

Dissertação de Mestrado

CARACTERIZAÇÃO DAS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES À
INDUÇÃO DO METABOREFLEXO MUSCULAR PERIFÉRICO EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA,
E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COEXISTENTE, COMPARADO COM
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA ISOLADA

Mariah Castilho dos Santos

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**CARACTERIZAÇÃO DAS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES À
INDUÇÃO DO METABOREFLEXO MUSCULAR PERIFÉRICO
EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA, E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COEXISTENTE,
COMPARADO COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ISOLADA**

*Dissertação submetida como requisito para
obtenção do grau de Mestre ao Curso de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, Área de
Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.*

Autor: Mariah Castilho dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Mariah Castilho dos

Caracterização das respostas cardiovasculares à indução do metaboreflexo muscular periférico em pacientes com DPOC, e IC coexistente, comparado com DPOC e IC isolada. / Mariah Castilho dos Santos. -- 2015.

83 f.

Orientador: Gaspar Rogério da Silva Chiappa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Sistema nervoso autônomo. 2. Controle do fluxo sanguíneo. 3. Exercício. 4. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 5. Insuficiência cardíaca. I. Chiappa, Gaspar Rogério da Silva, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedico este trabalho a meus pais Gilberto e Maria Conceição e ao meu
marido Guilherme

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Gaspar R. Chiappa o mais sincero agradecimento pelos ensinamentos, pela confiança, incentivo e paciência em todos os momentos.

Ao professor Danilo Cortozi Berton que sempre se mostrou disposto a auxiliarme quando apresentei dúvidas.

A professora Marli Knorst pela ajuda na seleção cuidadosa dos pacientes que participaram deste estudo.

Aos meus colegas de mestrado Marina Axmman e Pietro Merola pela amizade, carinho, companheirismo, obrigada por estarem sempre presentes. Nós percorremos este caminho juntos, complementando e nos fortalecendo. Muito obrigada por tudo.

Ao Paulo J. C. Vieira pela amizade, carinho e a incrível disponibilidade oferecida na elaboração dessa dissertação.

Aos pacientes pela delicadeza e sensibilidade no compartilhamento deste meu aprendizado.

Ao meu marido Guilherme Lima pela paciência, pelo amor, carinho, compreensão e por sempre estar ao meu lado me incentivando.

A minha família que mesmo distante nunca deixou de me apoiar. Amo muito vocês.

Ao Serviço de Pneumologia e todos os colegas por terem acolhido-me como parte integrante dessa família desde o início.

A Sirlei, secretária do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, por ser uma pessoa maravilhosa, compreensiva, e muito querida em todos os momentos.

A Deus por amparar-me nos momentos difíceis, dando-me força para superar as dificuldades. Por fim, gostaria de agradecer a Universidade Federal do Rio Grande do Sul pelo ensino de qualidade e também, a CAPES pelo apoio financeiro durante este período.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
RESUMO	11
1 INTRODUÇÃO	12
1.1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 CONTROLE NEURAL DO FLUXO SANGUÍNEO NO EXERCÍCIO.....	17
2.2 REFLEXO PRESSÓRICO DO EXERCÍCIO: MECANO E METABORECEPTORES.....	19
2.3 METABOREFLEXO MUSCULAR E SUAS RESPOSTAS À TÉCNICA DE OCLUSÃO CIRCULATÓRIA PÓS-EXERCÍCIO.....	20
2.4 IMPORTÂNCIA DO METABOREFLEXO MUSCULAR.....	23
2.5 METABOREFLEXO EM CONDIÇÕES PATOLÓGICAS.....	25
2.5.1 Insuficiência cardíaca.....	25
2.5.2 Doença pulmonar obstrutiva crônica.....	28
2.5.3 DPOC coexistindo com IC.....	30
2.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	43
4 ARTIGO	44
5 CONCLUSÃO	65

LISTA DE ABREVIATURAS

ANSM	atividade nervosa simpática muscular
CI	capacidade inspiratória
CI/CPT	índice de hiperinsuflação pulmonar
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
FC	frequência cardíaca
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FSP	fluxo sanguíneo periférico
IC	insuficiência cardíaca
MM	metaboreflexo muscular
MME	metaboreflexo muscular esquelético
MMI	metaboreflexo muscular inspiratório
OCPE	oclusão circulatória pós-exercício
PA	pressão arterial
PAM	pressão arterial média
PI _{max}	pressão inspiratória máxima
RPE	reflexo pressórico do exercício
RVP	resistência vascular periférica
RVS	resistência vascular sistêmica
SNA	sistema nervoso autônomo
SNS	sistema nervoso simpático
VEF ₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo

VS volume sistólico

$\dot{V}O_{2\text{pico}}$ consumo de oxigênio no pico do exercício

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração dos mecanismos de controle neural da circulação durante o exercício.....	18
Figura 2 - Ilustração da resposta da frequência cardíaca durante o exercício estático e durante a OCPE em indivíduos saudáveis.....	21
Figura 3 - Ilustração da resposta da pressão arterial média (PAM) e da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o exercício estático e durante a OCPE em indivíduos saudáveis.....	22
Figura 4 - Ilustração da correlação entre o aumento da pressão arterial média e da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em indivíduos saudáveis.....	22
Figura 5 - Ilustração da resposta atenuada da ANSM durante o exercício estático e durante a OCPE na IC.....	26
Figura 6 - Ilustração da resposta atenuada da RVP durante o exercício estático e durante a OCPE na IC.....	27
Figura 7 - Ilustração da resposta exacerbada da RVS durante o exercício estático e durante a OCPE na IC.....	27
Figura 8 - Ilustração da resposta atenuada da RVS durante o exercício estático e durante a OCPE na DPOC.....	29
Figura 9 - Ilustração da resposta preservada da RVS durante o exercício estático e durante a OCPE na DPOC.....	30

ARTIGO

Figure 1 - Flowchart of studied patients.....	79
Figure 2 - Comparison between control subjects, CHF, COPD and COPD-CHF patients of changes mean blood pressure (MBP), calf blood flow (CBF) and calf vascular resistance (CVR) during and after handgrip exercise with and without circulatory occlusion.....	80
Figure 3 - Estimated muscle metaboreflex control of calf vascular resistance, obtained by the subtraction of the area under the curve during circulatory occlusion in control subjects, CHF, COPD and COPD-CHF.....	81

LISTA DE TABELAS

Table 1 - Subjects characteristics, respiratory function, stratification disease, cardiopulmonary exercise tests and rest values cardiovascular responses to muscle metaboreflex.....	75
Table 2 – Subjects medications.....	77

RESUMO

Introdução: A hiperestimulação simpática acontece frequentemente nas condições isoladas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência cardíaca (IC), porém pode estar presente em pacientes com sobreposição da DPOC-IC, alterando o controle do fluxo sanguíneo. Esse controle tem sido avaliado através da indução do metaboreflexo muscular esquelético (MME) provocado pelo teste de reflexo pressórico. Em nosso estudo, testamos a hipótese de que a presença da resposta exacerbada da atividade simpática encontrada isoladamente na DPOC e IC, pode atenuar a resposta do MME em pacientes com DPOC-IC coexistente.

Métodos: Dezenove pacientes com DPOC ($VEF_1 = 40,01 \pm 3,11\%$ do prev), 10 pacientes com IC ($FEVE = 30,90 \pm 2,85\%$), 11 pacientes com DPOC-IC ($VEF_1 = 47,24 \pm 4,40\%$ do prev, e $FEVE = 38,20 \pm 2,90\%$), e 11 indivíduos controles pareados por idade participaram do estudo. A resposta da pressão inspiratória máxima (P_Imax), capacidade funcional avaliado através do consumo de oxigênio no pico do exercício ($\dot{V}O_{2pico}$), exacerbações, drogas, frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), fluxo sanguíneo periférico (FSP), e respostas da resistência vascular periférica (RVP) foram avaliados durante a técnica de indução do MME.

Resultados: Pacientes com DPOC-IC apresentaram uma menor P_Imax e $\dot{V}O_{2pico}$ comparados aos controles ($p < 0,05$). A PAM foi significamente maior na IC em comparação com DPOC e DPOC-IC durante o exercício. Aumento na RVP e decréscimo no FSP induzidos pelo metaboreflexo muscular foram significamente menores em pacientes com DPOC e DPOC-IC, e maior em pacientes com IC ($p < 0,05$). Considerando todos os sujeitos, houve correlação do $\dot{V}O_{2pico}$ com a diferença de área sob a curva de RVP, VEF_1 , P_Imax, e CI / CPT ($p < 0,001$).

Conclusão: Este é o primeiro estudo a sugerir que pacientes com sobreposição de DPOC-IC apresentam diminuição na resposta da resistência vascular periférica ao exercício de prensão manual e ativação do metaboreflexo muscular esquelético quando comparados a pacientes com DPOC e IC isolada. Portanto esses achados indicam uma atenuação da atividade do metaboreflexo muscular em pacientes com sobreposição de DPOC-IC.

Palavras chaves: Exercício, controle do fluxo sanguíneo e sistema nervoso autônomo.

1 INTRODUÇÃO

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e/ou associada à insuficiência cardíaca (IC) apresentam com frequência desajustes metabólicos, musculares e cardiorespiratórios que modificam a sua capacidade de realização de exercício reduzindo a tolerância ao exercício, o que afeta diretamente as atividades da vida diária¹⁻⁴.

A intolerância ao exercício físico tem origem multifatorial⁵ podendo estar associadas com a própria evolução da doença⁶, evolução da obstrução brônquica⁷, nível de hiperinsuflação pulmonar², fraqueza dos músculos respiratórios^{8,9}, o descondicionamento físico⁷ e, em especial a fraqueza dos músculos periféricos^{10,11}. Ainda, os baixos níveis de condicionamento físico associados à miopatia dos músculos periféricos encontradas nesses pacientes estão diretamente relacionados ao aumento nos índices de morbidade e mortalidade em ambos os tipos de pacientes com DPOC e IC^{2,12}.

É importante ressaltar que todas essas alterações associadas ao descontrole da oferta de oxigênio e sua utilização na periferia^{13,14,15} vem sendo consideradas como os fatores determinantes da resposta alterada ao esforço na DPOC e IC^{12,16,17}. Paralelo às alterações musculares, tem sido amplamente sugerido que pacientes com DPOC e IC apresentam alteração no sistema nervoso autônomo^{18,19}. Classicamente, o aumento da atividade nervosa simpática está associada a diversos efeitos deletérios para o sistema cardiovascular, tais como aumento na demanda metabólica e redução do suprimento de oxigênio para o miocárdio²⁰, associado com maior desenvolvimento de hiperinsuflação pulmonar pode afetar a resposta do controle do fluxo sanguíneo, tornando a velocidade de distribuição mais lenta¹⁷.

Em pacientes com DPOC, o aumento na atividade simpática está diretamente relacionado ao aumento das complicações cardiovasculares e na mortalidade nesta população²¹. Embora o sistema nervoso simpático tenha reconhecidamente um papel fundamental nas respostas cardiovasculares ao exercício, pouca atenção vem sendo dada as prováveis interações entre a atividade deste sistema e outras modificações periféricas do DPOC associado a IC, como a intolerância ao exercício.

Tem sido amplamente sugerido uma forte associação entre o aumento da resposta simpática mediante uma intensa vasoconstrição periférica com mecanismo de

intolerância ao exercício em ambos os pacientes com DPOC e/ou IC^{22,23,24,25}. As alterações do sistema nervoso autônomo são evidenciadas por alterações no mecanismo neural, que é mediado durante o exercício dinâmico de natureza reflexa, chamado de metaboreflexo muscular (MM) ou reflexo pressórico do exercício. O MM inclui as alterações cardiovasculares induzidas reflexamente pelo músculo esquelético, que resultam no aumento da pressão arterial. Este mecanismo neural tem origem em terminações nervosas tipo III e IV localizadas no músculo esquelético que quando sensibilizadas desencadeiam alterações na função cardiorespiratória elevando o trabalho respiratório em condições extremas²⁶.

Schmidt et al. (2005)²⁷, demonstraram a importância da caracterização do metaboreflexo muscular em condições patológicas. Baseados no conceito de que este reflexo tem fundamental importância na resposta cardiorespiratória adequada ao exercício, tem sido sugerido que a alteração deste mecanismo pode estar associada à fisiopatologia de algumas comorbidades, sobretudo as que cursam com alteração na função muscular esquelética, como na DPOC e a IC^{24,28,29}. Diante disso, acredita-se que pacientes com associação de DPOC e IC por apresentarem uma severa miopatia, aliada a redução do fluxo sanguíneo muscular e anormalidades metabólicas durante o exercício, possam apresentar respostas cardiovasculares alteradas à indução do metaboreflexo muscular quando comparados à indivíduos com essas doenças isoladas.

Nesta revisão, abordaremos portanto as respostas reflexas oriundas da estimulação das fibras metabossensitivas musculares destacando-se os principais mecanismos de ação deste reflexo. Além disso, revisaremos os mecanismos de intolerância ao exercício na associação da DPOC e IC e a possível contribuição da ativação neuro-humoral para a fisiopatologia dessa doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2002;166(1):111-117.
2. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. **J Appl Physiol.** 2008;105(2):753-755; discussion 755-757.
3. Neder JA, Jones PW, Nery LE, *et al.* Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The power-duration relationship. **Am J Respir Crit Care Med.** 2000;162(2 Pt 1):497-504.
4. Neder JA, Nery LE, Castelo A, *et al.* Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: A randomised study. **Eur Respir J.** 1999;14(6):1304-1313.
5. Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. **Indian J Med Res.** 2013;137(2):251-69.
6. O'Donnell DE, Gebke KB. Examining the role of activity, exercise, and pharmacology in mild COPD. **Postgrad Med.** 2014;126(5):135-45.
7. Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. **Respir Med.** 2009;103(3):325-34.
8. Barreiro E, Gea J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. **COPD.** 2014 Dec 1.
9. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. **Curr Heart Fail Rep.** 2009;6(2):95-101.
10. Ansari K, Keaney N, Taylor I, Burns G, Farrow M. Muscle weakness, health status and frequency of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. **Postgrad Med J.** 2012;88:372-376.
11. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, *et al.* Attenuation of muscle metaboreflex in chronic obstructive pulmonary disease. **Med Sci Sports Exerc.** 2008;40(1):9-14.
12. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: Pathophysiological mechanisms. **Rev Bras Fisioter.** 2012;16(4):261-7.
13. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, *et al.* Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with copd: Relationship to central cardiovascular dynamics. **J Appl Physiol.** 2008;104(5):1341-1350.

14. Medeiros WM, *et al.* Oxygen delivery-utilization mismatch in contracting locomotor muscle in COPD: peripheral factors. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2015; 308(2):R105-11.
15. Sperandio PA, Borghi-Silva A, Barroco A, *et al.* Microvascular oxygen delivery-to-utilization mismatch at the onset of heavy-intensity exercise in optimally treated patients with CHF. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 2009; 297(5):H1720-8.
16. Sperandio PA, Oliveira MF, Rodrigues MK, *et al.* Sildenafil improves microvascular O₂ delivery-to-utilization matching and accelerates exercise O₂ uptake kinetics in chronic heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 2012; 303(12):H1474-80.
17. Chiappa GR, Queiroga F Jr, Meda E, Ferreira LF, *et al.* Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med.** 2009;179(11):1004-10.
18. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, *et al.* Heart rate variability reflects severity of copd in piz alpha-1-antitrypsin deficiency. **Chest.** 1998;113(2):327-333.
19. Murad K, Brubaker PH, Fitzgerald DM, *et al.* Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: A randomized, controlled, single-blinded trial. **Congest Heart Fail.** 2012;18(4):192-197.
20. Scalvini S, Porta R, Zanelli E, *et al.* Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J.** 1999;13(1):119-124.
21. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., *et al.* Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol.** 1987;59(4):256-262.
22. Crisafulli A, Salis E, Tocco F, *et al.* Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 2007;292(6):H2988-2996.
23. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, *et al.* Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. **Respir Physiol Neurobiol.** 2006;151(2-3):242-250.
24. Negrao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, *et al.* Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 2015; 308(8):H792-H802.

