivo de reduzir os encargos clínicos nesta população de pacientes.

A hipótese principal do estudo foi a de que os avanços terapêuticos no tratamento da IC poderiam ter melhorado a oferta microvascular de O_2 a um ponto em que a lentidão da maquinaria metabólica intramuscular passaria a ser o fator limitante da resposta cinética da $\dot{V}O_{2p}$. A negação da hipótese do estudo, portanto, implicaria que a oferta de O_2 seria o fator limitante da rapidez dos ajustes aeróbicos ao exercício dinâmico nessa população de pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Primário

O objetivo do presente estudo foi investigar a relação dinâmica entre oferta e utilização microvascular de O_2 na transição do exercício leve (sem carga) para o intenso, em pacientes com IC, não treinados, em classe funcional da *NYHA* II e III, comparados a um grupo controle de indivíduos saudáveis.

2.2 Secundário

Avaliar o comportamento cinético da $\dot{V}O_{2p}$, da fração de O_2 extraída na musculatura esquelética pela *NIRS* e do DC pela cardioimpedância elétrica transtorácica em pacientes com IC com tratamento otimizado.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo controlado, prospectivo e transversal.

3.2 Amostra

Foram estudados dez pacientes do sexo masculino, não fumantes, portadores de IC, recrutados no ambulatório de IC da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e onze controles saudáveis, de idade e gênero pareados. Os pacientes tinham diagnóstico de IC crônica, FE < 35%, verificada pelo ecocardiograma bidimensional e classe funcional da *NYHA* II e III. Os pacientes estavam em tratamento farmacológico otimizado, de acordo com as recomendações do *American Heart Association* e *American College of Cardiology*, para tratamento do estágio C da IC (Hunt et al., 2009). Todos estavam recebendo IECA/BRA e β -bloqueador (carvedilol 50 mg/dia), e quatro pacientes recebiam espironolactona (25 mg/dia). Nenhum paciente apresentou descompensação da IC ou foi hospitalizado durante o período do estudo. Foram excluídos pacientes com evidência funcional de DPOC (relação VEF₁/CVF < 70% do previsto), anemia (hemoglobina < 13 g/dL), asma induzida pelo exercício, diabetes mellitus ou outra doença metabólica, arritmias ventriculares significantes, fibrilação atrial, angina instável e infarto agudo do miocárdio nos 12 meses anteriores. A fim de evitar os efeitos da atividade física sobre os fatores determinantes da cinética da $\dot{V}O_{2p}$ e da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$, nenhum paciente havia sido submetido a reabilitação cardiovascular previamente ao estudo.

O grupo controle foi recrutado entre funcionários e pós-graduandos do complexo UNIFESP/Hospital São Paulo, e também foi cuidadosamente selecionado a fim de recrutar pessoas que não haviam participado de qualquer programa de exercício físico nos cinco anos anteriores e não praticavam atividade física regular. Os indivíduos obrigatoriamente não tinham doenças crônicas pulmonares, cardiovasculares, doenças autoimunes e metabólicas. Antes da inclusão no estudo, foram submetidos a avaliação clínica e selecionados por meio de testes de função pulmonar, análise bioquímica do sangue, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma e teste ergométrico.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (Projeto nº 0935/07 – Anexo 1), e todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2). O projeto recebeu apoio financeiro por meio de bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ.

3.3 Delineamento do estudo

Para o desenvolvimento do estudo foram necessárias três visitas para a coleta dos dados.

Visita 1

Os indivíduos foram submetidos a avaliação clínica padronizada feita pelo médico cardiologista responsável pelo ambulatório de IC da UNIFESP. Essa avaliação tinha como objetivo garantir a estabilidade clínica, evitar modificações do esquema terapêutico nos três meses precedentes (sem aumento na dose de diuréticos) e verificar qualquer fator que inviabilizasse a participação no estudo.

Visita 2

No Laboratório de Exercício do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP, realizava-se teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental do tipo rampa (5-10 W/min nos pacientes e 15-20 W/min nos controles), em cicloergômetro, limitado por sintomas, seguido por 3 e 2 minutos de recuperação ativa e passiva, respectivamente. O objetivo foi determinar a carga para o TECP de carga constante. A diferença entre a $\dot{V}O_{2p}$ no LA e a $\dot{V}O_{2p}$ no pico do esforço ($\Delta \dot{V}O_{2p}$ pico-LA) foi calculada.

Visita 3

Na visita subsequente, os sujeitos realizaram TECP de carga constante até o limite de tolerância, sendo que a $\dot{V}O_{2p}$ era equivalente a 40-50% da $\Delta \dot{V}O_{2p}$ pico-LA (~ 70-80% da carga de pico). O tempo até o limite de tolerância ao exercício (T_{lim}) foi definido como o tempo em que os indivíduos interrompem o teste mediante sensação de dispneia ou desconforto periférico máximo, ou impossibilidade de manter a frequência de rotação previamente estabelecida por mais de 10 segundos mesmo com o encorajamento dos investigadores.

3.4 Mensurações

3.4.1 Oxigenação muscular periférica

A determinação da oxigenação muscular periférica foi feita pelo método de espectroscopia por raios *quasi-infravermelhos* (*NIRS – near infrared spectroscopy*); uma técnica amplamente validada para a monitorização da oxigenação tissular de forma contínua e não invasiva durante o exercício dinâmico (Sahlin, 1992; Boushel, Piantadosi, 2000; Boushel et al., 2001; Kowalchuk et al., 2002; Ferrari et al., 2004; Neary, 2004).

A espectroscopia baseia-se na facilidade relativa na qual a luz infravermelha (700-1000 nm) ultrapassa os tecidos biológicos (osso, pele e músculo), sendo que a quantidade de luz recuperada, após a iluminação de um dado tecido, depende do grau de dispersão tecidual e da absorção pelos cromóforos teciduais. De acordo com a Lei de Beer-Lambert, a perda da intensidade de luz num dado comprimento de onda (A) é proporcional à concentração do cromóforo (c), ao coeficiente de extinção específico do cromóforo (α), ao caminho percorrido pela luz (β = distância inter-optodos x constante de proporcionalidade da distância média entre emissão e recepção) e à perda por reflexão (G), ou seja:

$$A = \alpha \cdot c \cdot \beta + G$$

Os *probes* (emissor de luz e fotorreceptor) foram posicionados no ventre do músculo vasto lateral do quadríceps esquerdo, entre o epicôndilo lateral e o trocanter do fêmur, fixados com fita adesiva apropriada e envoltos com faixa de neoprene para impedir a penetração da luz, que poderia interferir na captação adequada do sinal (Figura 1).

