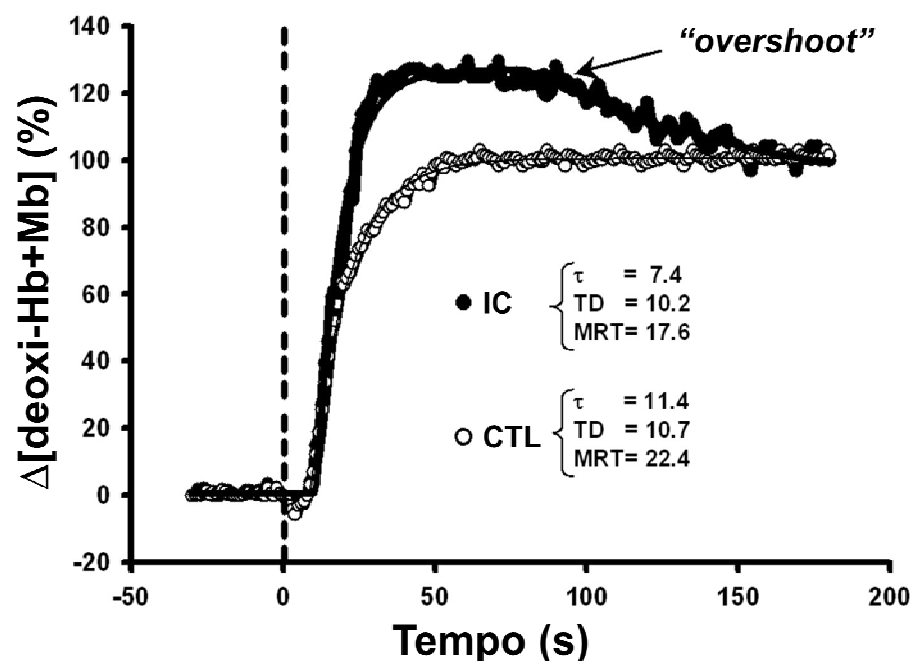




Legenda:

$\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$: variação da concentração relativa de deoxi-hemoglobina + mioglobina; *TD*: *time delay* – tempo de atraso da reposta; τ : tau – constante de tempo; *MRT*: *mean response time* – tempo médio de resposta; CTL: controle; IC: insuficiência cardíaca.

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). Os valores foram expressos em relação à amplitude de variação do basal para o estado estável. Notar a presença do sinal de “overshoot” após variação mais rápida da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ (ou seja, menor *mean response time* ($MRT = \tau + TD$)) no paciente com IC, sugerindo aceleração da cinética da fração de O_2 extraída e comprometimento na oferta microvascular de O_2 .

A média da área do “overshoot” (área sob a curva) foi de 347,2 (58,1 unidades arbitrárias) e houve correlação significativa entre a $\tau \dot{V}O_{2p}/MRT - \Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ e a área do “overshoot” nos pacientes com IC ($R = 0,74$; $P < 0,05$), o que não aconteceu nos controles (Figura 7). Adicionalmente, apenas nos pacientes com IC a $\tau \dot{V}O_{2p}/MRT - \Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ correlacionou-se significativamente com $t_{1/2DC}$ e $Tlim$ (Figura 8 e 9, respectivamente).