25. Hammond RL, Augustyniak RA, Rossi NF, *et al.* Heart failure alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 2000; 278(3):H818-28.
26. Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: Chemoreflexes and mechanoreflexes. **J Appl Physiol.** 1990;69(2):407-418.
27. Schmidt H, Francis DP, Rauchhaus M, *et al.* Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing. **Int J Cardiol.** 2005;98(3):369-378.
28. Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, *et al.* A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. **Am Heart J.** 1999;137(6):1050-1056.
29. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, *et al.* Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. **Chest.** 2005; 128(5):3618-24.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONTROLE NEURAL DO FLUXO SANGUÍNEO NO EXERCÍCIO

Ao iniciar o exercício são necessários ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos a fim de suprir as demandas metabólicas durante o trabalho muscular esquelético¹.

Esses ajustes ocorrem devido a interação entre os mecanismos excitatórios e inibitórios, que tem como via eferente modificações no sistema nervoso autônomo (SNA), ou seja, o sistema nervoso simpático (SNS) é ativado associado a uma atenuação do sistema parassimpática gerando um aumento da perfusão muscular através do aumento no débito cardíaco e pressão arterial, além de uma redistribuição do fluxo sanguíneo para músculos ativos, em detrimento a uma vasoconstrição em órgãos inativos como região esplênica e rins^{2,3}. Existem três mecanismos de controle neural que têm sido propostos para explicar a geração da ativação do SNS: o comando central, o baroreflexo arterial e o reflexo pressórico do exercício^{1,2,3,4}.

O comando central consiste na ação direta de centros cerebrais superiores como córtex motor e hipotálamo sobre neurônios de regiões associadas ao controle de funções locomotoras, cardiovasculares e respiratórias^{5,6}. Considera-se que esse mecanismo seja responsável pelas respostas cardiovasculares nos primeiros segundos do exercício físico, como a diminuição da atividade parassimpática que leva ao aumento da frequência cardíaca (FC)^{7,8}. Alguns estudos demonstram que o comando central é capaz de modificar a função baroreflexa durante o exercício^{9,10} e pode aumentar a atividade simpática renal e cardíaca no início do exercício estático^{11,12}.

O segundo mecanismo é o baroreflexo arterial que consiste na presença de barorreceptores arteriais no arco aórtico e no seio carótideo responsáveis pelos ajustes da pressão arterial (PA)¹³, através de modificações na FC, no volume sistólico (VS) e na resistência vascular periférica (RVP)¹⁴. Estudos antigos concluíram que a resposta do baroreflexo diminuía conforme a carga de exercício aumentasse¹⁵, porém outros estudos mostraram que o baroreflexo se ajusta segundo uma elevação na PA, contribuindo de forma direta para ativação do SNS^{14,16}. Alguns estudos demonstram ainda que a alteração na função do baroreflexo seria realizada tanto pelo comando central quanto por informações vindas de músculos ativos^{13,17}.

Finalmente, o reflexo pressórico do exercício (RPE), o terceiro mecanismo que contribui para o aumento reflexo na função cardiovascular e ventilatória durante o exercício^{5,18}. Este reflexo ocorre através da estimulação de fibras quimiossensíveis (fibras nervosas do grupo IV) que são ativadas por mediadores químicos e as mecanossensíveis (fibras nervosas do grupo III), também chamadas de terminações nervosas livres e sensibilizadas pela deformação mecânica (contração) no músculo esquelético^{5,19}.

Resumindo, esses três mecanismos interagem continuamente na regulação autonômica durante o exercício, ou seja, a atividade simpática no aparelho cardiovascular aumenta prevalecendo sobre o tônus parassimpático, aumentando assim a FC, a contratilidade do miocárdio e a constrição dos leitos vasculares de órgãos e tecidos que não estão envolvidos no exercício (Figura 1). Embora esse aumento da resposta simpática ocorra, a presença de doenças, o tipo e intensidade do esforço podem afetar a resposta cardiovascular durante o exercício gerado por esses reflexos^{5,20}.

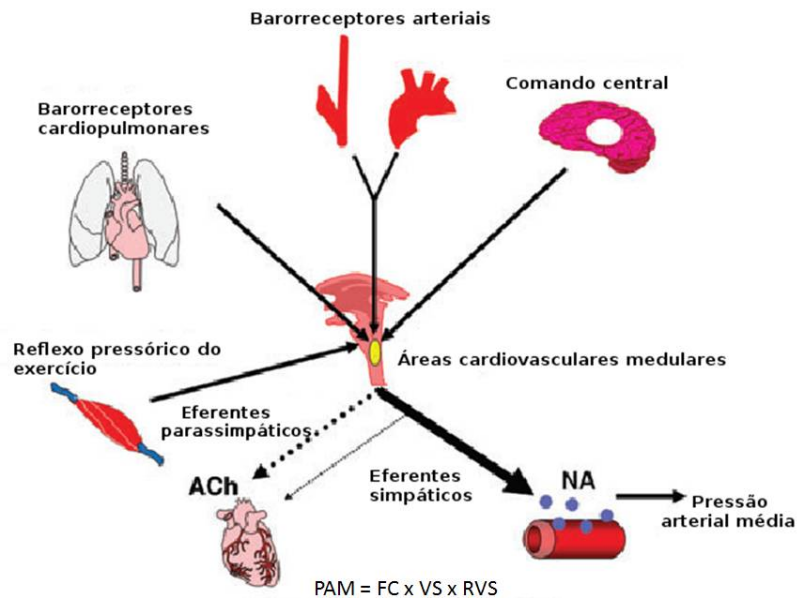


Figura 1: Ilustração esquemática dos mecanismos de controle neural da circulação no exercício. Sinais neurais oriundos do córtex motor, das artérias aorta e carótidas e dos músculos esqueléticos ativos, comunicam-se continuamente durante o exercício, modulando a atividade do SNA. As modificações nesse sistema contribuem para os ajustes na FC, no volume sistólico (VS) e na resistência vascular sistêmica (RVS), mediando assim o controle da pressão arterial média (PAM) durante o exercício. Adaptado de Fadel et. al, 2012¹.

2.2 REFLEXO PRESSÓRICO DO EXERCÍCIO: MECANO E METABORECEPTORES

No século XIX surgiram os primeiros relatos sobre os mecanismos que controlavam as alterações cardiovasculares durante o exercício^{2,6}. A partir desses estudos foram observados que existe um mecanismo central e também um mecanismo de controle periférico que poderia causar alterações cardiovasculares durante o exercício⁶.

Em 1937, Alam e Smirk²¹ foram os primeiros a mostrar evidências que subprodutos químicos da contração muscular poderiam gerar um reflexo pressórico, ou seja, os autores demonstraram que a pressão arterial mantinha-se acima dos valores basais pela isquemia circulatória pós-exercício nos membros ativos.

Em 1971 Coote et. al.²² forneceram evidências sobre a existência do reflexo pressórico do exercício (RPE) utilizando uma preparação em gatos anestesiados. Neste experimento, a contração estática do tríceps sural induzida por estimulação elétrica das raízes ventrais resultou no aumento na PA, FC e ventilação, respostas que foram abolidas pela secção das raízes dorsais.

Na mesma década, McCloskey e Mitchell¹⁹ demonstraram que respostas reflexas cardiovasculares e ventilatórias desencadeadas pela contração muscular eram causadas pela estimulação de pequenas fibras nervosas de condução lenta. Existem quatro tipos de grupos de fibras nervosas, as do tipo I e II que são fibras mielinizadas presentes nos fusos musculares e órgãos tendinosos de Golgi, as fibras do tipo III (pouco mielinizadas) e as fibras do tipo IV (não mielinizadas), ambas constituídas por terminações nervosas livres localizadas dentro do músculo esquelético^{23,24}. No experimento realizado por McCloskey e Mitchell¹⁹, realizado com uma preparação em gatos anestesiados, a aplicação de lidocaína na raiz dorsal contendo os axônios aferentes, interrompeu os impulsos das fibras delgadas III e IV, mas deixou livre a condução pelas fibras I e II, dessa forma bloqueou as respostas cardiovasculares reflexas a contração. Contrariamente, a aplicação de corrente anódica sobre a raiz dorsal, que provoca interrupção da condução das fibras I e II, mas não das fibras III e IV, não interferiu nas respostas cardiovasculares induzidas pela contração.

Posteriormente aos achados de McCloskey e Mitchell na década de 80 iniciaram os estudos que identificaram as propriedades sensitivas destas fibras em resposta à

contração muscular isométrica²⁵⁻²⁸. Assim as fibras do tipo III, presentes em estruturas colágenas do tecido muscular²⁹, parecem ser mecanorreceptores, ou seja, são terminações que respondem a deformação mecânica de seus campos receptivos²⁶, essas aferências são responsáveis pela geração dos impulsos no início da contração e sua resposta muitas vezes diminui à medida que ocorre a fadiga muscular³⁰. Já as fibras do tipo IV, associadas aos vasos sanguíneos e vasos linfáticos²⁹, parecem se comportar como quimiorreceptores, que respondem ao acúmulo de metabólitos gerados durante a contração muscular²⁶, essas aferências realizam disparos vigorosos no início da contração diferente das fibras do tipo III³⁰. Além das características distintas em relação a resposta a contração entre os dois tipos de fibras, foi observado que a atividade elétrica das fibras do tipo IV pode ser mantida durante o período de isquemia circulatória pós-exercício, visando corrigir uma inadequação entre a oferta e a demanda de oxigênio evitando assim o excesso de acúmulo de metabólitos da contração muscular³¹⁻³³.

Em suma, segundo diversos estudos, o RPE é dividido em um componente metabólico, chamado de “metaboreflexo muscular”, mediado predominantemente por fibras do tipo IV, e em outro componente mecânico, chamado de “mecanoreflexo muscular”, que parece ser mediado por fibras do tipo III. A atividade conjunta desses mecanismos induzem ajustes autonômicos para o exercício através do aumento da atividade simpática e em grande parte pela retirada da atividade parassimpática.

2.3 METABOREFLEXO MUSCULAR E SUAS RESPOSTAS À TÉCNICA DE OCLUSÃO CIRCULATÓRIA PÓS-EXERCÍCIO

É bem reconhecido que os ajustes cardiovasculares durante o exercício estático são mediados por parte pela ativação de aferências mecanossensitivas e metabossensitivas presentes dentro do músculo esquelético ativo³⁴. Especificamente a estimulação das fibras aferentes metabossensitivas por metabólitos produzidos pela contração muscular gera um aumento na atividade do SNS e, conseqüentemente uma resposta pressórica conhecida como metaboreflexo muscular. A principal função desse reflexo é corrigir uma inadequação entre o fluxo de sangue e o metabolismo no músculo esquelético isquêmico⁴.

Inicialmente em estudos realizados por Alam & Smirk²¹ descobriu-se que fazendo uma isquemia no músculo esquelético aumentava-se a PA e FC em resposta ao

exercício e essa PA e FC permaneciam elevadas se a isquemia fosse mantida durante um período pós-exercício (Figura 2). Assim, após essa descoberta diversos estudos vêm empregando a técnica de oclusão circulatória pós-exercício (OCPE) para entender o componente metabólico do RPE^{35,36}.

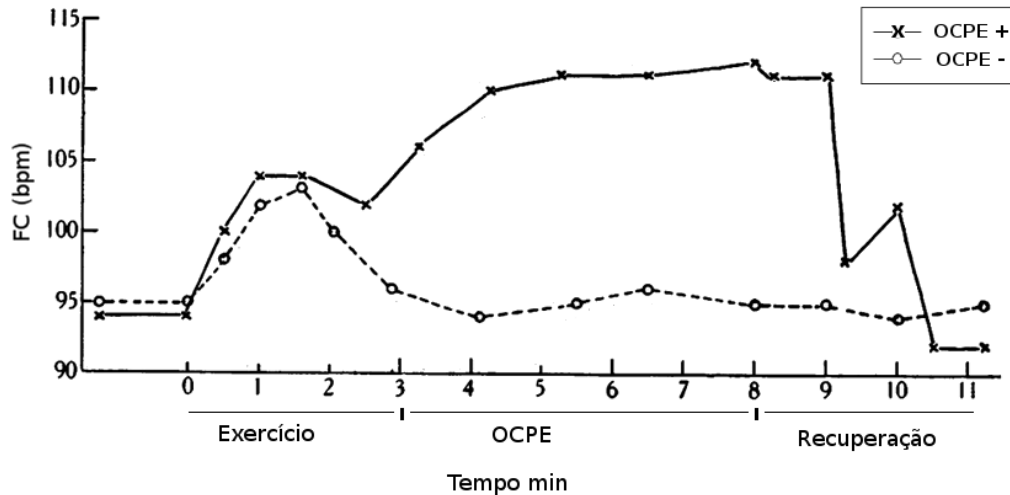


Figura 2: Resposta da frequência cardíaca (FC) durante o exercício estático e durante oclusão circulatória pós-exercício (OCPE). Em uma série de mais de 30 experimentos observou-se que a FC em indivíduos saudáveis aumentava durante o exercício e durante a OCPE. Adaptado de Alam et al, 1938¹¹.

Neste tipo de técnica de OCPE, é possível estudar isoladamente a contribuição das fibras quimiosensíveis para as respostas cardiovasculares reflexas, na ausência de outras influências, como o comando central ou o mecanoreflexo muscular. A natureza reflexa da isquemia pós-exercício foi demonstrada em experimentos em que após a realização de anestesia epidural em humanos houve a eliminação da resposta pressórica no período de exercício isométrico seguido de oclusão circulatória³⁷.

A ativação do metaboreflexo através da técnica de OCPE está diretamente relacionada com o aumento da ativação do SNS³⁸. Esse mecanismo foi demonstrado através de diversos estudos em que se registrou a atividade nervosa simpática para o músculo (ANSM), através da microneurografia, sendo demonstrado que a ativação do SNS associada ao exercício estático ou dinâmico de pequenos grupos musculares é mantida durante o período de OCPE, e assim como a PAM a ativação do SNS está relacionada com a intensidade do exercício (Figura 3)³⁸⁻⁴¹. Ainda, esta manutenção da

ANSM acima dos valores basais durante o período de oclusão está associada a um progressivo aumento da PAM (Figura 4) e a uma simultânea vasoconstrição nos membros inativos^{40,42}. Outros estudos têm sugerido que, durante o período de oclusão, também pode haver aumento da contratilidade miocárdica e do volume sistólico^{43,44}, achado não confirmado por outros autores⁴⁵.

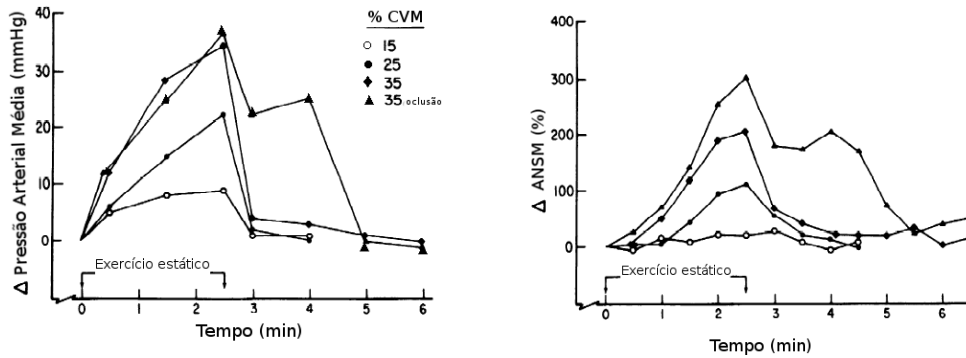


Figura 3: Resposta da pressão arterial média (PAM) e da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante e depois do exercício estático de punho realizado a 15, 25 e 35% da CVM. O exercício a 35% da CVM foi realizado duas vezes, uma vez seguido de 4 min de recuperação normal e uma vez seguido de 2 min de oclusão circulatória pós-exercício (OCPE) além de 2 min de recuperação normal. Durante a OCPE a PAM e a ANSM permaneceram elevadas nos sujeitos saudáveis. Adaptado de Seals et al, 1988³⁸.