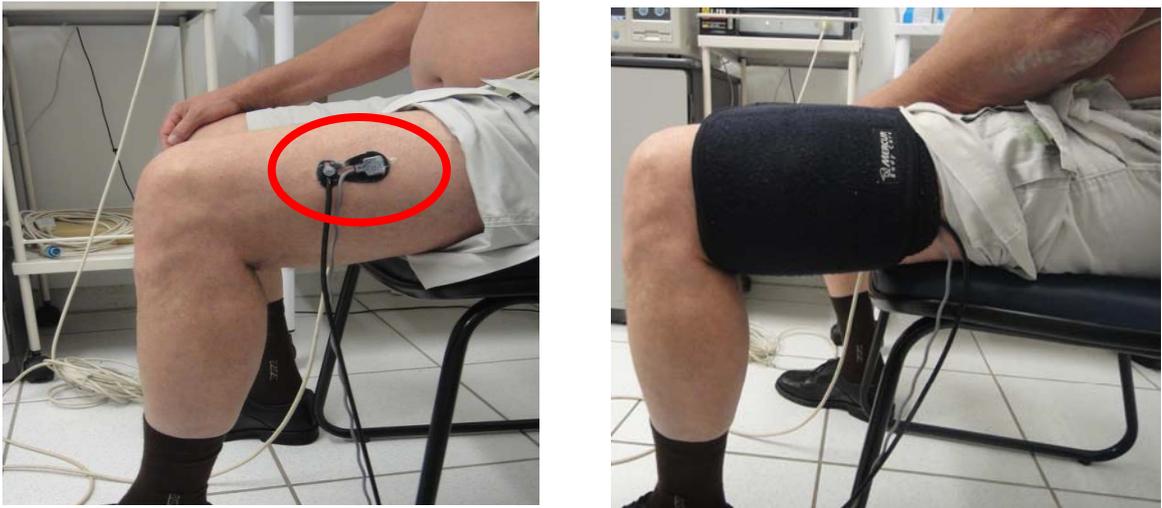


Figura 1. Posicionamento dos *probes* da NIRS no músculo vasto lateral do quadríceps esquerdo, fixados com fita adesiva apropriada e envoltos com faixa de neoprene

Durante mudanças no O_2 tecidual, três moléculas sabidamente afetam a absorção da luz infravermelha: hemoglobina (Hb), mioglobina (Mb) e citocromo c oxidase. Assim, o método permite a avaliação dinâmica das variações (Δ) das concentrações relativas de oxi-hemoglobina + mioglobina ($[O_2\text{-Hb+Mb}]$), deoxi-hemoglobina + mioglobina ($[\text{deoxi-Hb+Mb}]$), hemoglobina + mioglobina total ($[\text{Hb+Mb}_{\text{tot}}]$) (ou seja, do volume de sangue local), além do índice de oxigenação tissular, índice de oxigenação tissular normalizado para o volume e do estado oxidativo do cobre presente na citocromo c oxidase.

Embora a distinção entre Hb e Mb no que diz respeito à absorção da luz infravermelha não possa ser feita, o sinal da $[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ obtido pela NIRS durante o exercício tem sido usado como índice da fração de O_2 extraída na microcirculação, refletindo o balanço entre a oferta e utilização de O_2 na musculatura periférica, pois as medidas da NIRS refletem, primariamente, mudanças nas pequenas arteríolas, capilares e vênulas, com o volume capilar representando cerca

de 84% do volume microvascular muscular. Assim, assume-se que o aumento nas [deoxi-Hb+Mb] reflita elevações na fração de O₂ extraída e maior desoxigenação no território microvascular.

De fato, diversos laboratórios têm utilizado o sinal da Δ [deoxi-Hb+Mb] como indicador das mudanças na oxigenação microvascular durante o exercício (Boushel, Piantadosi, 2000; Boushel et al., 2001; Grassi et al., 2003; Ferreira et al., 2005a, 2005b; Chiappa et al., 2008, 2009), pois o padrão de resposta da Δ [deoxi-Hb+Mb] após o início do mesmo se aproxima de modo quantitativo e qualitativo daquele apresentado pela C(a-v)O₂ (Grassi et al., 1996; Guazzi, Agostoni, 2000).

Baseando-se no princípio de Fick (Equação 1), temos que, durante o exercício, a C(a-v)O₂ (fração de O₂ extraída) depende da relação entre a utilização ($\dot{V}O_2$) e oferta (fluxo sanguíneo) de O₂. Considerando o $\dot{V}O_2$ em condição estável para um dado conteúdo arterial de O₂, a extração de O₂ será inversamente relacionada ao fluxo sanguíneo. Portanto, quanto menor a oferta convectiva/difusiva de O₂, maior será a extração tissular de O₂. Dessa forma, no presente estudo, utilizamos somente a Δ [deoxi-Hb+Mb] porque reflete a C(a-v)O₂ de maneira qualitativa e quantitativa na transição repouso-exercício, sendo assim um índice de extração local de O₂ e, portanto, da relação utilização-oferta de O₂ (DeLorey et al., 2003, 2005; Grassi et al., 2003).

O sistema NIRO 200[®] (Hamamatsu Photonics, Japan) (Figura 2) não mensura os valores absolutos de [deoxi-Hb+Mb], por não medir a redução de dispersão do tecido (Koga et al., 2007). Portanto, os valores foram registrados como delta (Δ) da linha de base em unidades de micromolar por centímetro ($\mu\text{M}/\text{cm}$) e expressos em relação à amplitude de variação (%) da linha de base até o estado estável.