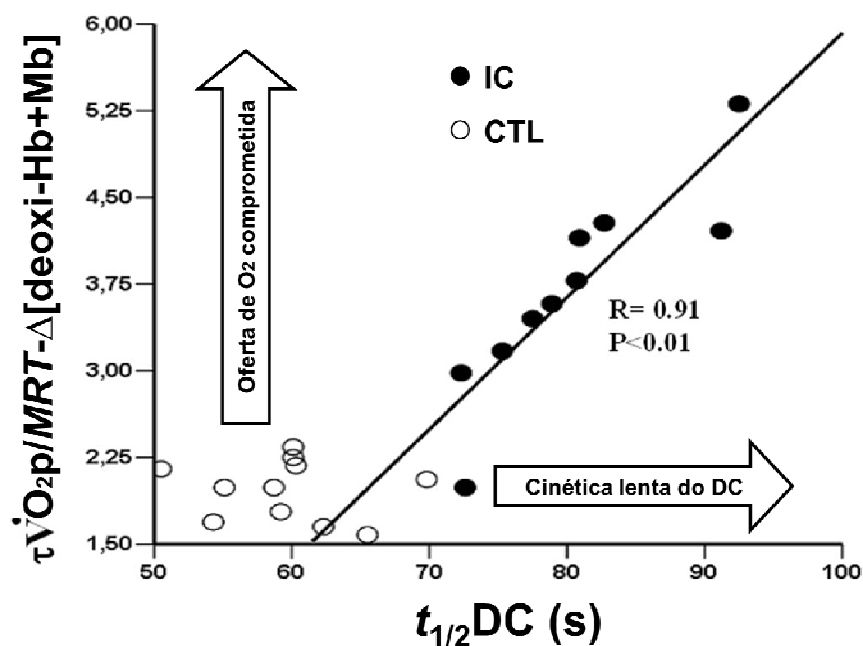


Figura 8. Demonstração gráfica da relação entre a cinética do "componente primário" da captação pulmonar de oxigênio ($\tau \dot{V}O_{2p}$) e da extração muscular de oxigênio ($MRT - \Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$) com a dinâmica do débito cardíaco ($t_{1/2}DC$) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC – círculos fechados) e controles saudáveis (CTL – círculos abertos). Tais dados sugerem que a redução na oferta microvascular de O₂ em relação ao $\dot{V}O_2$ esteve associada a um ajuste hemodinâmico "central" mais lento.

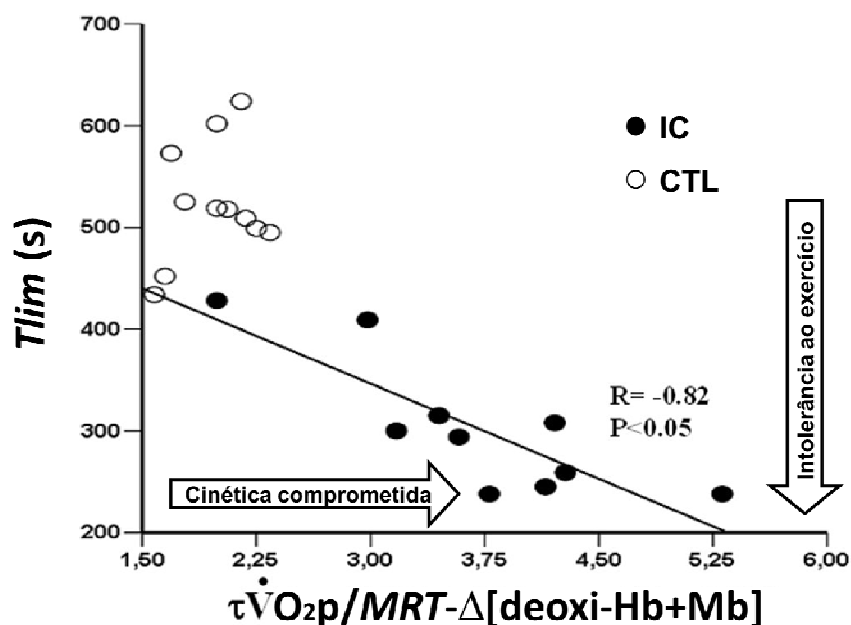


Figura 9. Demonstração gráfica da relação entre o tempo de tolerância ao exercício (T_{lim}) com a cinética do "componente primário" da captação pulmonar de oxigênio ($\tau \dot{V}O_{2p}$) e da extração muscular de oxigênio ($MRT - \Delta[\text{deoxy-Hb} + \text{Mb}]$) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC – círculos fechados) e controles saudáveis (CTL – círculos abertos). Esses dados sugerem que cinética mais lenta da oferta microvascular de O_2 contribui para a diminuição da tolerância ao exercício nos pacientes com IC.

5. DISCUSSÃO

Este parece ser o primeiro estudo, do nosso conhecimento, a demonstrar que há pronunciada inadequação da dinâmica da oferta microvascular de O_2 relativamente à taxa de utilização de O_2 na transição do exercício leve para o intenso em pacientes com IC com tratamento clínico otimizado. Demonstramos que a cinética da fase II da $\dot{V}O_{2p}$ foi mais lenta em pacientes com IC do que nos controles, correlacionando-se significativamente com a diminuição do $Tlim$. Os pacientes também apresentaram cinética mais lenta do DC e dinâmica mais rápida da fração de O_2 extraída ($\sim \Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ pela $NIRS$), sugerindo comprometimento na adaptação da oferta microvascular de O_2 , achados que vêm ao encontro com dados já publicados (Grassi et al., 2003; DeLorey et al., 2005; Ferreira et al., 2005b; Chiappa et al., 2008, 2009). Essa constatação foi reforçada pelos valores mais elevados da razão $\tau \dot{V}O_{2p}/MRT-\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ nos pacientes, ou seja, para dada taxa de incremento na $\dot{V}O_{2p}$, a $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ se adaptou mais rapidamente nos pacientes com IC do que nos controles. Além disso, foi encontrado um “overshoot” no sinal da $\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ em 7/10 pacientes, mas em nenhum controle, demonstrando a presença de “excesso” da fração de O_2 extraída, provavelmente compensatória à baixa oferta. Altos valores da razão $\tau \dot{V}O_{2p}/MRT-\Delta[\text{deoxi-Hb+Mb}]$ foram associados com dinâmica mais lenta do DC e menor $Tlim$, sugerindo que a lentidão na cinética da oferta microvascular de O_2 esteve relacionada ao lento ajuste cardiovascular “central” e, muito provavelmente, contribuiu para a diminuição da tolerância ao exercício.