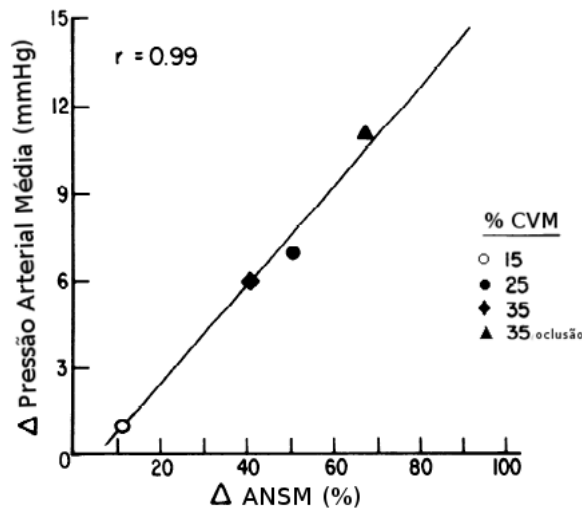


Figura 4: Correlação entre a pressão arterial média (PAM) e a atividade nervosa simpática muscular (ANSM). A PAM aumentou proporcionalmente a ANSM no último minuto de exercício isométrico realizado a 15, 25 e 35% da CVM. Adaptado de Seals et al, 1988³⁸.

Alguns experimentos em animais, demonstraram que a ativação do metaboreflexo muscular pode estar associada à liberação de algumas substâncias como:

ácido láctico, íons hidrogênio, bradicinina, potássio, ácido araquidônico, adenosina e prostaglandinas^{26,33,47}. A adenosina tri-fosfato (ATP) e os receptores purinérgicos possuem um papel importante como potenciais mediadores destas respostas^{2,47,48}. Associado a esse contexto, várias substâncias vêm sendo apontadas como moduladoras da atividade simpática no exercício. Embora os resultados não sejam conclusivos, tem-se sugerido que substâncias advindas do próprio músculo ativo ou do endotélio vascular podem modular a ANSM⁴⁹. Em um estudo realizado por Mendonça et. al.⁴⁶ acreditava-se que a ingestão de água poderia aumentar o efeito pressórico da ativação do metaboreflexo muscular, porém foi observado que a ingestão de 500 ml de água não aumentou o efeito pressórico induzido pela OCPE. No entanto, verificou-se que a ingestão de água pode influenciar os mecanismos pelos quais o metaboreflexo muscular provoca um aumento do débito cardíaco durante OCPE.

Estudos recentes têm demonstrado que a dor muscular de longa duração, induzida pela infusão de solução hipertônica, provoca um aumento sustentado da ANSM, pressão arterial e frequência cardíaca em alguns indivíduos^{50,51}. Em um estudo utilizando ressonância magnética funcional, avaliou-se alterações corticais e subcorticais durante o exercício e OCPE e na indução da dor muscular, assim puderam observar que havia um aumento da intensidade do sinal no córtex somatosensorial durante o período de isquemia pós-exercício paralelamente com o desenvolvimento da dor, dessa forma as mudanças corticais e subcorticais foram semelhantes na indução da dor quer por isquemia pós-exercício ou por infusão de solução hipertônica⁵². Dessa forma, sugere-se que os ajustes cardiovasculares observados no período de OCPE poderiam também ser influenciados pela indução da dor muscular.

Diversos estudos têm mostrado que as alterações cardiovasculares reflexas induzidas pela estimulação do metaboreflexo muscular estão intrinsecamente ligadas com o desenvolvimento de acidose durante o exercício^{43,48,53,54}. Estes estudos demonstraram que o aumento da atividade simpática, da PA e resistência vascular nos membros inativos estavam inversamente relacionadas com o pH intracelular no músculo em contração e durante ativação do metaboreflexo muscular pela OCPE.

2.4 IMPORTÂNCIA DO METABOREFLEXO MUSCULAR

O metaboreflexo muscular é importante devido a sua participação nos ajustes cardiovasculares ao exercício⁵⁵. As evidências mais consistentes quanto ao significado deste reflexo vêm de experimentos realizados em cães, por meio de uma preparação conhecida como modelo de “Seattle”. Nestes experimentos, realizados inicialmente por Rowell e colaboradores³, simularam uma situação de ativação do metaboreflexo muscular em cães submetidos a exercício em esteira rolante. Reduções do fluxo sanguíneo para as patas traseiras em exercício foram realizadas gradualmente e as respostas hemodinâmicas centrais e periféricas medidas^{56,57,41}.

Estes experimentos mostraram que reduções parciais no fluxo sanguíneo dos membros em exercício eram associadas a um aumento da resposta pressórica, e que desencadeada pela isquemia muscular era capaz de restaurar aproximadamente 50% do fluxo sanguíneo para os membros isquêmicos⁵⁷. Outros estudos demonstraram que a resposta pressórica era desencadeada não apenas pela redução do fluxo para os membros, mas também pela redução no aporte de oxigênio (acúmulo de ácido lático), que estimularia as fibras quimiosensíveis⁵⁸.

Concluindo, o metaboreflexo muscular é um mecanismo que é ativado quando existe um desequilíbrio entre o aporte de oxigênio e o metabolismo muscular. Essa ativação desencadeia uma resposta pressórica com a finalidade de restaurar a perfusão e o aporte de O₂ para os músculos isquêmicos. Em intensidades moderadas, a resposta pressórica derivada da ativação deste reflexo é adquirida principalmente pelo aumento no débito cardíaco⁵⁷, enquanto que em intensidades mais elevadas, existe um aumento simultâneo da resistência vascular periférica⁵⁹.

Em seres humanos, até o momento existem evidências controversas quanto a capacidade do metaboreflexo muscular de restaurar a perfusão no músculo em exercício, pois o acúmulo de metabólitos no músculo durante o exercício além de ativar os músculos aferentes também pode contribuir para uma redução na capacidade de geração de força^{60,34}. Joyner e cols.⁶¹, bem como Daley e cols.³⁶, utilizaram um modelo equivalente ao modelo de “Seattle” e avaliaram as respostas hemodinâmicas ao exercício rítmico de preensão manual aplicando pressão positiva externa para diminuir a perfusão do membro exercitado. Apesar desse modelo provocar aumento da resposta pressórica, não foi evidenciado aumento do fluxo sanguíneo para o músculo isquêmico. Portanto, mais estudos são necessários para investigar os mecanismos determinantes desta diferença nos resultados entre o modelo animal e o modelo em seres humanos.

Alguns estudos definiram como resposta primária para o metaboreflexo em indivíduos saudáveis a redistribuição do fluxo sanguíneo, visando manter o equilíbrio entre condição vasoconstritora e débito cardíaco. Além disso, explica que o metaboreflexo tem dupla função, ele pode tanto elevar como diminuir o fluxo sanguíneo muscular dependendo de algumas variáveis como: (1) intensidade e modo de contração muscular; (2) membro no qual o reflexo é evocado; (3) força do sinal definido pela massa muscular envolvida; (4) medida do fluxo sanguíneo que é redistribuído de leitos vasculares inativos para aumentar o volume sanguíneo central e (5) da proporção em que o débito cardíaco pode ser aumentado^{36,62,63}.

Diante disso, podemos concluir que seria possível que intervenções que inibissem ou atenuassem o metaboreflexo, poderiam contribuir para a melhora do desempenho físico e capacidade funcional.

2.5 METABOREFLEXO EM CONDIÇÕES PATOLÓGICAS

2.5.1 Insuficiência Cardíaca

A IC nas últimas décadas têm-se tornado um importante problema de saúde pública, sua prevalência tem aumentado conforme a população envelhece⁶⁴, aumentando a taxa de mortalidade e a necessidade frequente de internação⁶⁵, além disso é uma das principais causas de incapacidade e morbidade⁶⁶.

Nas últimas décadas experimentos em seres humanos e modelos animais têm demonstrado que o reflexo pressórico do exercício parece estar envolvido na origem das alterações nas respostas cardiovasculares ao exercício na IC⁴⁷. Contudo ainda existe controvérsia importante quanto à contribuição das fibras quimiosensíveis musculares para estas respostas^{67,68}. Alguns investigadores afirmam que o metaboreflexo muscular está exacerbado em pacientes com IC e é um dos principais mecanismos responsáveis pelo aumento das respostas cardiovasculares e ventilatórias encontradas nestes pacientes^{69,70,71,72}. Por outro lado, existe uma série de evidências que tem mostrado que as respostas reflexas à estimulação seletiva do metaboreflexo muscular estão atenuadas nestes pacientes^{73,74} e que outro mecanismo, possivelmente a hiperatividade de fibras mecanosensíveis⁷⁵ estaria contribuindo para exacerbação das respostas ao esforço.

Um dos primeiros estudos a sugerir que existe atenuação do metaboreflexo muscular em pacientes com IC foi realizado por Sterns e colaboradores⁷⁴. Utilizando a técnica de oclusão circulatória pós-exercício estático de preensão manual, puderam demonstrar que indivíduos com IC apresentam atenuação do controle da atividade simpática periférica mediada pelo metaboreflexo muscular. Estes achados foram confirmados por outros autores^{70,73}, que mostraram, que a atenuação do metaboreflexo muscular está diretamente ligada à gravidade da doença nestes pacientes (Figura 5 e 6). Em ambos os estudos, os investigadores atribuíram os achados a uma possível dessensibilização das fibras quimiosensíveis, provenientes de disfunções metabólicas musculares e da diminuição crônica na perfusão muscular^{73,74}, que provavelmente estaria relacionado com a gravidade da doença⁷³.

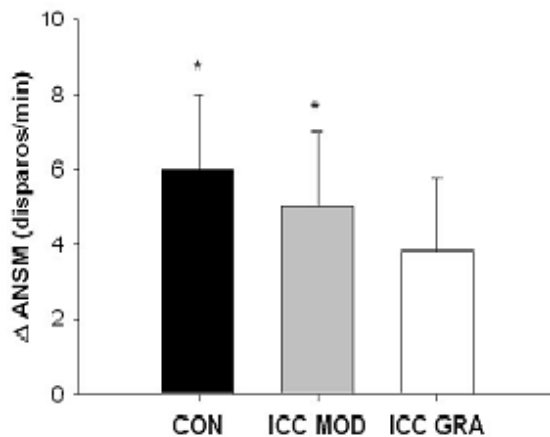


Figura 5: Resposta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o exercício estático e durante oclusão circulatória pós-exercício (OCPE). Negrão e colaboradores comparando o delta de resposta da ANSM durante o período de OCPE em relação aos valores basais, mostraram que pacientes com IC grave apresentam diminuição do controle da atividade simpática periférica mediada pelo metaboreflexo muscular. Adaptado de Negrão et al, 2001⁷³.

Em um estudo realizado por Crisafulli e colaboradores⁷² foi testada pela primeira vez em seres humanos a resposta hemodinâmica à ativação do metaboreflexo, este estudo demonstrou que em pacientes com IC, a indução do metaboreflexo provocou um aumento da pressão arterial decorrente do aumento da resistência vascular sistêmica devido à vasoconstrição simpática periférica, diferentemente de indivíduos saudáveis que esse aumento ocorreu devido ao aumento no débito cardíaco (Figura 7). Esse aumento exagerado na resistência vascular sistêmica em resposta ao metaboreflexo, não

é acompanhada por um aumento da contratilidade cardíaca e volume sistólico e essa mudança funcional pode contribuir para a fadiga precoce em ptes com IC⁷⁶.

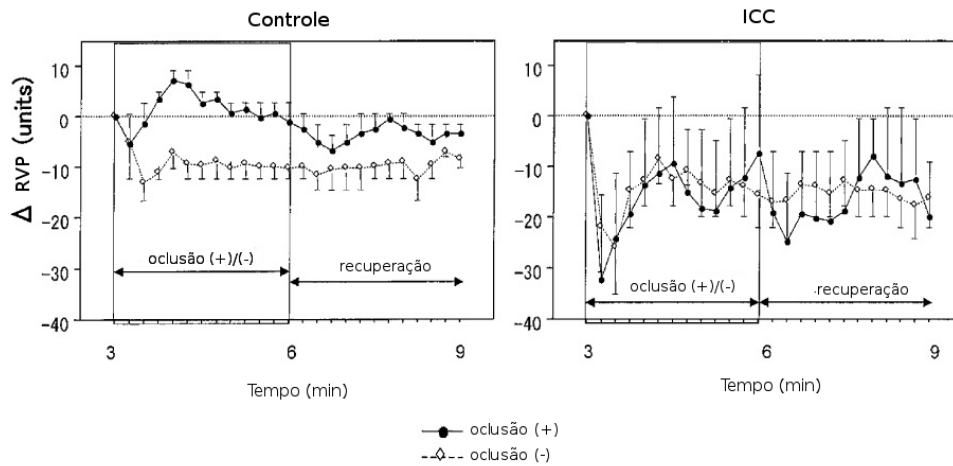


Figura 6: Resposta da resistência vascular periférica (RVP) durante o exercício estático e durante oclusão circulatória pós-exercício (OCPE). Kon e colaboradores demonstraram que durante a OCPE a RVP permaneceu elevada nos sujeitos saudáveis, retornando aos valores basais nos pacientes com IC. Adaptado de Kon et. al, 2004⁷⁰.

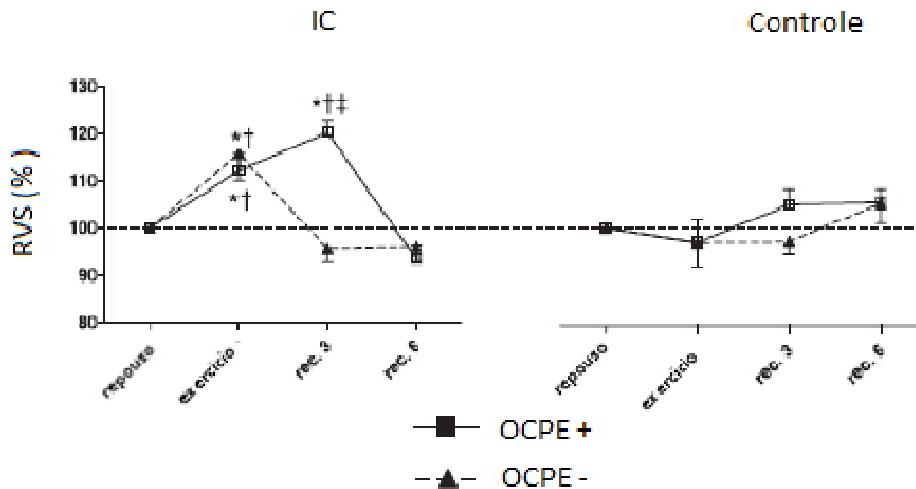


Figura 7: Resposta da resistência vascular sistêmica (RVS) durante o exercício estático e durante oclusão circulatória pós-exercício (OCPE). Durante o exercício e a OCPE, a RVS aumentou significativamente nos pacientes com insuficiência cardíaca, enquanto que nos indivíduos saudáveis não houve diferença significativa. Adaptado de Crisafulli et al, 2007⁷².

A redução na função ventricular acarreta em efeitos metabólicos que deterioram o músculo esquelético e geram anormalidades no metabolismo e função muscular⁷⁷. Nos últimos vinte anos, desenvolveu-se a hipótese muscular que atribui às

anormalidades no músculo periférico a origem dos sintomas e anormalidades nos reflexos vistos na insuficiência cardíaca⁷⁷. Portanto, na IC existem mecanismos compensatórios como ajustes autonômicos que levam a mudanças progressivas na periferia o que pode prejudicar ainda mais a tolerância ao exercício⁷⁶.

Do ponto de vista funcional, o músculo esquelético de pacientes com IC mostra uma tendência crescente à fadiga, redução da produção de força máxima⁷⁸, disfunção endotelial⁷⁹, aumento da resistência vascular periférica, histologia anormal, perda de massa muscular profunda e fadiga muscular respiratória^{13,80}. As mudanças autonômicas que ocorrem com o exercício inicialmente são benéficas para manter a pressão arterial adequada e a perfusão em áreas mais nobres. Entretanto, a longo prazo, essa situação se torna danosa e causa vasoconstrição permanente, resposta vascular e endotelial, inflamação e necrose, que altera a função de outros órgãos, incluindo rins, pulmões e músculo cardíaco^{77, 76}.

2.5.2 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A DPOC é caracterizada por uma lesão inflamatória intratorácica em vias aéreas, parênquima pulmonar, e na rede vascular pulmonar em combinações altamente variáveis⁸¹. A DPOC é um importante problema de saúde, com o aumento da morbidade e mortalidade⁸². Existe uma literatura crescente sobre as manifestações extrapulmonares de DPOC, que podem ter um impacto significativo na carga de sintomas e progressão da doença^{83,84,85}.