Figura 2. Sistema NIRO 200[®], Hamamatsu Photonics, Japan

3.4.2 Cardioimpedância elétrica transtorácica - *Physioflow*TM

Para medida contínua e não invasiva do DC durante o TECP em carga constante (Charloux et al., 2000) utilizou-se o Equipamento *PhysioFlow*TM PF-05 (Manatec Biomedical, France) (Figura 3). Nesse sistema, o DC é calculado pelo produto entre a frequência cardíaca (FC) e o volume de ejeção sistólico (VES), por meio dos traçados eletrocardiográficos e da impedância elétrica, respectivamente. O aumento da impedância torácica induzida por variações positivas do volume sanguíneo torácico durante a sístole determina o VES, no qual é calculado como (Bernstein, 1986):

$$\text{VES} = \rho \cdot (L / Z_0)^2 \cdot dZ/dt_{\text{máx}} \cdot \text{tempo de ejeção do ventrículo esquerdo}$$

Equação 2

Sendo:

ρ = resistividade do sangue

L = distância entre o eletrodo emissor (*spot*) e os receptores

Z_0 = impedância basal

$dZ/dt_{\text{máx}}$ = variação máxima de impedância durante a sístole, como determinada pelo traçado da impedância elétrica.

Os tecidos biológicos têm diferentes propriedades elétricas, sendo que o sangue é o tecido corpóreo mais condutível dentro do tórax. Como a circulação é pulsátil e os vasos arteriais são flexíveis, as diferenças do volume sanguíneo pulsátil são feitas em nível do sistema arterial torácico, principalmente na aorta. Essa mudança do volume sanguíneo influencia na condutividade, e conseqüentemente, na impedância do tórax em oposição à corrente elétrica. Assim, as diferenças na impedância elétrica torácica são criadas pelas mudanças da velocidade e do volume sanguíneo na aorta (Bernstein, 1986).

Dessa forma, o VES é determinado pelas variações da impedância torácica no tempo, induzidas por variações do volume sanguíneo torácico durante o ciclo cardíaco (Miller, Horvath, 1978). Após o registro do VES, o DC é automaticamente calculado pelo produto entre este e a FC. Valores de correlação entre medidas de VES por cardioimpedância e aquelas obtidas por técnicas invasivas variaram entre 0,87 e 0,94 (Newman, Callister, 1999).

Em experimentos prévios, o coeficiente de variação para as mudanças no DC e VES durante o exercício foi de 3,3 e 4,1 %, respectivamente. Nesses ensaios preliminares, as alterações do DC medidas por cardiografia de impedância foram consistentes com os valores previstos de $\dot{V}O_{2p}$ usando a relação submáxima de DC- $\dot{V}O_{2p}$ descrita em pacientes com IC (Borghesi-Silva et al., 2008).

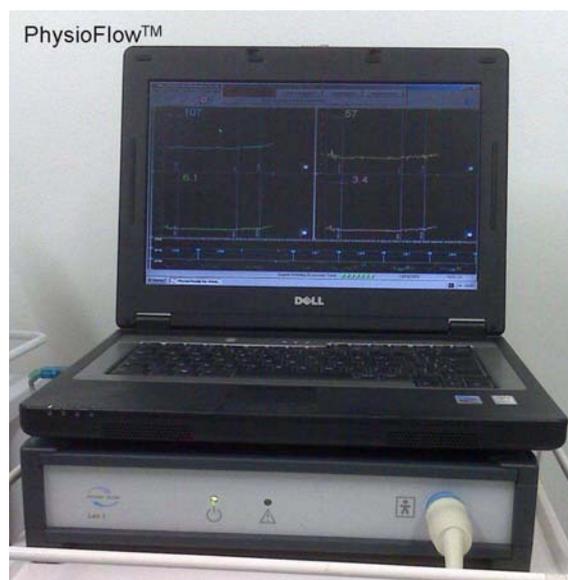


Figura 3. Equipamento de cardioimpedância elétrica transtorácica - PhysioFlow™

O *PhysioFlow*TM mede as mudanças na impedância pela aplicação de uma corrente elétrica alternada de alta frequência (75 KHz) e de baixa amplitude (3,8 mA) através do tórax. O sistema era autocalibrado individualmente levando-se em consideração idade, estatura, massa corporal e pressão arterial. A monitorização consistia na colocação de seis eletrodos torácicos dispostos do seguinte modo: azul e branco, na região anterossuperior do músculo esternocleidomastóideo (emitem a corrente elétrica); vermelho, posicionado na metade superior do esterno na linha de V1 (longilíneos), ou metade inferior do esterno (brevilíneos); laranja, na região do ictus cordis, correspondente ao eletrodo V6 do ECG; Verde e preto, posicionados na região dorsal, fixados sobre a coluna espinhal em altura correspondente à porção média do esterno e ao processo xifoide, respectivamente (Figura 4).

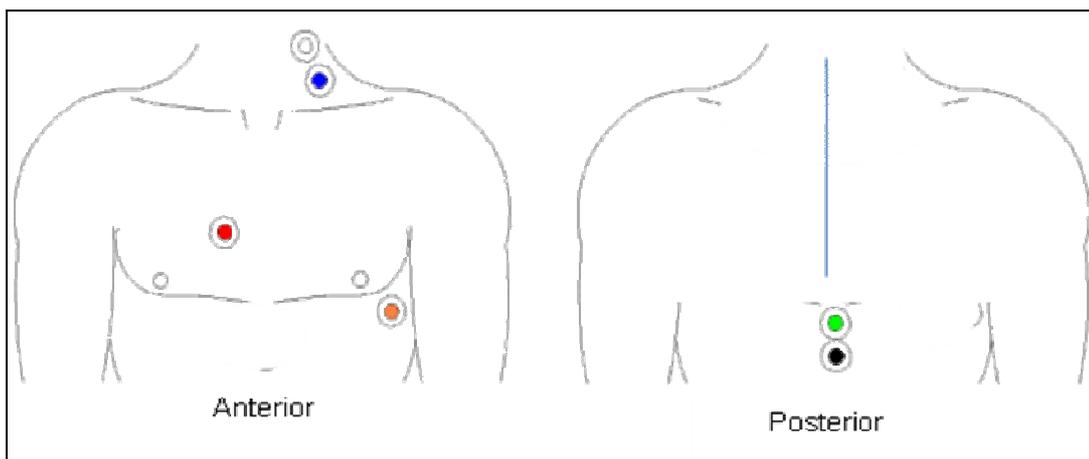


Figura 4. Posicionamento dos eletrodos para captação da impedância e do traçado eletrocardiográfico

Durante a monitorização hemodinâmica, os sinais de impedância e do registro de ECG são apresentados *on-line*, e os dados hemodinâmicos são representados em um computador acoplado ao aparelho. As principais variáveis obtidas dinamicamente durante o teste de exercício pelo *PhysioFlow*TM são: *HR* = *Heart Rate* (FC, bpm), *SV* = *Stroke Volume* (VS, mL), *CO* = *Cardiac Output* (DC, L/min) e *CI* = *Cardiac Index* (índice cardíaco = DC/área de superfície corporal, L/min/m²) (Figura 5).