Portanto, nossos dados sugerem que a terapia farmacológica contemporânea (Dickstein et al., 2008; Hunt et al., 2009) não impede que distúrbios circulatórios “centrais” e “periféricos” continuem a desempenhar papel proeminente em limitar a modulação inicial do metabolismo oxidativo muscular e tolerância a exercício de alta intensidade em pacientes com IC.

A capacidade de utilizar o metabolismo aeróbico como fonte de energia, e como consequência a taxa de incremento da $\dot{V}O_{2p}$, são determinantes para a tolerância ao esforço em indivíduos normais e com doenças crônicas (Whipp, 1994). Em jovens saudáveis, a $\tau \dot{V}O_{2p}$ encontra-se normalmente entre 30-40 segundos, podendo ser maior em idosos sedentários e em pacientes com doenças cardiopulmonares (Babcock et al., 1994; Whipp et al., 2005; Chiappa et al., 2008).

Acrescentando ao conhecimento vigente, este estudo observou ajuste inadequado do metabolismo aeróbico por causa da cinética mais lenta da $\dot{V}O_{2p}$ na transição exercício leve-intenso nos pacientes com IC, quando comparados aos controles. Belardinelli et al. (1997) e Sietsema et al. (1994) demonstraram que a dinâmica da $\dot{V}O_{2p}$ está mais lenta em pacientes com IC, e isso está relacionado a uma série de desfechos clínicos e funcionais (Arena et al., 2001; Myers et al., 2001; Taniguchi et al., 2003; Dall'Ago et al., 2006). Nesse contexto, distúrbios convectivos e difusivos da oferta de O_2 para a mitocôndria (transporte de O_2) e/ou comprometimento na utilização muscular de O_2 (ou seja, a inércia metabólica intramuscular) poderiam ser responsáveis pela cinética prolongada da $\dot{V}O_{2p}$ (Poole, Jones, 2005; Poole et al., 2007). Potenciais mecanismos importantes na redução da oferta de O_2 na IC incluem os efeitos hemodinâmicos centrais (Sullivan et al., 1989; Mettauer et al., 2000), aumento da ativação neuro-humoral (De Matos et al., 2004; Nakamura, 2004), diminuição do óxido nítrico (Ferreira et al., 2006) e vasodilatação endotélio-dependente (Bauersachs, Widder, 2008) e/ou inadequada redistribuição do fluxo sanguíneo para os músculos em exercício (Musch, Terrell, 1992).

Mutuamente, a IC também determina profundas perturbações bioenergéticas nos músculos esqueléticos, que também poderiam limitar a taxa de incremento da $\dot{V}O_{2p}$ (Delp et al., 1997). Por exemplo, a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ nem sempre está acelerada em pacientes submetidos a transplante cardíaco (Lampert et al., 1998), e a normalização do DC após o mesmo não tem sido associado à cinética mais rápida da $\dot{V}O_{2p}$ (Marconi, Marzorati, 2003). Além disso, a cinética da $\dot{V}O_{2p}$ permanece anormal durante o exercício de pequena massa muscular, em que as restrições cardiovasculares centrais já não são mais fatores limitantes (Jendzjowsky et al., 2007). Outras evidências à relevância dos fatores intramusculares foram demonstradas por Zelis et al. (1974), que encontraram taxas mais lentas de desoxigenação no músculo de pacientes com IC grave, e pelos achados de Diederich et al. (2002) e Behnke et al. (2007), que encontraram taxas mais lentas, ao invés de mais rápidas, de redução da $P_{mv}O_2$ em ratos com IC grave versus moderada.

A modificação da $\dot{V}O_{2p}$ na fase não estável da transição repouso-exercício depende inicialmente do aumento abrupto do fluxo sanguíneo pulmonar, proveniente