Assim como na insuficiência cardíaca, a DPOC também existem estudos que demonstram que o reflexo pressórico do exercício parece estar envolvido na origem das alterações nas respostas cardiovasculares ao exercício^{86,87}.

Nos anos 90 foi constatado que pacientes com DPOC que apresentam hipoxemia possuem um desequilíbrio na atividade do sistema nervoso autônomo, que se correlaciona com a gravidade da hipoxemia^{88,89}. Em um estudo realizado por Heindl e colaboradores⁹⁰, através da microneurografia foi identificado que pacientes com DPOC que também apresentam hipoxemia possuem atividade nervosa simpática para o músculo duas vezes maior que sujeitos saudáveis, sugerindo assim que essas alterações no SNA resultaria numa modulação da ativação de quimiorreceptores periféricos.

Porém os mecanismos que contribuem para essa hiperativação simpática no repouso em pessoas com DPOC ainda não são bem definidos.

Roseguini e colaboradores⁸⁶ foram os primeiros a sugerir que existe atenuação do metaboreflexo muscular em pacientes com DPOC. Utilizando a técnica de oclusão circulatória pós-exercício estático de preensão manual, estes autores demonstraram que pacientes com DPOC moderada a grave, têm uma resistência vascular periférica reduzida em resposta ao exercício de preensão manual e à ativação seletiva de metaboreflexo muscular quando comparados com indivíduos saudáveis (Figura 8).

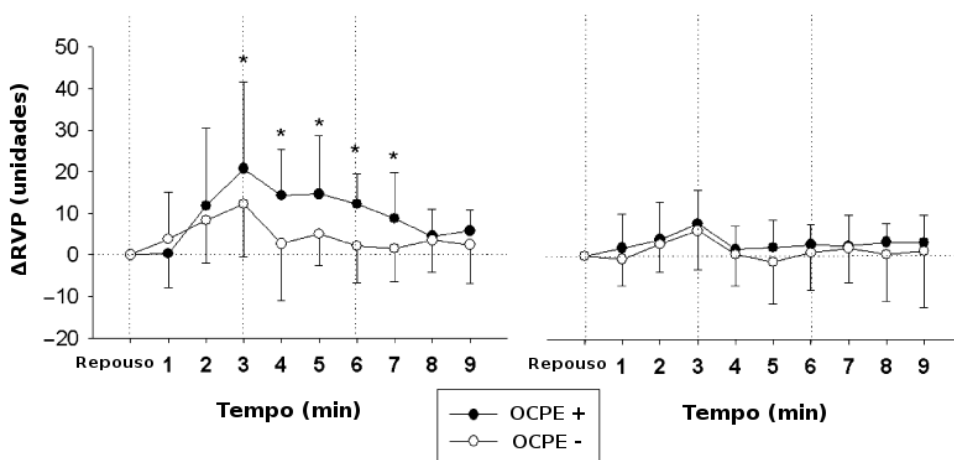


Figura 8: Resposta da resistência vascular periférica (RVP) durante o exercício estático e durante oclusão circulatória pós-exercício (OCPE). Durante o exercício e a OCPE, a RVP aumentou significativamente nos sujeitos saudáveis, enquanto que nos pacientes com DPOC não houve diferença significativa. Adaptado de Roseguini et al, 2008⁸⁶.

Em contrapartida em um estudo realizado por Sherman⁸⁷ e colaboradores os resultados mostraram que o metaboreflexo muscular está preservado em pessoas com DPOC e que a capacidade de exercício e gravidade da doença não estão correlacionados com a magnitude do metaboreflexo muscular (Figura 9). A diferença encontrada entre os estudos pode ser explicada pelo fato dos participantes diferirem quanto à gravidade da doença e a capacidade de exercício, no estudo de Roseguini e colaboradores² os pacientes possuíam maior gravidade da doença representada por uma redução de 36,57% do valor predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), também apresentaram menor consumo de oxigênio caracterizado por uma redução de

15,82%, além disso apresentaram força muscular de membro superior 8 % menor que os pacientes do estudo de Sherman⁸⁷.

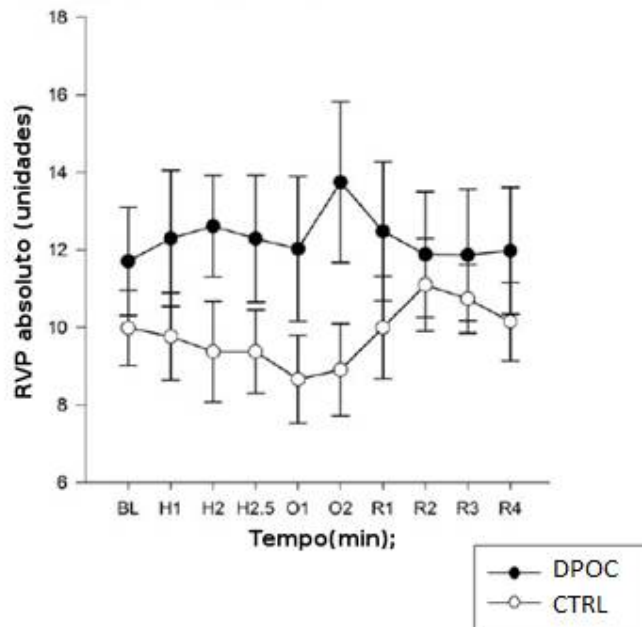


Figura 9: Resposta da resistência vascular periférica (RVP) durante o exercício estático e durante oclusão circulatoria pós-exercício (OCPE). Durante o exercício e a OCPE a RVP não apresentou diferença significativa entre os grupos. Adaptado de Sherman et. al, 2011⁸⁷.

Em ambos os estudos, os investigadores atribuíram os achados a uma possível dessensibilização das fibras quimiossensíveis, advinda possivelmente de níveis basais mais elevados de noradrenalina e lactato, portanto maior ativação simpática em repouso, o que limitaria uma resposta incremental durante o exercício estático, resultando numa diminuição da vasoconstrição periférica que pode ser vista nos pacientes com DPOC^{86,87}.

Em estudos recentes em que se avaliou o aumento da atividade do ergoreflexo muscular durante o exercício foi possível observar que esse aumento não contribuiu para uma resposta ventilatória excessiva ao exercício em indivíduos com DPOC⁹¹, porém esteve associado com a diminuição da capacidade de difusão pulmonar e inflamação sistêmica⁹² e com um controle reflexo cardiorespiratório anormal, evidenciado por alterações da frequência cardíaca durante o exercício⁹³.

2.5.3 DPOC coexistindo com IC

A coexistência da DPOC-IC é considerada uma epidemia global, pois cada uma afeta mais de 10 milhões de pessoas⁹⁴. Estima-se que a prevalência da DPOC seja em torno de 23-33% em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e pode ser ainda maior, pois pacientes com DPOC têm seus sintomas de dispneia e fadiga frequentemente associados a insuficiência cardíaca⁹⁵. A prevalência de DPOC foi maior em pacientes com IC do que na população em geral e isso pode ser devido tanto aos fatores etiológicos como a erros diagnósticos⁹⁵. Portanto, a associação da DPOC e IC pode proporcionar um pior prognóstico levando a um aumento da mortalidade nessa população^{94,95}. Embora as deficiências primárias na DPOC e IC diferem-se, há uma notável semelhança nas consequências sistêmicas dessas doenças^{96,85,84}. Pacientes com DPOC e/ou associada à IC apresentam anormalidades metabólicas, musculares e cardiorespiratórias que associadas limitam a capacidade funcional e suas atividades da vida diária de forma independente da doença primária⁹⁴⁻⁹⁸.

Em um estudo realizado por Guazzi⁹⁷ e colaboradores, pacientes com DPOC e IC apresentaram uma menor capacidade funcional, um prejuízo maior da função pulmonar e um aumento da pressão sistólica na artéria pulmonar demonstrando haver uma significativa intolerância ao exercício.

Estudos têm demonstrado que a intolerância ao exercício resulta da interação de múltiplos fatores, entre eles, podemos considerar a própria evolução da doença, a obstrução brônquica⁹⁹, a hiperinsuflação pulmonar⁹⁹, a fraqueza dos músculos respiratórios¹⁰⁰, o descondicionamento físico⁹⁵ e em especial a fraqueza dos músculos periféricos^{95,99}. Interessantemente, as anormalidades da musculatura esquelética associadas com baixa capacidade de exercício proporciona aumento nos índices de morbidade e mortalidade nessa população^{95,101}. Em ambas as doenças, esse comprometimento muscular tem origem multifatorial, sendo apontadas como possíveis causas, rápida acidez láctica, capacidade oxidativa alterada, mudança na composição das fibras musculares, metabolismo energético diminuído, hipoxemia, estresse oxidativo, desuso, medicação, deficiência nutricional e inflamação sistêmica^{96,102}.

Paralelo às alterações musculares, tem sido amplamente sugerido que pacientes com DPOC e IC apresentam uma importante alteração no sistema nervoso autônomo^{103,104}. Estudos que utilizaram a microneurografia mostram que esses pacientes independentes da sua condição apresentam aumento na atividade nervosa simpática para o coração e para o músculo, respectivamente⁷³. O aumento na atividade simpática está

associado a diversos efeitos deletérios para o sistema cardiovascular, tais como aumento na demanda metabólica e redução do suprimento de oxigênio para o miocárdio, diminuição do limiar arritmogênico e um efeito necrótico direto no miocárdio¹⁰⁵.

Em pacientes com DPOC, o aumento na atividade simpática mensurada pela dosagem de catecolaminas plasmáticas está diretamente relacionado ao aumento nas complicações cardiovasculares e na mortalidade nesta população¹⁰⁶. Os mecanismos responsáveis pela ativação simpática nesta patologia não estão bem esclarecidos, embora tenha sido sugerido que o estímulo desencadeante pareça estar relacionado às alterações de drive ventilatório e no set point de CO₂¹⁰⁷. Portanto, apesar do sistema nervoso simpático ter um papel fundamental nas respostas cardiovasculares ao exercício, pouca atenção vem sendo dada as prováveis interações entre a atividade deste sistema e outras modificações periféricas do DPOC e IC⁸⁴.

A indução do metaboreflexo muscular em pacientes com DPOC e IC está relacionado à contribuição do mecanismo de distribuição do fluxo sanguíneo a capacidade de exercício nesses indivíduos. Estudos sugerem que a fadiga central e periférica possam contribuir para a interrupção precoce do exercício na associação da DPOC e IC, pois o prejuízo na oferta de oxigênio aos tecidos reduziria o fluxo sanguíneo cerebral e muscular durante o exercício, comprometendo assim o débito cardíaco e conseqüentemente a redistribuição do fluxo sanguíneo para os músculos, ou seja, haveria uma piora do sistema cardíaco e uma relação de concorrência entre o músculo locomotor ativo e o respiratório devido a uma limitação do débito cardíaco^{108, 84,109}. Diversas evidências sugerem uma forte associação entre o aumento da resposta simpática mediante uma intensa vasoconstrição periférica como mecanismo de intolerância ao exercício tanto em pacientes com DPOC quanto em pacientes com IC^{72,110}.

Estudo recente realizado por Chiappa¹⁰⁸ e colaboradores avaliou-se as alterações cardiovasculares à indução do metaboreflexo muscular inspiratório, através de respiração contínua contra uma carga resistiva inspiratória em pacientes com DPOC associada a IC, foi possível observar que esses pacientes apresentam aumento de resistência vascular sistêmica, associada a uma acentuada vasoconstrição periférica. Portanto a sobreposição de DPOC-IC pode gerar um aumento da atividade do MMI podendo impactar negativamente na tolerância ao exercício desses indivíduos¹⁰⁸.

Apesar dos pacientes com DPOC e IC apresentarem uma severa miopatia, aliada a redução do fluxo sanguíneo muscular e anormalidades metabólicas durante o exercício, não se sabe ainda como se encontram as respostas cardiovasculares à indução do MM.

2.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fadel PJ, Raven PB. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. **Exp Physiol**. 2012;97(1):39-50.
2. Sinoway LI, Li J. A perspective on the muscle reflex: implications for congestive heart failure. **J Appl Physiol**. 2005;99: 5–22.
3. Rowell LB, O’Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. **J Appl Physiol**. 1990;69:407-418.
4. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, *et al*. Muscle metaboreflex contribution to resting limb haemodynamic control is preserved in older subjects. **Clin Physiol Funct Imaging** 2007;27:335–339
5. Nobrega ACL, O’Leary D, Silva BM, *et al*. Neural Regulation of Cardiovascular Response to Exercise: Role of Central Command and Peripheral Afferents. **Epub** 2014.
6. Mitchell JH. Neural circulatory control during exercise: early insights. **Exp Physiol**. 2013;98(4):867-78.
7. Mitchell JH, Reeves DR, Rogers HB, *et al*. Autonomic blockade and cardiovascular response to static exercise in partially curarized man. **J Physiol**. 1989;413:433-445.
8. Hettinga FJ, Monden PG, Van Meeteren NL, *et al*. Cardiac Acceleration at the Onset of Exercise: A Potential Parameter for Monitoring Progress During Physical Training in Sports and Rehabilitation. **Sports Medicine**. 2014;44(5), pp 591-602
9. Ogoh S, Wasmund WL, Keller DM, *et al*. Role of central command in carotid baroreflex resetting in humans during static exercise. **J Physiol** 2002;543:349-364.
10. Williamson JW. The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. **Exp Physiol**. 2010; 95(11): 1043–1048.
11. Matsukawa K, Nakamoto T, Inomoto A. Gadolinium does not blunt the cardiovascular responses at the onset of voluntary static exercise in cats: a predominant role of central command. **Am J Physiol Heart CircPhysiol**. 2007;292(1):H121-9
12. Matsukawa K, Murata J, Wada T. Augmented renal sympathetic nerve activity by central command during overground locomotion in decerebrate cats. **Am J Physiol**. 1998; 275:H1115-21.
13. Matsukawa K, Ishii K, Kadowaki A, *et al*. Differential effect of central command on aortic and carotid sinus baroreceptor-heart rate reflexes at the onset of spontaneous, fictive motor activity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2012;15;303(4):H464-74.

14. Raven PB, Fadel PJ, Ogoh S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. **Exp Physiol**. 2006; 91:37-49.
15. Cunningham DJ, Petersen ES, Peto R, *et al*. Comparison of the effect of different types of exercise on the baroreflex regulation of heart rate. **Acta Physiologica Scandinavica**. 1972;86(4):444–455.
16. Melcher A, Donald DE. Maintained ability of carotid baroreflex to regulate arterial pressure during exercise. **The American Journal of Physiology**. 1981;241(6):H838–H849.
17. McIlveen, SA, Hayes SG, Kaufman MP. Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex. **Am J Physiol Heart CircPhysiol**, 2001;280(4):H1454-63.
18. Stone AJ, Kaufman MP. The exercise pressor reflex and peripheral artery disease. **Auton Neurosci**. 2015;188:69-73.
19. McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. **J Physiol**. 1972; 224(1):173–186.
20. Poole DC, Ferreira LF, Oxygen exchange in muscle of young and old rats: muscle-vascular-pulmonary coupling. **Exp Physiol**. 2007;92(2): p. 341-6.
21. Alam M, Smirk FH. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. **J Physiol** 89: 372–383, 1937.
22. Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzalez JF. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. **J Physiol**. 1971; 215:789-804.
23. Kaufman MP, Fosters HV. Reflexes controlling circulatory, ventilator and airway response to exercise. **Handbook of Physiology**.1996; 381-447.
24. Bartels M, Gonzalez J, Kim W, De Meersman R. *Oxygen* supplementation and cardiacautonomic modulation in COPD. **Chest** 2000;118:691-696.
25. Kaufman MP, Longhurst JC, Rybicki KJ, *et al*. Effects of static muscular contractions on impulse activity of group III e IV afferents in cats. **J Appl Physiol** 1983; 55:105-112.
26. Kaufman MP, Rybicki KJ. Discharge properties of group III e IV muscle afferents: their response to mechanical and metabolic stimuli. **Circ Res** 1987; 61:160-165.36.
27. Kaufman MP, Rybicki KJ, Waldrop TG, *et al*. Effects of ischemia on responses of group III e IV afferents to contraction. **J Appl Physiol** 1984; 57:644-650.