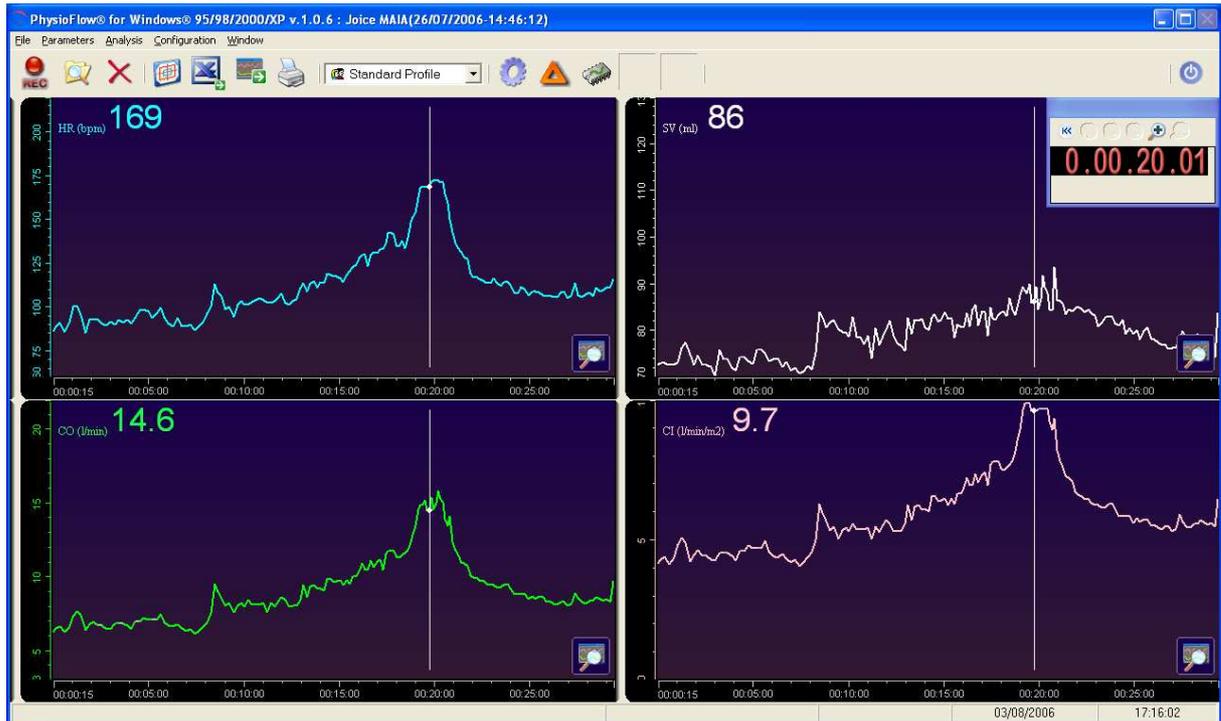


Figura 5. Principais variáveis obtidas dinamicamente pelo *PhysioFlow*TM durante os testes de exercício

3.4.3 Teste de exercício cardiopulmonar

3.4.3.1 Ergômetro

O cicloergômetro utilizado foi o Corival[®] 400 (*Medical Graphis Corporation, St. Paul, Minn, USA*). É composto por um sistema de frenagem eletromagnética com capacidade de graus de potência entre 5 a 492 W e faixa de rotação entre 5 e 125 rotações por minuto (rpm). Nesse ergômetro, o zero real pode ser mantido com o acionamento de um sistema motor da roda livre (*free wheel*) que, ao movimentar o ergômetro em 60 rpm, elimina virtualmente o trabalho inercial de movimentação dos pedais e das pernas. Seu modo de operação é de potência regulada, com ajuste automático do trabalho efetivo realizado. A carga ou potência aplicada em W (J/s) ou Kiloponds (6,12 W) é obtida a partir de modificações no campo magnético do mecanismo controlador dos pedais.

3.4.3.2 Carro metabólico estacionário e variáveis obtidas

O sistema utilizado foi o CardiO_2 (CPX^{TM} Medical Graphis Corporation, St. Paul, MN, USA), constituído por um módulo de fluxo e de gases, e um computador com *software Breeze SuíteTM*, o qual controla o cicloergômetro e fornece apresentação gráfica e os relatórios dos exames. Adicionalmente, há uma placa de captação de ECG no microcomputador acoplado ao sistema. O módulo de análise de gases determina a fração expirada mista dos gases respiratórios por meio do método respiração-por-respiração. A análise da concentração de O_2 é feita por meio de célula de zircônio, e a análise da concentração de CO_2 é realizada em analisador óptico por absorção da luz infravermelha.

O módulo de análise de gases era calibrado antes de cada teste utilizando amostra gasosa de referência, com 21% de O_2 em balanço nitrogenado, e mistura de calibração com 12% de O_2 e 5% de gás carbônico em mistura de balanço nitrogenado.