28. Kaufman MP. The exercise pressor reflex in animals. **Exp Physiol.** 2012;97(1):51-8.
29. Smith SA, Downey RM, Williamson JW, Mizuno M. Autonomic dysfunction in muscular dystrophy: a theoretical framework for muscle reflex involvement. **Front Physiol.** 2014 18;5:47.
30. Amanna M, Sidhua SK, Weavil JC, *et al.* Autonomic responses to exercise: Group III/IV muscle afferents and fatigue. **Auton Neurosci.** 2014.
31. MacLean DA, Imadojemu VA and Sinoway LI. Interstitial pH, K(+), lactate, and phosphate determined with MSNA during exercise in humans. **American Journal of Physiology.** 2000;278: R563-R571.
32. Kaufman MP, Hayes SG. The exercise pressor reflex. **ClinAuton Res.** 2002;12(6):429-39.
33. Adreani, CM, Hill JM, Kaufman MP. Responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise. **J ApplPhysiol.** 1997;82(6):1811-7.
34. Boushel R, Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. **Acta Physiol (Oxf).** 2010;199(4):367-83.
- 35 Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. **Circ Res** 1985;57, 461–469.
36. Daley JC, Khan MH, Hogeman CS *et al.* Autonomic and vascular responses to reduced limb perfusion. **J Appl Physiol.** 2003;95(4): p. 1493-8.
37. Freund PR, Rowell LB, Murphy TM, *et al.* Blockade of the pressor response to muscle ischemia by sensory nerve block in man. **Am J Physiol.** 1979; 237:H433-H439.
38. Seals DR, Chase PB, Taylor JA. Autonomic mediation of the pressor responses to isometric exercise in humans. **J Appl Physiol.** 1988;64(5):2190-6.
39. Wallin BG, Victor RG, Mark AL. Sympathetic outflow to resting muscles during static handgrip and postcontraction muscle ischemia. **Am J Physiol** 1989; 256:H105-H110.
40. Hansen J, Thomas GD, Jacobsen TN, Victor RG. Muscle metaboreflex triggers parallel sympathetic activation in exercising and resting human skeletal muscle. **Am J Physiol** 1994; 266: H2508-H2514.
41. Seals DR. Sympathetic neural discharge and vascular resistance during exercise in humans. **J Appl Physiol.** 1989;66(5): p. 2472-8.

42. Sinoway L, Prophet S, Gorman I, *et al.* Muscle acidosis during static exercise is associated with calf vasoconstriction. **J Appl Physiol**, 1989;66(1): p. 429-36.
43. Crisafulli A, Salis E, Pittau G, *et al.* Modulation of cardiac contractility by muscle metaboreflex following efforts of different intensities in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 2006;291(6): p. H3035-42.
44. Crisafulli A, Scott AC, Wensel R, *et al.* Muscle metaboreflex-induced increases in stroke volume. **Med Sci Sports Exerc.** 2003; 35:221-8.
45. Bastos BG, Williamson JW, Harrelson T, *et al.* Left ventricular volumes and hemodynamic responses to postexercise ischemia in healthy humans. **Med Sci Sports Exerc.** 2000; 32:1114-8.
46. Mendonca GV, Teixeira MS, Pereira FD, Fernhall B. Cardiovascular and autonomic effects of water ingestion during postexercise circulatory occlusion. **Appl Physiol Nutr Metab.** 2012;37(6):1153-63.
47. Smith SA., Mitchell JH e Garry MG. The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. **Exp Physiol.** 2006;91(1): 89-102.
48. Nishiyasu, T, Ueno H, Nishiyasu M, *et al.* Relationship between mean arterial pressure and muscle cell pH during forearm ischaemia after sustained handgrip. **Acta Physiol Scand.** 1994;151(2):143-8.
49. Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Vagal activity: effect of age, sex and physical activity pattern. **Braz J. Med Biol Res**, 1989;22(7):909-991.
50. Fazalbhoy A, Birznieks I, Macefield VG. Individual differences in the cardiovascular responses to tonic muscle pain: parallel increases or decreases in muscle sympathetic nerve activity, blood pressure, and heart rate. **Exp. Physiol.** 2012;97: 1084–1092.
51. Fazalbhoy A, Birznieks I, Macefield VG. Consistent interindividual increases or decreases in muscle sympathetic nerve activity during experimental muscle pain. **Exp. Brain Res.** 2014;232:1309–1315.
52. Macefield VG, Henderson LA. Autonomic responses to exercise: Cortical and subcortical responses during post-exercise ischaemia and muscle pain. **Auton Neurosci.** 2015;188:10-8.
53. Victor RG, Bertocci LA, Pryor SL, Nunnally RL. Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans. **J Clin Invest.** 1988;82(4):1301-5.

54. Ettinger S, Gray K, Whisler S, Sinoway L. Dichloroacetate reduces sympathetic nerve responses to static exercise. **Am J Physiol**. 1991;261(5 Pt 2): H1653-8.
55. O'Leary DS, Joyner MJ. Point/Counterpoint: The muscle metaboreflex does/does not restore blood flow to contracting muscles. **J Appl Physiol** 2006;100:357-361.
56. O'Leary DS, Augustyniak RA, Ansorge EJ, Collins HL. Muscle metaboreflex improves O₂ delivery to ischemic active skeletal muscle. **Am J Physiol** 1999; 276:H1399-H1403.
57. O'Leary DS, Sheriff DD. Is the muscle metaboreflex important in control of blood flow to ischemic active skeletal muscle in dogs. **Am J Physiol** 1995; 268:H980-H986.
58. Sheriff DD, Wyss CR, Rowell LB, Scher AM. Does inadequate oxygen delivery trigger pressor response to muscle hypoperfusion during exercise? **Am J Physiol** 1987; 253:H1199-H1207.
59. Augustyniak RA, Collins HL, Ansorge EJ, *et al*. Severe exercise alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. **Am J Physiol** 2001; 280:H1645-H1652.
60. O'Leary DS. *Point*: The muscle metaboreflex does restore blood flow to contracting muscles. **J Appl Physiol**. 2006 100:357-361.
61. Joyner MJ, Does the pressor response to ischemic exercise improve blood flow to contracting muscles in humans? **J Appl Physiol**. 1991;71(4):1496-501.
62. Kaufman MP. Metaboreflex control of the heart. **J Physiol**. 2010;588(7):1037-1038.
63. Fisher JP, White MJ. Muscle afferent contributions to the cardiovascular response to isometric exercise. **Exp Physiol**. 2004;89(6):639-46.
64. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. **Congest Heart Fail**. 2011;17(4):160-8.
65. Dunlay SM, Pereira NL, Kushwaha SS. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. **Mayo Clin Proc**. 2014;89(5):662-76.
66. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, *et. al*. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. **European Heart Journal**. 2006;27:65-75.
67. Middlekauff HR, Sinoway LI, Piepoli M, Coats A.J. Increased Mechanoreceptor/Metaboreceptor Stimulation Explains the Exaggerated Exercise Pressor Reflex Seen in Heart Failure. **J Appl Physiol** (1985). 2007;102(1):492-4; discussion 496.

68. Carrington CA, Fisher JP, Davies M., White MJ. Muscle afferent inputs to cardiovascular control during isometric exercise vary with muscle group in patients with chronic heart failure. **Clin Sci (Lond)**. 2004;107(2):197-204.
69. Piepoli M, Ponikowski P, Clark A., Banasiak W, Capucci A., Coats AJ. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. **Am Heart J** 1999;137:1050-1056.
70. Kon H, Nakamura M, Arakawa N, Hiramori K. Muscle metaboreflex is blunted with reduced vascular resistance response of nonexercised limb in patients with chronic heart failure. **J Card Fail**. 2004;10(6):503-10.
71. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M., Adamopoulos S. Contribution of Muscle Afferents to the Hemodynamic, Autonomic, and Ventilatory Responses to Exercise in Patients With Chronic Heart Failure. **Circulation**. 1996;93:940-952.
72. Crisafulli A, Salis E, Tocco F, Melis F, *et al*. Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2007;H2988–H2996.
73. Negrão CE, Rondin MU, Tinucci T, *et al*. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. **Am J Physiol** 2001;208:H1286-H1292.
74. Sterns DA, Ettinger SM, Gray KS, *et al*. Skeletal muscle metaboreceptor responses are attenuated in heart failure. **Circulation** 1991;84:2034-2039.
75. Middlekauff HR, Chiu J, Hamilton MA, *et al*. Muscle mechanoreceptor sensitivity in heart failure. **Am J Physiol** 2004; 287:H1937-H1943.
76. Piepoli MF, Dimopoulos K, Concu A, Crisafulli A. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes. **Int J Cardiol**. 2008;130(1):3-10.
77. Belli JFC, Bacal F, Bocchi EA, Guimarães GV. Ergoreflex activity in heart failure. **Arq. Bras. Cardiol**. 2011; 97(2):171-8.
78. Buller NP, Jones D, Poole-Wilson PA. Direct measurement of skeletal muscle fatigue in patients with chronic heart failure. **Br Heart J** 1991;65:20–4.
79. Varin R, Mulder P, Richard V, *et al*. Exercise improves flow-mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress. **Circulation** 1999;99:2951–7.

80. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, *et al.* Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. **Journal of the American College of Cardiology** 2006;47: 757-763.
81. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. **Clin Chest Med.** 2014;35(1):51-69.
82. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** 2001;163(5):1256-1276.
83. Boutou AK, Hopkinson NS, Polkey MI. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease: an insight into its prevalence and pathophysiology. *Clin Sci (Lond).* 2015;128(5):283-95.
84. Oliveira MF, Zelt JT, Jones JH, *et al.* Does impaired O₂ delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF? **Front Physiol.** 2015; 7;5:514.
85. Apostolo A, Laveneziana P, Palange P, *et al.* Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure. **Int J Cardiol.** 2015;189:134-40.
86. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, *et al.* Attenuation of muscle metaboreflex in chronic obstructive pulmonary disease. **Med Sci Sports Exerc.** 2008;40(1):9-14.
87. Sherman MF, Road JD, McKenzie DC, Sheel AW. Preserved muscle metaboreflex in chronic obstructive pulmonary disease. **Appl Physiol Nutr Metab.** 2011;36(6):821-30.
88. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J.** 1991;4(10):1207-14.
89. Chen WL, Chen GY, Kuo CD. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med.** 2006;100(9):1547-53.
90. Heindl S, Lehnert M, Criée CP, *et al.* Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. **Am J Resp Crit Care Med** 2001; 164:597-601.
91. Nakamoto FP, Neder JA, Maia J, *et al.* Skeletal muscle ergoreflex overactivity is not related to exercise ventilatory inefficiency in non-hypoxaemic patients with COPD. **Eur J Appl Physiol.** 2007;101(6):705-12.

92. Chhabra SK, Gupta M, Ramaswamy S, et al. Cardiac Sympathetic Dominance and Systemic Inflammation in COPD. **COPD**. 2014 Dec 11.
93. Sharma S, Gupta R, Nautiyal A, Sindhwani G. Effects of ergoreflex on respiration and other efferent effects in adult male patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Indian J Physiol Pharmacol**. 2012;56(3):201-12.
94. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. **Eur J Heart Fail**. 2009; 11(2): 130–139.
95. Jelic S, Le Jemtel TH. Diagnostic usefulness of B-type natriuretic peptide and functional consequences of muscle alterations in COPD and chronic heart failure. **Chest**. 2006;130(4):1220-30.
96. Gosker HR, Wouters EF, Van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. **Am J Clin Nutr**. 2000;71(5):1033-47.
97. Guazzi M, Myers J, Vicenzi M, et al. Cardiopulmonary exercise testing characteristics in heart failure patients with and without concomitant chronic obstructive pulmonary disease. **Am Heart J**. 2010;160(5):900-5.
98. Neder JA, Nery LE, Castelo A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: A randomised study. **Eur Respir J**. 1999;14(6):1304-1313.
99. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in copd is dynamic hyperinflation. **J Appl Physiol**. 2008;105(2):753-755; discussion 755-757.
100. Gea J, Casadevall C, Pascual S, et al. Respiratory diseases and muscle dysfunction. **Expert Rev Respir Med**. 2012;6(1):75-90.
101. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: Pathophysiological mechanisms. **Rev Bras Fisioter**. 2012;16(4):261-7.
102. Dumitru L, Iliescu A, Dinu H, et al. Disability in COPD and Chronic Heart Failure Is the Skeletal Muscle the Final Common Pathway? **Maedica (Buchar)**. 2013;8(2):206-13.
103. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, et al. Heart rate variability reflects severity of copd in piz alpha1-antitrypsin deficiency. **Chest**. 1998;113(2):327-333.

104. Murad K, Brubaker PH, Fitzgerald DM, *et al.* Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: A randomized, controlled, single-blinded trial. **Congest Heart Fail.** 2012;18(4):192-197.
105. Scavini S, Porta R, Zanelli E, *et al.* Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J.** 1999;13(1):119-124.
106. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., *et al.* Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Cardiol.** 1987;59(4):256-262.
107. Neder JA, Jones PW, Nery LE, *et al.* Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The power-duration relationship. **Am J Respir Crit Care Med.** 2000;162(2 Pt 1):497-504.
108. Chiappa GR, Vieira PJ, Umpierre D, *et al.* Inspiratory resistance decreases limb blood flow in COPD patients with heart failure. **Eur Respir J.** 2014;43(5):1507-10.
109. Amann M. Central and peripheral fatigue: interaction during cycling exercise in humans. **Med Sci Sports Exerc.** 2011;43(11):2039-45.
110. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, *et al.* Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. **Respir Physiol Neurobiol.** 2006;151(2-3):242-250.
111. Alam M, Smirk RH. Observations in man on a pulse-accelerating reflex from the voluntary muscles of the legs. **J. Physiol.** 1938; 92: I67-I77.

3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Baseado nas informações revisadas anteriormente, a alteração no metaboreflexo muscular periférico possui importância clínica e fisiológica relacionadas com a doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca. Porém nenhum estudo analisou as respostas cardiovasculares à indução do MM em pacientes com DPOC-IC comparado com DPOC e IC isolados. Baseado no fato de que pacientes com DPOC e IC apresentam miopatia, aliada a redução do fluxo sanguíneo muscular e anormalidades metabólicas durante o exercício, o presente estudo buscou verificar se as respostas cardiovasculares à indução do metaboreflexo muscular em pacientes com DPOC coexistindo com IC apresentam-se atenuadas em relação as respostas de pacientes com IC isolada e indivíduos saudáveis.

3.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar as respostas cardiovasculares à indução do metaboreflexo muscular em pacientes com DPOC coexistindo com IC e compará-las com as respostas de pacientes com DPOC e IC isolados.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar a magnitude das alterações na PA e na resistência vascular periférica induzidas pela ativação do metaboreflexo muscular em pacientes com DPOC coexistindo com IC e compará-las com as respostas de pacientes com DPOC e IC isolados.
2. Avaliar a relação entre a atividade do metaboreflexo muscular e capacidade máxima de exercício, gravidade da doença e grau de hiperinsuflação em pacientes com DPOC coexistindo com IC e compará-las com as respostas de pacientes com DPOC e IC isolados.

4 ARTIGO

ORIGINAL ARTICLE

COPD Impairs Blood Flow Redistribution in Patients with Heart Failure During Skeletal Muscle Metaboreflex Induction

Mariah C. Dos Santos¹, Paulo J C Vieira¹, Marina A. de Castro¹, Pietro K. Merola¹, Danilo C. Berton², Fernanda Balzan¹, Gerson Cipriano Jr.³, Marli Knorst², and Gaspar R. Chiappa^{1,4}

¹Exercise Pathophysiology Research Laboratory and Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ²Pneumology Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre; Physical Therapy Department, University of Brasilia, Brazil; ⁴Physical Therapy Department, Serra Gaucha College, and Public Health and Epidemiology Research Group, Caxias do Sul, Brazil.

This study was supported by grants from the Brazilian fostering agencies CAPES, CNPq and FINEP/HCPA.

Conflict of interest statement: None of the authors have any potential conflicts of interest related to the contents of this paper.

Running title: Muscle Metaboreflex and Pulmonary and Heart Patients

Corresponding Address:

Gaspar R. Chiappa, PT, DSc Exercise Pathophysiology Research Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-007 Porto Alegre, RS, Brazil, Phone: +55 51 9112 7267, E-mail: gaspar.chiappa@gmail.com

Abstract

Sympathetic overstimulation is often in both conditions of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF) alone and might also occur in coexisting COPD-CHF overlap patients. Skeletal muscle metaboreflex induction can trigger a sympathetically-mediated metaboreflex which increases peripheral vascular resistance and impairs muscle blood flow. In this study, we test the hypothesis that coexistence of COPD-CHF may attenuate the muscle metaboreflex compared with CHF *per se*, and healthy matched controls.

Nineteen patients with COPD ($FEV_1 = 40.01 \pm 3.11$ % of pred), 10 patients with CHF (LVEF = 30.90 ± 2.85 %), 11 patients with COPD-CHF ($FEV_1 = 47.24 \pm 4.40$ % of pred, and LVEF = 38.20 ± 2.90 %), and 11 age-matched controls participated in the study. Maximal inspiratory pressure (PI_{max}), performance exercise, exacerbations, drugs and heart rate (HR), mean blood pressure (MBP), calf blood flow (CBF), and calf vascular resistance (CVR) responses to static handgrip exercise at 30% of maximal voluntary contraction, with and without circulatory occlusion were measured. Muscle metaboreflex was estimated by differences in area under curve with occlusion and without occlusion.

COPD-CHF patients had significantly lower PI_{max} and \dot{V}_{O_2peak} than controls ($p < 0.05$). MBP were significantly higher in CHF compared to COPD and COPD-CHF during exercise. Increases in CVR and decrements in CBF induced by muscle metaboreflex were significantly smaller in COPD and COPD-CHF patients, and higher in CHF patients ($p < 0.05$). Considering all subjects, \dot{V}_{O_2peak} correlated with the difference in the area under the curve of CVR, FEV_1 , PI_{max} ($p < 0.001$).

CHF, as a co-morbidity of COPD, blunted vasoconstriction in resting limbs induced by muscle metaboreflex. These reflex responses decrease appendicular blood flow and might contribute to further impair exercise capacity in these patients.

KEYWORDS: exercise capacity, blood flow, vasoconstriction

Introduction

Chronic respiratory and cardiovascular diseases are two of the four priority non-communicable diseases for the *World Health Organization* (17) and leading causes of death worldwide (35). In these patients they are characterized to exertion dyspnea and fatigue causing exercise intolerance, which is linked to: *i*) delivery-to-utilization mismatch and O₂ transport due to altered perfusion and/or diffusion mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease (COPD); *ii*) and reduced left ventricular ejection fraction in chronic heart failure (CHF)(43).

We had demonstrated that lung hyperinflation and shift intra-thoracic pressures associated with gas-exchange abnormalities evoked sluggish cardiac output kinetics (7, 8) and impaired vascular blood flow distribution from locomotor muscles during exercise in advanced COPD (5). In contrast, CHF patients presented impaired lung perfusion (22) and diffusion capacity increasing respiratory muscle work and metabolic demand (45), limiting performance exercise, peripheral muscle oxygen delivery and overstimulation from muscle type III and IV receptors, which result in an exacerbated sympathetic-mediated metaboreflex and a reduced blood flow to the active peripheral muscles affecting COPD and CHF patients (9, 16).

Few studies have evaluated muscle metaboreflex in COPD patients (49, 60), as such in CHF patients their results are contradictory (2, 13, 29, 30, 34, 40-42, 53, 68). All together, these responses may be associated by disease type and complexity, sympathetic-mediated vasoconstriction, and muscle blood flow redistribution to active muscles. As aforementioned, we hypothesized that: *a*) COPD has abnormal reflex responses to stimulation of metabosensitive afferents in skeletal muscle when compared

with health-matched subjects, confirming a blunted muscle metaboreflex hypothesis published in a previous study (49); *b*) this response is linked to severity of disease and functional status; *c*) CHF has exacerbated reflex responses to stimulation of metabosensitive afferents in skeletal muscle when compared with healthy-matched subjects and COPD patients; *d*) finally, we believed that coexistent COPD-CHF overlap patients may result in different response. The literature has demonstrated that CHF patients may present an exacerbated muscle metaboreflex, and COPD patients a probable attenuation in this reflex, which results in important impaired O₂ delivery and utilization during exercise, mainly during isometric handgrip exercise, followed by postexercise circulatory occlusion (PECO). Based on that, we believed that muscle metaboreflex may be dependent on the presence of the severity of pulmonary and cardiac components, which is more serious, resulting in a blunted muscle metaboreflex compared to healthy control and COPD patients, but preserved when compared to CHF patients.

Methods

Participants

From January 2013 to August 2014 patients with previous diagnosis of COPD and CHF under optimized clinical treatment as judged by the accompanying physician were screened from specialized tertiary care clinics at our Institution. Main inclusion criteria for COPD was non-reversible airway obstruction (post-bronchodilator FEV₁/FVC ratio < 0.7 and FEV₁ < 80 % of predicted)⁶⁹. CHF patients were eligible if they had a history of CHF for at least six months and a left ventricular ejection fraction (LVEF < 40% as measured by echocardiography). Patients with concomitant criteria for both COPD and CHF as above described were included in COPD-CHF overlap group. Healthy never smoker subjects with no history of cardiac or respiratory disease were selected from the community by invitation aiming to match for age and sex the included patients. All patients were clinically stable (i.e., no exacerbations and/or change in medications) in the previous 8 weeks before the study. None were recently involved in any exercise-training program. The exclusion criteria included: peripheral vascular disease, significant valvular heart disease (grade > II), uncontrolled hypertension, neuromuscular or orthopedic comorbidities that could impair exercise capacity.

Although the response to metaboreflex involves sympathetic activation (40), all medications with sympathetic effects were continued during the course of the study. Patients with COPD and COPD-CHF were receiving continuously formoterol/budesonide (12/400 µg) twice a day and short acting bronchodilators as rescue medications.

The research protocol was approved by the institutional ethics committee, and signed

informed consent was obtained from each individual according to the principles of the Declaration of Helsinki⁷⁰.

Experimental design

All experiments were carried out in a temperature-controlled air-conditioned room. Subjects came to the laboratory for two visits. Resting pulmonary function, inspiratory muscle strength measurement, and symptom-limited incremental cardiopulmonary exercise tests were performed in the first visit. In the second visit, at least 72 h apart, subjects performed the protocol for the evaluation of skeletal muscle metaboreflex activity.

Procedures

Resting pulmonary function and cardiopulmonary exercise test

Measurements of forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1s (FEV₁), FEV₁/FVC, and inspiratory capacity (IC) were obtained with a calibrated pneumotachograph (Eric JaegerTM, GmbH, Wuerzburg, Germany), as recommended by the American Thoracic Society, and results were expressed as percent predicted (33). Maximal “static” inspiratory pressure (PI_{max}) was obtained using a pressure transducer (MVD-500 V.1.1TM Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil) connected to a system with 2 unidirectional valves (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, IL, USA) as previously described (9, 15). In short, PI_{max} was determined during a maximal inspiratory effort performed after maximal expiration. The highest pressure of six measurements was used for analysis.

A symptom-limited incremental exercise test was performed on an electrically braked

cycle ergometer (ER-900TM, Ergoline, Jaeger, Wuerzburg, Germany), with minute increments of 5–10 W for patients and 10–15 W for healthy controls. During the test, gas exchange was measured breath-by-breath with a previously validated system (Oxycon ProTM, Jaeger, Wuerzburg, Germany). Peripheral oxyhemoglobin saturation (SpO₂) was measured by pulse oximetry (NPB-195TM; Nellcor Puritan Bennett Inc, Pleasanton, CA, USA). Heart rate (HR) was determined from a 12-lead electrocardiogram (GE Healthcare, 9900 Innovation Drive Wauwatosa, WI 53226 U.S.A). Peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$) was defined as the highest 10-s value achieved during cardiopulmonary exercise test (CPET) (38). The slope of minute ventilation (\dot{V}_E) to carbon dioxide output ($\dot{V}CO_2$) [$\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ slope] was estimated by linear regression model using all data points obtained during CPET (12). Predicted maximal ventilation voluntary (MVV) was calculated according to the formula $MVV = FEV_1 \times 40$ (26). Breathing reserve index at peak exercise was calculated by dividing the \dot{V}_E peak by MVV.

Muscle metaboreflex activity

The muscle metaboreflex was evaluated as described elsewhere (49, 50, 67). In short, after 15 min of rest, baseline data for HR, mean blood pressure (MBP), and calf blood flow (CBF) were collected for 3 min. Static handgrip exercise was then performed with the dominant arm, at an intensity of 30% of maximal voluntary contraction, for 3 min. In the last 15 s of exercise, in a randomized order, a pneumatic cuff on the upper arm was inflated to suprasystolic pressure (PECO+) or was maintained deflated (PECO-) during the next 3 min of exercise recovery. HR was continuously monitored by lead II of the electrocardiogram, and MBP was measured, using an automated sphygmomanometer (Dinamap 1846 SX/P, Critikon, Tampa, Florida), at 1-min

intervals. CBF was measured by venous occlusion plethysmography (Hokanson, TL-400, Bellevue, WA) (65). The limb was positioned above heart level and was supported in the thigh and ankle to ensure proper venous drainage. A strain gauge was positioned on the right calf at the point of maximum circumference. During the entire protocol, a BP cuff on the thigh was alternately inflated to 60 mm Hg and deflated in 10-s cycles. Additionally, another cuff was placed on the ankle and inflated to suprasystolic levels (240 mm Hg) to occlude foot circulation. CBF ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$) was determined manually on the basis of a minimum of four separate readings. Reproducibility of CBF measurements in our laboratory presented coefficients of variations of 5.7% and 5.9% for short-term (same day) and medium-term (different days) measurements, respectively (49, 50, 67).

Data analysis

Differences between groups in mean \pm SEM of variable absolute values during rest periods preceding handgrip runs were studied by means of the analysis of variance (ANOVA) for repeated measures with groups and condition (PECO+ and PECO-) as main factors followed by Tukey post-hoc when appropriate. Correlations were evaluated with the Pearson correlation and regression linear stepwise. Statistical significance was set at a P value of < 0.05 in all cases. Data were analyzed on the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 20.0, Chicago, Illinois).

Results

Patients

Nine hundred ninety-nine patients were screened for the study (COPD, n = 716, CHF, n = 211 and COPD-CHF, n = 56). Nine hundred forty-seven patients did not meet the inclusion or met the exclusion criteria, and therefore, 40 participants were studied. Out of these 40 patients, 19 patients presented COPD on isolation, 10 CHF on isolation and 11 COPD-CHF overlap, compared to 11 healthy controls (Figure 1). Table 1 describes the clinical characteristics of the studied subjects. Gender, age, height, weight, and BMI were not significantly different among the groups. LVEF was significantly under in CHF and COPD-CHF overlap patients compared with COPD ($P < 0.001$). The cardiac patients belong to I and II NYHA for CHF and II and III-IV for overlap patients ($P < 0.01$). COPD and overlap patients belong to A and C-D versus A-B, C-D, respectively ($P < 0.001$). Table 2 shows that the groups COPD and COPD-CHF of patients were receiving guideline-recommended anticholinergic agents, inhaled corticosteroids and bronchodilators. Likewise, CHF and COPD-CHF were also receiving guideline recommended medications for heart failure, including a high percentage of betablockers, diuretics and angiotensing converting enzyme inhibitors.

Respiratory Function

Respiratory function was significantly different among the groups (Table 1). The FEV₁ was significantly reduced in COPD and overlap compared with controls and CHF patients. FVC (L) was significantly smaller in all groups compared with controls. In additional, when FVC is expressed in % of predicted it showed to be different when COPD was compared to CHF patients, without differences with overlap patients.

FEV₁/FVC was significantly different in COPD and overlap compared to controls, and COPD different with CHF patients. The overlap patients were different when compared to controls, COPD, and CHF. CHF and overlap presented a P_{Imax} significantly smaller compared to controls.

Cardiopulmonary Exercise Testing

Performance in exhaustion exercise is displayed in Table 1. $\dot{V}O_2$ peak, $\dot{V}CO_2$ peak, and $\dot{V}E$ peak were smaller in COPD, CHF and overlap patients compared to control, and without differences among the groups. RER was significantly different in COPD, CHF and overlap patients compared to control, but CHF was significantly higher when compared with COPD and overlap patients. $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope was significantly higher in overlap compared to control and CHF patients. Patients with COPD, CHF and COPD-CHF overlap presented an HR peak significantly smaller compared to control. RPP (rate pressure product) was smaller in CHF and overlap patients compared to controls, and CHF compared to COPD patients. Inspiratory capacity (IC) at rest and peak were different in COPD compared to controls, and with CHF patients. Interestingly, IC peak in overlap was different when compared to CHF patients. Changes of IC (peak – rest) were significantly smaller in COPD and overlap patients compared to controls. The response of SpO₂ during exercise evidenced that COPD and overlap patients had a significant reduction compared to controls and CHF patients. Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) for dyspnea was significantly higher in COPD and overlap patients compared to controls, and overlap versus CHF patients, without differences in RPE for leg fatigue.

Resting Hemodynamics

HR, systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) and MBP did not present differences when compared to controls and one another (Table 1). In contrast, CBF was significantly reduced in CHF and overlap patients compared to control. CVR was significantly higher in CHF and overlap patients compared to control, and CHF was different compared to COPD patients, without differences in SpO₂.

The Exercise Pressor Response

The maximal handgrip strength was significantly smaller in COPD and COPD-CHF overlap patients compared to control (Table 1, $P < 0.01$). Figure 2 depicts the group mean data for the changes related to baseline values for MBP, CBF and CVR, during exercise and PECO+/PECO-, in control, COPD, CHF and overlap patients. MBP increased significantly during exercise and remained elevated during PECO+ when compared to the control trial (PECO-) (Figure 2, upper panel). Changes from initial to peak exercise showed to be significantly smaller in COPD and COPD-CHF overlap compared to the control ($P < 0.05$), and CHF presented in increase of changes of MBP compared to control, COPD and overlap (ANOVA, $P < 0.001$). CBF changed significantly from baseline in two trials for the groups studied. However, patients with COPD and overlap exhibited a lower response pattern when compared to control and CHF patients. When comparing all groups, CBF was significantly reduced in the healthy control at the end of exercise and during the entire circulatory occlusion period. CVR increased significantly during exercise only in the control group and CHF patients (Figure 2). Likewise, during circulatory occlusion (PECO+), CVR remained elevated above baseline in the control group, COPD, CHF and overlap patients' changes from rest were significant in both trials. However, the end of exercise, it showed a higher impact of CVR in CHF patients compared to the control, COPD and overlap patients.

When comparing the estimated difference in the areas under the curves (AUC) of CVR (Figure 3) between the two trials during PECO+/PECO- periods, patients with COPD and COPD-CHF overlap had lower changes (26 ± 11 and 25 ± 9 units) compared to healthy subjects (40 ± 12 units; $P < 0.05$), but CHF presented significant values (46 ± 12 units) compared to the control and COPD patients ($P < 0.001$).

Relationships between muscle metaboreflex activity with exercise capacity and disease severity.

The AUC of tended to be correlated with exercise capacity as measured by $\dot{V}O_2$ peak ($r = 0.25$; $P = 0.08$). In addition was significantly correlated with FEV₁ (L) ($r = 0.37$; $P < 0.009$), FEV₁/FVC ($r = 0.39$; $P < 0.005$) and VE/MVV ($r = -0.37$; $P < 0.008$).

Discussion

In this crossover trial, we evaluated the cardiovascular adjustment to static handgrip exercise and selective activation of the muscle metaboreflex through PECO+ in three types of chronic cardiorespiratory diseases (COPD, CHF and COPD-CHF overlap patients) compared to healthy matched controls. This is the first study that associates severity disease with the muscle metaboreflex activity. Our findings are associated with a different adjustment in CVR during handgrip exercise and PECO+ among the studied groups. Overall, our findings confirmed previous results (49), showing an attenuation of the muscle metaboreflex in COPD patients, an exacerbation in CHF, and blunted in COPD-CHF overlap patients. In contrast, our study showed significant correlations with severity markers and functional status.