Os dados obtidos foram direcionados ao sistema CardiO_2 para mensuração, respiração-por-respiração, da captação pulmonar de oxigênio ($\dot{V}\text{O}_{2\text{p}}$, mL/min), liberação pulmonar de dióxido de carbono ($\dot{V}\text{CO}_{2\text{p}}$, mL/min), razão de trocas respiratórias (R), ventilação minuto ($\dot{V}\text{E}$, L/min), frequência respiratória (f, cpm), equivalentes ventilatórios para o O_2 e CO_2 ($\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_{2\text{p}}$ e $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_{2\text{p}}$) e pressão expiratória final de O_2 e CO_2 ($P_{\text{EF}\text{O}_2}$ e $P_{\text{EF}\text{CO}_2}$, mmHg). A FC (bpm) foi determinada usando o intervalo R-R do eletrocardiograma de 12 derivações (*CardioPerfectTM* – Medical Graphis Corporation, St. Paul, MN, USA). A saturação periférica de oxigênio arterial foi determinada pela oximetria de pulso (SpO_2 , %) da marca *OnyxTM* (Nonim, Plymouth, MN, USA), que registra cada onda de pulso a partir da diferença de absorção de dois comprimentos de onda infravermelha.

3.4.3.3 Teste de exercício incremental

Uma análise clínica prévia do indivíduo antes de cada TECP foi realizada em repouso e constava da ausculta pulmonar e cardíaca, monitorização pressórica sistêmica, eletrocardiográfica e da oximetria de pulso. Os indivíduos foram orientados a evitar cafeína e álcool antes dos testes.

Utilizou-se um protocolo incremental do tipo rampa (i.e, com incrementos lineares e contínuos). O teste era iniciado com 2 minutos de repouso, necessários para avaliação clínica, medida de dispneia (utilizando a escala de Borg), obtenção de dados metabólicos, cardiovasculares, ventilatórios e de trocas gasosas. O início do esforço era em carga zero e com pedal rodando livremente (*free wheel*) por 2 minutos; os indivíduos eram orientados a começar a pedalar na frequência de 60 rpm. Ao final desse período, a carga foi introduzida com incrementos gradativos a cada minuto (5 ou 10 W, considerando-se os valores previstos de $\dot{V}O_{2p}$ máximo, a avaliação clínica do indivíduo, o nível de atividade física regular e a familiarização com o cicloergômetro), o incremento da carga era ajustado de tal forma que o teste fosse limitado por sintomas num tempo ideal entre 8 a 12 minutos. A velocidade de rotação do pedal mantinha-se entre 60 a 65 rpm e os indivíduos eram encorajados a continuar o exercício pelo maior tempo possível até atingir o máximo de sua tolerância. A $\dot{V}O_{2p}$ pico definida como o maior valor obtido durante o teste e comparado com os padrões brasileiros (Neder et al., 1999; Neder, Nery, 2002a, 2002b).

O teste foi limitado por sintomas, ou seja, interrompido mediante sensação de dispneia ou desconforto periférico máximo que impossibilitasse a continuidade do mesmo, ou ainda, impossibilidade de manter a frequência de rotação previamente estabelecida por mais de 10 segundos. Caso os indivíduos apresentassem alterações eletrocardiográficas importantes, instabilidade hemodinâmica, vertigem, palidez ou fraqueza, o teste era interrompido pelo médico responsável. Durante a recuperação, era solicitado a continuar pedalando na rotação do período inicial por 2 minutos.

Os indivíduos foram questionados acerca da sensação de esforço ventilatório e cansaço nos membros inferiores a cada 2 minutos, de acordo com a escala categórica de Borg 0-10. A $\dot{V}O_{2p}$ -LA foi estimada pelo método de troca gasosa, inspecionando visualmente o ponto de inflexão da $\dot{V}CO_{2p}$ em relação à $\dot{V}O_{2p}$ (*V slope* modificado) e, secundariamente, confirmado pelo método ventilatório, quando $\dot{V}E/\dot{V}O_{2p}$ e $P_{EF}O_2$ aumentaram, enquanto $\dot{V}E/\dot{V}CO_{2p}$ e $P_{EF}CO_2$ mantiveram-se estáveis. A leitura foi feita independentemente por dois observadores experientes, sem conhecimento dos resultados do outro ou identidade do indivíduo.

3.4.3.4 Teste de exercício de carga constante

Após a avaliação clínica em repouso (ausculta pulmonar e cardíaca, monitorização pressórica sistêmica, eletrocardiográfica e oximetria de pulso), os indivíduos eram monitorizados com a cardioimpedância elétrica transtorácica e com a *NIRS*. O teste era iniciado com 2 minutos de repouso para medida de dispneia (escala de Borg), obtenção de dados metabólicos, cardiovasculares, ventilatórios e de trocas gasosas. O início do esforço também era em carga zero, e com pedal rodando livremente (*free wheel*) durante 2 minutos. Ao final desse período, a taxa de trabalho aumentava subitamente para a carga alvo (~ 70-80% da carga de pico), sendo solicitada a manutenção da frequência rotacional prévia. O teste foi limitado por sintomas, sendo que o indivíduo foi orientado a mantê-lo até o *Tlim*.

Por questões de segurança, o médico responsável pelo exame poderia interromper o teste na presença dos seguintes critérios: (1) relato de dor torácica sugestiva de isquemia, vertigem ou pré-síncope; (2) alterações eletrocardiográficas importantes; (3) queda na pressão arterial sistólica de 20 mmHg do maior valor obtido durante o teste ou hipertensão significativa (sistólica ≥ 250 mmHg e diastólica ≥ 120 mmHg); (4) perda da coordenação, confusão mental ou qualquer alteração que colocasse em risco a integridade do sujeito.

Os princípios gerais de realização e critérios de contraindicação para testes de exercício seguiram as recomendações clássicas de consensos específicos sobre TECP (Neder, Nery, 2002a, 2002b; American Thoracic Society, American College of Chest Physicians, 2003). Todos os testes foram acompanhados por médico e fisioterapeuta, com material recomendado para atendimento de reanimação cardiopulmonar avançada (desfibrilador).

3.5 Análise da cinética

As variáveis analisadas foram $\dot{V}O_{2p}$, DC, FC e $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$. Primeiramente esses dados foram interpolados para que todos fossem registrados a cada segundo, pois a $\dot{V}O_{2p}$ foi captada respiração-por-respiração, o DC e FC a cada 5 segundos e a $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ a cada segundo. A cinética dessas respostas foi calculada por meio de regressão não linear, utilizando a técnica dos mínimos quadrados (*Marquardt-Levenberg*, *SigmaPlot*[®] versão 10.0, *Systat Software*, San Jose, CA).

3.5.1 Análise da Cinética da $\dot{V}O_{2p}$

Os valores de $\dot{V}O_{2p}$ foram obtidos respiração-por-respiração e interpolados segundo a segundo previamente à análise da cinética. A resposta da $\dot{V}O_{2p}$ no domínio da intensidade de exercício usado no presente estudo foi caracterizada pela presença de “componente lento” (Barstow, Mole, 1987; Poole, Jones, 2005). Com o objetivo de certificarmos a ausência da interferência do “componente lento” na análise, os dados foram analisados a partir de 30 segundos de exercício sem carga, até 180 segundos após o início da carga. Assim, o comportamento dinâmico da $\dot{V}O_{2p}$ foi expresso por um modelo monoexponencial, segundo a equação:

$$[\dot{V}O_{2p}] = [\dot{V}O_{2p}]_b + A_p \cdot [1 - e^{-(t-TD_p)/\tau_p}]$$

Equação 3

Sendo:

b = valores basais (exercício sem carga)

A = amplitude de resposta

p = componente primário

t = tempo

TD = *time delay* (tempo de atraso da resposta)

τ = constante de tempo da resposta exponencial analisada, ou seja, o tempo necessário para o desenvolvimento de 63% de uma resposta monoexponencial. Portanto, valores menores indicam rápido aumento, enquanto valores elevados indicam resposta mais lenta.

Para a adequada análise da $\dot{V}O_{2p}$, os dados dos primeiros 20-30 segundos após o início da carga foram deletados, isto é, a fase cardiodinâmica (Nery et al., 1982), duração esta determinada de acordo com procedimentos normalizados (Barstow, Mole, 1987). Portanto, a τ da $\dot{V}O_{2p}$ representou o tempo de resposta do componente primário, uma estimativa da cinética do $\dot{V}O_{2m}$ (Whipp, 1994).

3.5.2 Análise da Cinética da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$

Como citado, a $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ no exercício fornece uma aproximação da fração de O_2 extraída na microcirculação, refletindo o balanço entre a oferta e utilização de O_2 muscular (Ferreira et al., 2005a, 2005b). Para análise da cinética da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$, os dados foram analisados a partir de 30 segundos do exercício sem carga até estabilização do sinal a partir da carga imposta, denominando nesse caso o componente primário da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$.

Utilizou-se modelo matemático monoexponencial para caracterizar dinamicamente as respostas no início do exercício:

$$\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}] = \Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]_b + A \cdot [1 - e^{-(t-TD)/\tau}]$$

Equação 4

Sendo:

b = valores basais

A = amplitude de resposta

t = tempo

TD = *time delay* (tempo de atraso da resposta)

τ = constante de tempo da resposta monoexponencial analisada

Além disso, para calcular o tempo necessário para se atingir 63% de toda a resposta esperada da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$, foi calculado o tempo médio de resposta (*MRT – mean response time*) por meio de:

$$MRT = \tau + TD$$

Equação 5

Para relacionar a cinética da utilização de O_2 com a fração de O_2 extraída foi calculada a razão $\tau \dot{V}O_{2p}/MRT-\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$. Portanto, quanto maior essa razão, mais lenta é a cinética da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ em relação à dinâmica da $\dot{V}O_{2p}$, sugerindo lenta adaptação do fluxo sanguíneo microvascular (Chiappa et al., 2008). Em estudos anteriores (Borghi-Silva et al., 2008; Chiappa et al., 2008), o coeficiente de variação para os parâmetros da resposta cinética da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ variou entre 5-11% [(Desvio médio e intervalo do primeiro e segundo testes: $\tau = 0,3$ s (-0,3 s a 0,8 s) e $TD = 0,1$ s (-0,4 a 0,5 s)].

Baseando-se na experiência de estudos com a *NIRS* em pacientes com DPOC (Borghi-Silva et al., 2008; Chiappa et al., 2008, 2009) e outras populações (Bauer et al., 2007), analisamos a presença ou não de um “*overshoot*” (área de incremento da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ excedente ao estado estável na transição repouso-exercício) na cinética da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ no início do exercício. Na presença de “*overshoot*” o ajuste foi realizado utilizando-se um modelo com dois componentes exponenciais:

$$\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}] = \Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]_b + A_1 \cdot [1 - e^{-(t-TD1)/\tau_1}] - A_2 \cdot [1 - e^{-(t-TD2)/\tau_2}]$$

Equação 6

Sendo que 1 e 2 da equação 6 correspondem aos 2 componentes sequenciais (ascendente e descendente, respectivamente). Esse modelo foi aplicado para definir adequadamente a duração do componente ascendente, ou seja, o TD_2 . Considerando, entretanto, as incertezas a respeito do significado fisiológico do componente descendente, somente os parâmetros descritos para a análise do componente ascendente foram considerados para fins analíticos.

Além disso, determinou-se a área sob a curva do “overshoot” (unidades arbitrárias) pelo cálculo da porção excedente em relação ao valor do estado estável. Admitindo que uma maior área sob o “overshoot” da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ seria conceitualmente semelhante a um maior “undershoot” na $P_{mv}O_2$ (Ferreira et al., 2005a, 2005b; Poole et al., 2007), a primeira variável foi utilizada como índice adicional do comprometimento da oferta microvascular de O_2 . Dados recentes com simulações matemáticas entre diferentes taxas de incremento do \dot{Q}_m relacionadas a determinado $\dot{V}O_{2m}$ demonstraram que a amplitude do “overshoot” e a área do mesmo fornecem informações relevantes quanto ao *déficit* de oferta frente às demandas locais de O_2 (Barbosa et al., 2010).