Effect of COPD on hemodynamic response to metaboreflex. It is well documented that static handgrip exercise evokes reflexively induced sympathetic vasoconstriction and marked blood flow reduction to skeletal muscles during exercise (14, 36, 52, 55, 63). In our study, we noticed that the CVR increased on average 40% in COPD patients compared to 53% in healthy subjects at the end of the exercise, also demonstrating a blunted response to exercise in the CBF in these patients. In fact, CVR increased significantly in COPD patients before the muscle metaboreflex induction, which suggests increased resting sympathetic tone in these patients, which results in a minor reduction of CBF in these patients. In respiratory muscle metaboreflex (10) the muscle metaboreflex is also expected to be particularly active when cardiac output is taxed by negative cardiopulmonary interactions such as those elicited by dynamic hyperinflation (4, 8). Our patients presented a FEV₁ reduced (40.01 ± 3.11 % of pred) and hyperinflation at the rest, which can justify an impaired cardiac output such as vascular

resistance. In addition, in the muscle metaboreflex induction we observed that SpO₂ reduced significantly, which can argue against a role of worsening airflow obstruction and pre-hypoxaemia in explaining these findings. Interestingly, previous studies have showed a significant inverse correlation between chronic hypoxemic with abnormal autonomic nervous function (6, 54). To our knowledge, expiratory flow limitation and lung hyperinflation affect negatively the mechanical interactions between the cardiac and ventilatory pumps in COPD patients, resulting in an increased pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure, when the right ventricular ejection fraction fails to increase despite progressively higher right ventricular end-diastolic volume (48). In these conditions, stroke volume may be diminished by a right ventricular ejection fraction reduction and/or space competition between the two sides of the heart within the pericardium (43). However, this mechanism may contribute to a slower VO₂ and cardiac output kinetics (7), in COPD patients. These mechanisms partially explain the significant attenuation of the muscle metaboreflex in these patients.

There are other evidences that are linked to abnormal muscle metaboreflex in COPD patients. Firstly, studies have demonstrated significant muscle strength loss in COPD patients (19), especially in the quadriceps (3, 23), and in upper limb muscles (21, 47). In our study, COPD patients presented important reduction of maximal voluntary contraction compared to the matched controls. The findings have demonstrated that limb muscle dysfunction may occur even in individuals with mild to moderate airway obstruction (57). Secondly, muscle dysfunction may be associated with other systemic factors such as an increased oxidative stress and inflammation, blood flow reduction, hypoxia and contractile activity, which may exacerbate ROS production (19). Additionally, these factors along with gas exchange abnormalities as hypoxia may have

deleterious effects on muscle function in COPD patients (32). Thirdly, the comorbidities number (20) and exacerbations (44) may contribute to severity of COPD patients, increasing systemic inflammation and oxidative stress (19) and attenuating muscle metaboreflex in these patients. Yet, the drugs used in COPD patients can induce changes in skeletal muscles. The use of the corticosteroids and broncodilators have increased sympathetic nervous activity (66). All these changes may help induce more blunted metaboreflex in COPD patients.

Effect of CHF on hemodynamic response to metaboreflex. Interestingly, our study also found an exaggerated increase in CVR during static handgrip exercise and PECO+ when compared to the healthy subjects, corroborating with other studies (31, 61, 62). Previous study have found an attenuation of the muscle metaboreflex in CHF patients (64). In our study, CVR increased on average 55% in CHF patients at end of exercise, demonstrating a blunted CBF response to exercise. Thus, although the mechanisms underlying this response are unclear, they probably involve an exaggerated sympathetic outflow response to exercise and/or an exacerbated sympathetic-mediated vasoconstriction in these patients. Available evidence suggests that neurohumoral activation may play a pivotal role in the pathophysiology of CHF (13). Direct evidence of marked sympathetic activation through microneurography recordings in patients with CHF when compared with healthy subjects was reported (39). Importantly, however, we did not observe baseline CVR differences among the groups, but only a differential CVR response to exercise in the CHF group. The origin of the sympathetic activation during exercise is not firmly established, but they probably involve the reflex responses of metabosensitive afferents within the skeletal muscle stimulation (51). To gain insight into the potential involvement of these chemical-sensitive afferents on the

hemodynamic adjustments to exercise in patients with CHF, we performed selective activation of the muscle metaboreflex through PECO+ technique. In addition, we observed an increased calf vasoconstriction during PECO+ in CHF patients when compared to the healthy control. Besides, by inference, it is reasonable to suggest that this impaired sympathetic activation in CHF was at least partially mediated by an exaggerated muscle metaboreflex control of CVR. Interestingly, despite an evident exacerbated muscle metaboreflex control of CVR, CHF patients had only median increases in the pressor response to PECO+ when compared to healthy subjects. The reasons for this apparent discrepancy are unclear, but several hypotheses can be advanced. Sustained BP elevation during PECO+ is thought to be mediated by sympathetic-induced vasoconstriction in non active vascular beds (25) and enhancement in myocardial contractility and cardiac filling (59).

Thus, it is primarily relevant to consider that similar BP responses to circulatory occlusion do not necessarily mean that the mechanisms underlying these responses are the same. In fact, Crisafulli et al (13) have demonstrated that, in contrast to healthy individuals, in which BP elevation during PECO + is mediated by increases in cardiac output, patients with HF rely mainly on increases in systemic vascular resistance to achieve similar BP levels.

In our study, patients with CHF had similar BP responses but exaggerated CVR responses to PECO+. One possible explanation for these findings is that despite exacerbated vasoconstriction in resting skeletal muscle, these patients would exhibit augmented sympathetic-mediated vasoconstriction in viscera, such as the splenic area and the kidneys. Prior reports in patients with CHF have demonstrated a similar blunted increase in CVR during handgrip exercise (34) associated with exaggerated renal

vasoconstriction (37). Moreover, although controversial, evidence from animal studies suggests that non uniform changes in sympathetic nerve activity to different regions may exist in certain conditions, such as sustained elevations in BP (11) or nitric oxide synthase inhibition (28). Together, these findings reinforce the notion that a shift in the mechanisms underlying cardiovascular responses to muscle metaboreflex activation may also exist in patients with HF.

Another potential mechanism involved in the exacerbated CVR responses to exercise and circulatory occlusion in HF patients is an increase vascular responsiveness to sympathetic stimuli. In general, pathophysiological states associated with tonic activation of the sympathetic nervous system and release of norepinephrine produce an agonist promoted desensitization of α -adrenergic signaling (56), as seen in HF (18). On the basis of these findings, it seems unlikely that eventual increase in vascular adrenergic reactivity may account for the exacerbation in CVR observed during exercise in HF patients. Sympathetic mediated reduction in resting-limb vascular conductance is important for appropriate cardiac output redistribution during exercise.

Effect of COPD-CHF on hemodynamic response to metaboreflex. The induction of the muscle metaboreflex in COPD-CHF overlap patients showed clinical and relevant information that is blunted in comparison to the healthy control and CHF patients. This response is focused on a possibility to determine the potential contribution of blood flow distribution response mechanism to the exercise capacity in overlap patients. In both conditions COPD or CHF alone are limited to exercise (19, 24). Studies have suggested that central and peripheral fatigue potentiate each other and contribute to easily exercise cessation in COPD-CHF overlap patients (43). This response is closely linked to worsening of cardiac system and a similar competitive relation between

respiratory and active locomotor muscle for limited cardiac output (10). In our study, we noticed that COPD-CHF patients presented similar response to COPD, *per se*. Interestingly, we believe that this response could be exacerbated such as in CHF patients, *per se*. However, there is evidence of exacerbated respiratory muscle metaboreflex in these patients compared to those with COPD in isolation and the healthy control (10), which is associated with sympathetic overstimulation. It could be argued that the disease would exacerbate the metaboreflex regardless of any coexisting condition (43). To reinforce this explanation, we found a smaller inspiratory muscle pressure, which is a good marker of inspiratory muscle weakness in CHF (9) and overlap patients (10), which results in increased central and peripheral fatigue as a result of the impairments in gas exchange (reduction of arterial O₂ pressure) and/or blood flow limited. As reviewed by Chiappa et al (9) and Oliveira et al (10), a large fraction of blood flow is distributed to the overloaded respiratory muscles due to increased work of breathing resulting in a decreasing active limb perfusion and exaggerated peripheral fatigue. Studies have demonstrated that blood flow to active skeletal muscle can be reduced not only due to lowered cardiac output and heightened sympathetic vasoconstriction but also via a “stealing” mechanism triggered by enhanced work of breathing during exercise (9, 10, 27, 58). Therefore, attenuation of the muscle metaboreflex evokes less blood flow redistribution to active muscle, maintaining a higher muscle blood flow contribution in the limb not exercised, limiting exercise performance and higher competition to respiratory muscles, affecting functional capacity in COPD-CHF overlap patients.

Effect of disease on severity

Previous studies have shown that the changes in HR, MBP, and CBF are similar in both

COPD and healthy control during the static handgrip exercise and PECO + (60), but authors have explained it by the fact that there is a preservation of muscle strength in the handles on both groups measured by maximal voluntary contraction (MVC). This result differs from our findings, as in our study the COPD group had muscle strength in handles 16% lower than the control group. The attenuated metaboreflex magnitude found in our study could also be explained by maintenance of cardiac output during the exercise period, this response similar to individuals with CHF *per se*, despite having different hemodynamic characteristics (13, 60). Unlike the study by Sherman et al (60), we found a significant correlation between exercise capacity, disease severity ($r = 0.27$; $P < 0.01$), the magnitude metaboreflex response ($r = 0.77$; $P < 0.01$), and lung hyperinflation ($r = 0.73$; $P < 0.010$) as well as metaboreflex magnitude of association between response and disease severity ($r = 0.343$; $P < 0.001$) in normotensive individuals. This difference found between studies may be explained by the fact that patients differ as disease severity in our study subjects besides having greater obstructive impairment, had a more reduced exercise capacity, equivalent to our study (49).

Clinical limitations. This study had some limitations. First of all, the analysis of muscle metaboreflex composed of two evaluations differing only in the presence of not of post-exercise blood occlusion, was separated for 30 min. However we do not know whether the time between protocols was enough for the muscle sympathetic nerve activity (MSNA) to return to basal levels. We believe it may have influenced the cardiovascular responses in cardiac insufficiency patients. The interval was determined based on previous studies with similar individuals compared to those in our study. In them the ideal resting time was also verified for the return of MSNA to basal levels.

The second limitation was determining the maximum voluntary contraction. Perhaps determining the strength in relation to the expected for each individual was the best approach. However it could only be possible if there was a general estimate of the muscle contraction in the forearm measured through electromyography before and after the protocol.

Conclusion. This is the first study to suggest blunted skeletal muscle metaboreflex in COPD-CHF overlap patients compared to CHF overlap and the healthy control, and a deleterious adjustment that might contribute to poor tolerance exercise and severity disease.

Acknowledgements

We are thankful to Sergio Pinto Ribeiro, MD, PhD, from the chief of Pneumology Department of Hospital de Clinicas de Porto Alegre. We thank Dr. Jorge Pinto Ribeiro (IN MEMORIAN) for clinical insights. This work was supported in part by grants from CAPES and CNPq, Brasilia, Brazil, and FIPE-HCPA, Porto Alegre, Brazil.

REFERENCES

1. **Miller MR, et al.** ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-38.
2. **Augustyniak RA, Ansorge EJ, Kim JK, Sala-Mercado JA, Hammond RL, Rossi NF, and O'Leary DS.** Cardiovascular responses to exercise and muscle metaboreflex activation during the recovery from pacing-induced heart failure. *Journal of applied physiology* 101: 14-22, 2006.
3. **Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, and Maltais F.** Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 158: 629-634, 1998.
4. **Berton DC, Barbosa PB, Takara LS, Chiappa GR, Siqueira AC, Bravo DM, Ferreira LF, and Neder JA.** Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O₂ delivery and utilisation during exercise in COPD. *Thorax* 65: 588-593, 2010.
5. **Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, Maia J, Berton DC, Queiroga F, Jr., Ferreira EM, Almeida DR, Nery LE, and Neder JA.** Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax* 63: 910-915, 2008.
6. **Chen WL, Chen GY, and Kuo CD.** Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine* 100: 1547-1553, 2006.
7. **Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C, Oliveira CC, Maia J, Gimenes AC, Queiroga F, Jr., Berton D, Ferreira EM, Nery LE, and Neder JA.** Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-

intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *Journal of applied physiology* 104: 1341-1350, 2008.

8. **Chiappa GR, Queiroga F, Jr., Meda E, Ferreira LF, Diefenthaler F, Nunes M, Vaz MA, Machado MC, Nery LE, and Neder JA.** Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 179: 1004-1010, 2009.

9. **Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, Ferlin EL, Stein R, and Ribeiro JP.** Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 51: 1663-1671, 2008.

10. **Chiappa GR, Vieira PJ, Umpierre D, Correa AP, Berton DC, Ribeiro JP, and Neder JA.** Inspiratory resistance decreases limb blood flow in COPD patients with heart failure. *The European respiratory journal* 43: 1507-1510, 2014.

11. **Claassen DE, Morgan DA, Hirai T, and Kenney MJ.** Nonuniform sympathetic nerve responses after sustained elevation in arterial pressure. *Am J Physiol* 271: R1264-1269, 1996.

12. **Clark AL, Poole-Wilson PA, and Coats AJ.** Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 20: 1326-1332, 1992.

13. **Crisafulli A, Salis E, Tocco F, Melis F, Milia R, Pittau G, Caria MA, Solinas R, Meloni L, Pagliaro P, and Concu A.** Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 292: H2988-2996, 2007.

14. **Daley JC, 3rd, Khan MH, Hogeman CS, and Sinoway LI.** Autonomic and vascular responses to reduced limb perfusion. *Journal of applied physiology* 95: 1493-1498, 2003.
15. **Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, and Ribeiro JP.** Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology* 47: 757-763, 2006.
16. **Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, and Smith C.** Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respiratory physiology & neurobiology* 151: 242-250, 2006.
17. **Evans RA, Singh SJ, Collier R, Loke I, Steiner MC, and Morgan MD.** Generic, symptom based, exercise rehabilitation; integrating patients with COPD and heart failure. *Respiratory medicine* 104: 1473-1481, 2010.
18. **Feng Q, Sun X, Lu X, Edvinsson L, and Hedner T.** Decreased responsiveness of vascular postjunctional alpha1-, alpha2-adrenoceptors and neuropeptide Y1 receptors in rats with heart failure. *Acta Physiol Scand* 166: 285-291, 1999.
19. **Gea J, Agusti A, and Roca J.** Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *Journal of applied physiology* 114: 1222-1234, 2013.
20. **Gea J, Casadevall C, Pascual S, Orozco-Levi M, and Barreiro E.** Respiratory diseases and muscle dysfunction. *Expert review of respiratory medicine* 6: 75-90, 2012.
21. **Gosselink R, Troosters T, and Decramer M.** Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine* 153: 976-980, 1996.
22. **Guazzi M, Reina G, Tumminello G, and Guazzi MD.** Alveolar-capillary membrane conductance is the best pulmonary function correlate of exercise ventilation

efficiency in heart failure patients. *European journal of heart failure* 7: 1017-1022, 2005.

23. **Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, and Jones NL.** Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *American journal of respiratory and critical care medicine* 152: 2021-2031, 1995.

24. **Hammond RL, Augustyniak RA, Rossi NF, Churchill PC, Lapanowski K, and O'Leary DS.** Heart failure alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 278: H818-828, 2000.

25. **Hansen J, Thomas GD, Jacobsen TN, and Victor RG.** Muscle metaboreflex triggers parallel sympathetic activation in exercising and resting human skeletal muscle. *Am J Physiol* 266: H2508-2514, 1994.

26. **Hansen JE, Sun XG, and Wasserman K.** Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest* 129: 369-377, 2006.

27. **Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF, Nickele GA, Nelson WB, and Dempsey JA.** Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *Journal of applied physiology* 82: 1573-1583, 1997.

28. **Hirai T, Musch TI, Morgan DA, Kregel KC, Claassen DE, Pickar JG, Lewis SJ, and Kenney MJ.** Differential sympathetic nerve responses to nitric oxide synthase inhibition in anesthetized rats. *Am J Physiol* 269: R807-813, 1995.