Neste estudo, Barbosa et al. (2010) fizeram simulações matemáticas com o objetivo de delimitar interpretações quantitativas e a melhor forma de análise cinética na presença de “overshoot”, pois esse padrão de resposta poderia distorcer a relação entre extração de oxigênio e fluxo sanguíneo na fase inicial do exercício. Dentre os resultados, podem ser ressaltados: (i) o “overshoot” alterou a relação linear entre a cinética da $C(a-v)O_2$ e o \dot{Q}_m , invalidando a aplicação do modelo monoexponencial nesses casos, (ii) o $MRT-\dot{Q}_m$ relacionou-se significativamente com os parâmetros secundários (componente descendente) do modelo com dois componentes exponenciais, isto é, a τ e o MRT da $C(a-v)O_2$ foram mais lentos quanto maior o $MRT-\dot{Q}_m$ (iii) houve relação não linear positiva entre a área do “overshoot” e o $MRT-\dot{Q}_m$. Estes achados foram fundamentais na escolha do modelo de dois componentes exponenciais adotado neste estudo para análise da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ na presença de “overshoot”, e para direcionar o seu entendimento.

Para análise do DC e FC utilizou-se o tempo de resposta médio ($t_{1/2}$), que é o tempo necessário para a obtenção de 50% da resposta total.

3.6 Análise estatística

O programa estatístico utilizado foi o *SPSS*[®] versão 13.0 (*SPSS*[®], Chicago, IL, USA). Os dados foram apresentados em média e desvio padrão. Para contrastar os resultados entre os indivíduos no repouso e durante o exercício, foi utilizado o Teste *t* não pareado ou o Teste *Mann-Whitney* quando apropriado. O teste de *Friedman* foi utilizado para verificar possíveis diferenças intragrupo. A correlação de *Pearson* foi utilizada para verificar o nível de associação entre as variáveis contínuas. O nível de significância estatística foi estabelecido em $P < 0,05$ para todos os testes.

4. RESULTADOS

4.1 Características gerais dos indivíduos

Não houve diferenças significativas nos atributos antropométricos em pacientes com IC versus controles (Tabela 1). A principal etiologia da IC foi miocardiopatia não isquêmica, e todos os pacientes apresentavam disfunção ventricular esquerda grave em repouso, com média de fração de ejeção de $29,1 \pm 8,2\%$.

Tabela 1. Características gerais dos indivíduos saudáveis e dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC)

Variáveis	Controles (n=11)	IC (n=10)
Demográficas/antropométricas		
Idade, anos	62,4 ± 5,9	60,9 ± 8,8
Peso, kg	78,4 ± 15,9	76,9 ± 13,7
IMC, kg/m ²	23,9 ± 3,8	22,5 ± 4,1
Ecocardiograma		
Fração de ejeção de ventrículo esquerdo, %	59,7 ± 5,0	29,1 ± 8,2 *
Medicamentos		
Diuréticos	-	7
Espironolactona	-	4
Digitálicos	-	5
Carvedilol	-	10
IECA/BRA	-	10

Legenda:

Valores expressos em média ± DP, exceto medicamentos (frequência). IC: insuficiência cardíaca; IMC: índice de massa corpórea; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina. * P<0,05 (teste t não pareado).

4.2 Teste de exercício cardiopulmonar

A carga máxima e a $\dot{V}O_{2p}$ -pico foram moderadamente reduzidas nos pacientes com IC, sendo que 8 pacientes foram classificados como classe II de Weber e 2 pacientes em classe III (Tabela 2).

O LA foi identificado em todos os indivíduos, e os pacientes tiveram menores $\dot{V}O_{2p}$ -LA do que os controles ($P < 0,05$). Os pacientes apresentaram resposta cronotrópica diminuída e menor tolerância ao exercício (T_{lim}) no teste de carga constante comparados aos controles (Tabela 2; $P < 0,01$).

Tabela 2. Características em repouso e respostas ao teste de exercício incremental e teste de carga constante em indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca (IC)

Variáveis	Controles (n=11)	IC (n=10)
Pico Exercício Incremental		
Carga, W	132 ± 19	83 ± 14 *
$\dot{V}O_{2p}$, mL/min	1708 ± 204	1315 ± 192 *
$\dot{V}O_{2p}$, mL/min/Kg	23,1 ± 4,2	15,1 ± 2,8 *
$\dot{V}O_{2p}$, % predito	88,9 ± 10,1	53,1 ± 19,4 *
$\dot{V}O_{2p}$ -LA, mL/min	1080 ± 175	785 ± 128 *
FC, bpm	153 ± 12	134 ± 10 *
FC, % predito	95,3 ± 4,7	74,1 ± 10,9 *
Exercício de carga constante		
Carga, W	90 ± 13	58 ± 12 *
Tempo de tolerância ao exercício, s	495 ± 168	315 ± 103 *
$\dot{V}O_{2p}$, mL/min	1684 ± 181	1292 ± 200 *
FC, bpm	145 ± 10	130 ± 9 *
VS, mL	104,3 ± 16,1	80,2 ± 14,3 *
DC, L/min	14,8 ± 2,1	9,9 ± 2,4 *

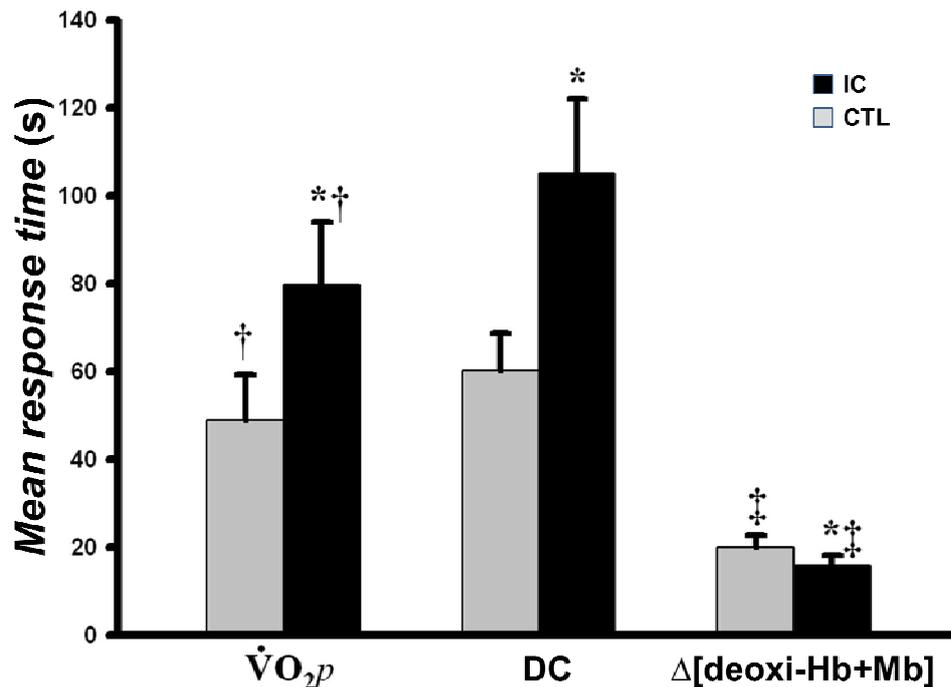
Legenda:

Valores expressos em média ± DP. IC: insuficiência cardíaca; $\dot{V}O_{2p}$: captação pulmonar de oxigênio; $\dot{V}O_{2p}$ -LA: captação pulmonar de oxigênio no limiar anaeróbico; FC: frequência cardíaca; VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco. * $P < 0,05$ (teste t não pareado).

4.3 Cinética metabólica e cardiovascular

A cinética da $\dot{V}O_{2p}$ e as respostas hemodinâmicas foram mais lentas nos pacientes do que nos controles (Figura 6 para $\dot{V}O_{2p}$ e DC; Tabela 3). Em um subgrupo de indivíduos nos quais os testes foram repetidos (6 pacientes e 6 controles), o coeficiente de variação para $\tau\dot{V}O_{2p}$ e $t_{1/2}DC$ apresentou média de 8,4% e 9,9%, respectivamente.

O MRT -DC estimado foi consistentemente mais lento do que a $\tau\dot{V}O_{2p}$ em ambos os grupos ($P < 0,05$) (Figura 6; Tabela 3). O MRT -FC estava particularmente comprometido nos pacientes comparados aos controles (IC – controles/controles \times 100 = $84,7 \pm 32,3\%$ e $34,7 \pm 19,5$ para respostas da FC e VS, respectivamente). Houve correlação significativa entre $\tau\dot{V}O_{2p}$ e $t_{1/2}DC$ ($R = 0,79$) apenas nos pacientes; além disso, ambas as variáveis foram correlacionadas com $Tlim$ nos pacientes com IC ($R = -0,81$ e $R = -0,69$, respectivamente; $P < 0,05$), mas não nos controles.



Legenda:

Valores expressos em média e DP. $\dot{V}O_{2p}$: captação pulmonar de oxigênio; DC: débito cardíaco; $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$: variação da concentração relativa da deoxi-hemoglobina + mioglobina; IC : grupo insuficiência cardíaca; CTL: grupo controle; s: segundos. * $P < 0,05$ para comparações entre os grupos; † $P < 0,05$ para comparações intragrupo da $\dot{V}O_{2p}$ versus DC; ‡ $P < 0,05$ para comparações intragrupo da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ versus $\dot{V}O_{2p}$ e DC.

Figura 6. Representação gráfica do tempo médio de resposta (MRT) da $\dot{V}O_{2p}$, DC e mudanças na $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ medidas pela NIRS no início do exercício de alta intensidade em controles (cinza) e em pacientes com IC (preto). Note que a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ e DC foram mais lentas nos pacientes com IC; em contraste, tais pacientes apresentaram aceleração na resposta dinâmica da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ comparado aos controles, sugerindo comprometimento na oferta microvascular de O_2 .

4.4 Cinética da oxigenação muscular periférica e estimativa da oferta microvascular de O_2

Em relação à oxigenação muscular periférica, a resposta da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ apresentou região em que o sinal se manteve estável ou diminuiu temporariamente, com duração similar nos dois grupos (atraso de resposta). Após esse período, a $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ aumentou rapidamente com uma cinética mais rápida que a resposta da $\dot{V}O_{2p}$ e do DC em ambos os grupos (Figuras 6 e 7, Tabela 3).

Tabela 3. Dados da cinética metabólica ($\dot{V}O_{2p}$), oxigenação muscular periférica pela NIRS ($\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$) e cardiovascular (DC, por impedância transtorácica) durante o teste de exercício de carga constante em indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca (IC).

Variáveis	Controles (n=11)	IC (n=10)
$\dot{V}O_{2p}$		
Basal, mL/min	484 ± 123	409 ± 108
Amplitude, mL/min	908 ± 134	584 ± 149 *
τ , s	40,5 ± 11,3	65,3 ± 16,7 *
TD, s	10,8 ± 8,7	9,5 ± 10,1 *
$\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$		
Basal, %	0,1 ± 2,1	-0,4 ± 1,9
Amplitude, %	96,4 ± 7,5	114,2 ± 9,3 *
τ , s	9,3 ± 1,6	5,9 ± 1,7 *
TD, s	10,7 ± 1,9	10,0 ± 2,0
DC		
Basal, L/min	6,5 ± 1,9	4,9 ± 1,7 *
Amplitude, L/min	5,2 ± 1,5	3,1 ± 1,3 *
$t_{1/2}$, s	40,2 ± 7,5	70,7 ± 13,0 *

Legenda:

Valores expressos em média ± DP. IC: insuficiência cardíaca; $\dot{V}O_{2p}$: captação pulmonar de oxigênio; TD: *time delay* – tempo de atraso da resposta; τ : tau - constante de tempo; $t_{1/2}$: tempo de resposta médio; $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$: variação da concentração relativa de deoxi-hemoglobina + mioglobina - Valores expressos em relação ao estado estável, variação do basal. * $P < 0,05$ (Teste t não pareado).

Houve diferenças substanciais na dinâmica da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ dos pacientes versus controles. Assim, a $\tau\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ (Figuras 6 e 7, Tabela 3) e a $MRT-\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ (Figura 7) foram significativamente mais rápidas nos pacientes comparados aos controles ($P < 0,05$). Além disso, a $\tau\dot{V}O_{2p}/MRT-\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ foi maior nos pacientes ($4,69 \pm 1,42$ s versus $2,25 \pm 0,77$ s; $P < 0,05$), e um “overshoot” na resposta da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ foi encontrado em 7 de 10 pacientes, mas em nenhum controle (Figura 7).