29. **Ichinose M, Sala-Mercado JA, O'Leary DS, Hammond RL, Coutsos M, Ichinose T, Pallante M, and Iellamo F.** Spontaneous baroreflex control of cardiac output during dynamic exercise, muscle metaboreflex activation, and heart failure. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 294: H1310-1316, 2008.

30. **Iellamo F, Sala-Mercado JA, Ichinose M, Hammond RL, Pallante M, Ichinose T, Stephenson LW, and O'Leary DS.** Spontaneous baroreflex control of heart rate during exercise and muscle metaboreflex activation in heart failure. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 293: H1929-1936, 2007.
31. **Keller-Ross ML, Johnson BD, Joyner MJ, and Olson TP.** Influence of the metaboreflex on arterial blood pressure in heart failure patients. *American heart journal* 167: 521-528, 2014.
32. **Kent BD, Mitchell PD, and McNicholas WT.** Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 6: 199-208, 2011.
33. **Pereira ACA, Sato T, Rodrigues SC.** New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33:397-406.
34. **Kon H, Nakamura M, Arakawa N, and Hiramori K.** Muscle metaboreflex is blunted with reduced vascular resistance response of nonexercised limb in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiac failure* 10: 503-510, 2004.
35. **Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, and Murray CJ.** Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367: 1747-1757, 2006.
36. **McNulty CL, Moody WE, Wagenmakers AJ, and Fisher JP.** Effect of muscle metaboreflex activation on central hemodynamics and cardiac function in humans. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 39: 861-870, 2014.
37. **Middlekauff HR, Nitzsche EU, Hoh CK, Hamilton MA, Fonarow GC, Hage A, and Moriguchi JD.** Exaggerated renal vasoconstriction during exercise in heart failure patients. *Circulation* 101: 784-789, 2000.

38. **Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, Silva AC, and Whipp BJ.** Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *The European respiratory journal* 14: 1304-1313, 1999.
39. **Negrao CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, and Middlekauff HR.** Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 280: H1286-1292, 2001.
40. **Notarius CF, Atchison DJ, and Floras JS.** Impact of heart failure and exercise capacity on sympathetic response to handgrip exercise. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 280: H969-976, 2001.
41. **Notarius CF, and Floras JS.** Muscle metaboreflex and exercise heart rate: insights from studies in subjects with and without heart failure. *The Journal of physiology* 588: 2679; author reply 2681, 2010.
42. **O'Leary DS, Sala-Mercado JA, Augustyniak RA, Hammond RL, Rossi NF, and Ansoorge EJ.** Impaired muscle metaboreflex-induced increases in ventricular function in heart failure. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 287: H2612-2618, 2004.
43. **Oliveira MF, Zelt JT, Jones JH, Hirai DM, O'Donnell DE, Verges S, and Neder JA.** Does impaired O₂ delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF? *Frontiers in physiology* 5: 514, 2014.
44. **Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, and Gosselink R.** Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 129: 536-544, 2006.

45. **Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Piepoli MF, and Coats AJ.** Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 104: 544-549, 2001.
46. **Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J, and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung D.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine* 176: 532-555, 2007.
47. **Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Mendez R, Ferrer A, Broquetas J, and Gea J.** Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 57: 132-136, 2002.
48. **Ranieri VM, Dambrosio M, and Brienza N.** Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. *The European respiratory journal* 9: 1283-1292, 1996.
49. **Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Knorst MM, and Ribeiro JP.** Attenuation of muscle metaboreflex in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine and science in sports and exercise* 40: 9-14, 2008.
50. **Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, and Ribeiro JP.** Muscle metaboreflex contribution to resting limb haemodynamic control is preserved in older subjects. *Clinical physiology and functional imaging* 27: 335-339, 2007.
51. **Rowell LB, and O'Leary DS.** Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *Journal of applied physiology* 69: 407-418, 1990.

52. **Saito M, Mano T, and Iwase S.** Changes in muscle sympathetic nerve activity and calf blood flow during static handgrip exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 60: 277-281, 1990.
53. **Sala-Mercado JA, Hammond RL, Kim JK, McDonald PJ, Stephenson LW, and O'Leary DS.** Heart failure attenuates muscle metaboreflex control of ventricular contractility during dynamic exercise. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 292: H2159-2166, 2007.
54. **Scalvini S, Porta R, Zanelli E, Volterrani M, Vitacca M, Pagani M, Giordano A, and Ambrosino N.** Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 13: 119-124, 1999.
55. **Seals DR.** Sympathetic neural discharge and vascular resistance during exercise in humans. *Journal of applied physiology* 66: 2472-2478, 1989.
56. **Seals DR, and Dinunno FA.** Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 287: H1895-1905, 2004.
57. **Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Nataneek SA, Man WD, Jackson A, Gosker HR, Schols AM, Moxham J, Polkey MI, and Wouters EF.** The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *The European respiratory journal* 36: 81-88, 2010.
58. **Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, Pegelow DF, Jacques AJ, and Dempsey JA.** Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *The Journal of physiology* 537: 277-289, 2001.
59. **Sheriff DD, Augustyniak RA, and O'Leary DS.** Muscle chemoreflex-induced increases in right atrial pressure. *Am J Physiol* 275: H767-775, 1998.

60. **Sherman MF, Road JD, McKenzie DC, and Sheel AW.** Preserved muscle metaboreflex in chronic obstructive pulmonary disease. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 36: 821-830, 2011.
61. **Shoemaker JK, Kunselman AR, Silber DH, and Sinoway LI.** Maintained exercise pressor response in heart failure. *Journal of applied physiology* 85: 1793-1799, 1998.
62. **Silber DH, Sutliff G, Yang QX, Smith MB, Sinoway LI, and Leuenberger UA.** Altered mechanisms of sympathetic activation during rhythmic forearm exercise in heart failure. *Journal of applied physiology* 84: 1551-1559, 1998.
63. **Sinoway L, Prophet S, Gorman I, Mosher T, Shenberger J, Dolecki M, Briggs R, and Zelis R.** Muscle acidosis during static exercise is associated with calf vasoconstriction. *Journal of applied physiology* 66: 429-436, 1989.
64. **Sterns DA, Ettinger SM, Gray KS, Whisler SK, Mosher TJ, Smith MB, and Sinoway LI.** Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. *Circulation* 84: 2034-2039, 1991.
65. **Thijssen DH, Bleeker MW, Smits P, and Hopman MT.** Reproducibility of blood flow and post-occlusive reactive hyperaemia as measured by venous occlusion plethysmography. *Clinical science* 108: 151-157, 2005.
66. **van Gestel AJ, and Steier J.** Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Journal of thoracic disease* 2: 215-222, 2010.
67. **Vieira PJ, Ribeiro JP, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, and Chiappa GR.** Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. *European journal of applied physiology* 112: 1327-1334, 2012.

68. **Xing J, Lu J, and Li J.** ASIC3 Contributes to the Blunted Muscle Metaboreflex in Heart Failure. *Medicine and science in sports and exercise* 47: 257-263, 2015.
69. **Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al.** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-65.
70. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2000;284(23):3043-5.

Table 1. Subject characteristics

	CONTROL (n=11)	COPD (n=19)	CHF (n=10)	COPD-CHF (n=11)
Gender, M/F**	6/5	10/9	8/2	5/6
Age, yr	62 ± 2.80	64 ± 2.42	64 ± 2.65	67 ± 3.34
Height, m	1.66 ± 0.03	1.61 ± 0.02	1.62 ± 0.03	1.64 ± 0.03
Weight, Kg	71.30 ± 4.25	66.70 ± 2.35	73.30 ± 4.75	71.80 ± 3.25
BMI, Kg.m ⁻²	25.55 ± 1.04	25.90 ± 1.00	28 ± 1.70	27.70 ± 1.50
LVEF, %	-	63.40 ± 1.17	30.90 ± 2.85†	38.20 ± 2.90†
Respiratory Function				
FEV ₁ (L)	3.01 ± 0.30	0.96 ± 0.05*†	2.50 ± 0.26	1.25 ± 0.17*‡ ¥
FEV ₁ (% pred)	100.60 ± 3.70	40.01 ± 3.11*†	87.50 ± 6.07	47.24 ± 4.40*‡ ¥
FVC (L)	4.00 ± 0.30	2.00 ± 0.08*	3.00 ± 0.32*	2.33 ± 0.30*
FVC (% pred)	104.50 ± 3.20	65.35 ± 4*†	83.35 ± 7.20*	70 ± 60*
FEV ₁ /FVC	75.82 ± 1.23	48.90 ± 2.50*†	82.55 ± 2.52	55.85 ± 3.23*‡ ¥
PImax	105.40 ± 9.51	86.74 ± 7.33	74.70 ± 8.60*	60.01 ± 6.90*
Stratification Disease				
NYHA	-	-	I(6), II(4)	II(7), III(2), IV(2)*†
GOLD	-	A(4), C(6), D(9)	-	A(2), B(3), C(3), D(3)*†
CPET				
\dot{V}_{O_2} peak, L.min ⁻¹	1691.45 ± 235.63	900 ± 74.13*	1156 ± 102.40*	977 ± 73*
\dot{V}_{CO_2} peak, L.min ⁻¹	2169.55 ± 279.13	936 ± 86*	1342.10 ± 123*	996.45 ± 85.80*
\dot{V}_{E} peak, L	64.91 ± 7.62	31.21 ± 2.40*	44.70 ± 4.93*	38.10 ± 40*
RER	1.32 ± 0.03	1.02 ± 0.02*	1.20 ± 0.03*†	1.01 ± 0.04*‡ ¥
$\dot{V}_{E}/\dot{V}_{CO_2}$ slope	27.44 ± 0.94	28.50 ± 1.04	32.30 ± 1.84	33.40 ± 1.32*‡
PetCO ₂ peak, mm Hg	42.23 ± 1.52	42.37 ± 1.52	39.34 ± 1.66*	38.41 ± 1.23*‡ ¥
VE/MVV	0.58 ± 0.14	0.88 ± 0.24*	0.50 ± 0.18	0.86 ± 0.20*
HRpeak (bpm)	146.55 ± 4.74	124 ± 4.30*	100.50 ± 3.42*	113.45 ± 5.20*
RPP (mm Hg.bpm ⁻¹)	26186 ± 1441	21792 ± 1372	16081 ± 1165*†	19386 ± 890*
IC rest	2.62 ± 0.24	1.71 ± 0.10*†	2.35 ± 0.20	1.90 ± 0.14*

IC peak	2.95 ± 0.31	1.42 ± 0.10*†	2.52 ± 0.23	1.70 ± 0.10*¥
IC/TLC	-	0.21 ± 0.06	-	0.25 ± 0.06‡
SaO ₂ peak, %	98.30 ± 0.41	92 ± 1.05*	98 ± 0.40	93 ± 20*¥
PlsO ₂	11.35 ± 4.6	7.30 ± 2.75*	11.52 ± 3.3	8.82 ± 2.45*
BORG dyspnea	1.91 ± 0.63	7.60 ± 0.44*	4.85 ± 1.20*	7.1 ± 0.45*¥
BORG leg fatigue	6.45 ± 0.64	6.92 ± 0.61	6.70 ± 1.21	7.40 ± 2.50
Resting values				
HR, bpm	67 ± 2.74	70.40 ± 2.92	67 ± 1.92	72 ± 2.70
SBP, mm Hg	119.30 ± 3.97	125.40 ± 4.55	120.30 ± 6.80	133 ± 5.50
DBP, mm Hg	73 ± 2.61	74 ± 2.00	72.20 ± 4.03	77 ± 3.02
MBP, mm Hg	91 ± 2.70	92 ± 2.42	89.30 ± 4.44	99 ± 3.62
CBF, mL·min ⁻¹ ·100 g ⁻¹	2.10 ± 0.24	1.74 ± 0.14	1.31 ± 0.20*	1.62 ± 0.20*
CVR, units	49.01 ± 4.64	58.50 ± 4.33	77 ± 9.20*†	72.33 ± 9.60*
SatO ₂ , %	97.2 ± 0.43	95.5 ± 0.53	96.1 ± 0.51	96.9 ± 0.42
Handgrip force (N)	37.40 ± 4.30	31.45 ± 1.40*	33.60 ± 3.24	30.91 ± 1.83*

Data expressed as mean ± SE; CTL = controls; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CHF = chronic heart failure; COPD-CHF = chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure coexistent. BMI = body mass index; LVEF = left volume ejection fraction; P_{Imax} = maximal inspiratory pressure; FEV₁ = forced expired volume in 1 s; FVC = forced vital capacity; VO_{2peak} = peak oxygen uptake; VCO_{2peak} = carbon dioxide production; RER = respiratory exchange ratio; VE = minute ventilation; VE/VCO₂ slope = minute ventilation and carbon dioxide production; PetCO₂ = partial pressure of end-tidal carbon dioxide; HR = heart rate; RPP = rate pressure product; IC = inspiratory capacity; SpO₂ = arterial oxygen saturation; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; MAP = mean arterial pressure; CBF = calf blood flow; CVR = calf vascular resistance; SatO₂ = peripheral oxygen saturation. One-way repeated-measures ANOVA: * CTL compared with COPD or HF or Overlap; † COPD compared with HF; ‡ COPD compared with overlap; ¥ HF compared with overlap. .** Fischer exact test. *† chi-square test.

Table 2. Subject medications

Medications	CONTROL	COPD	CHF	COPD-CHF
B2 short	-	84,21	-	72,72
B2 long	-	94,73	-	81,81
Anti short	-	57,89	-	27,27
Anti long	-	26,31	-	18,18
In cort	-	94,73	-	72,72
ACE inhibitors	-	63,15	100	100
β -Blocker	-	5,26	100	45,45
α -blocker	-	-	-	9,09
Diuretics	9,09	26,31	90	45,45
Xanthine	-	15,78	-	9,09
Digitalis	-	-	70	63,63
Anticoagulant	-	5,26	50	54,54
Blocker Ca	-	5,26	-	9,09
Vasodilator	-	-	10	27,27
Antidiabetic agents	-	5,26	50	27,27
Statin	9,09	15,78	50	36,36
Nitrates	-	-	10	9,09
Carbonate Ca	-	26,31	-	9,09
Outros	-	15,78	30	18,18

B2 short = short-acting bronchodilators; B2 long = long-acting bronchodilators, anti short = short-acting anticholinergic; anti long = long-acting anticholinergic; in cort = Inhaled corticosteroids.

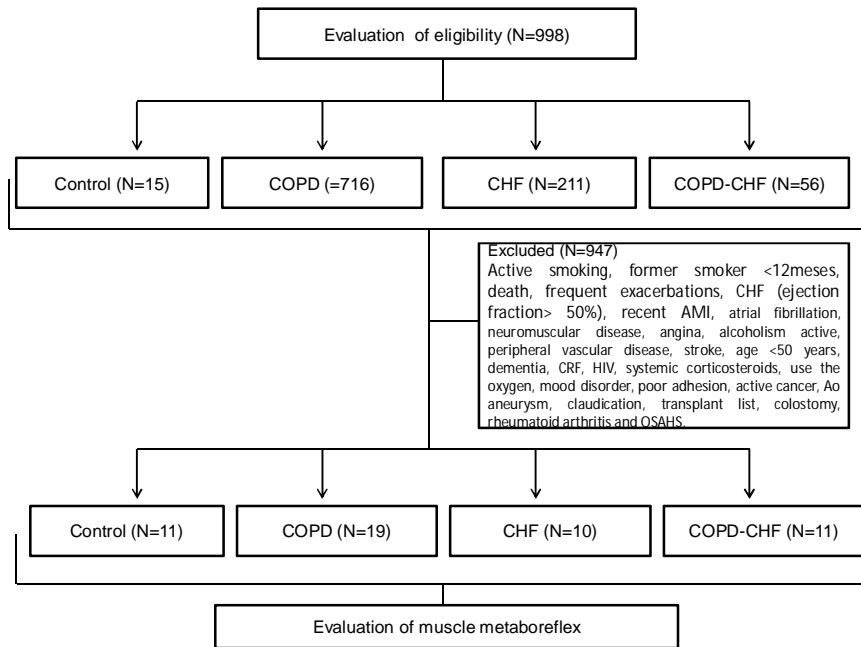


Figure 1. Flowchart of studied patients. CTL = Controls; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CHF = Chronic heart failure; COPD-CHF = chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure coexistent.

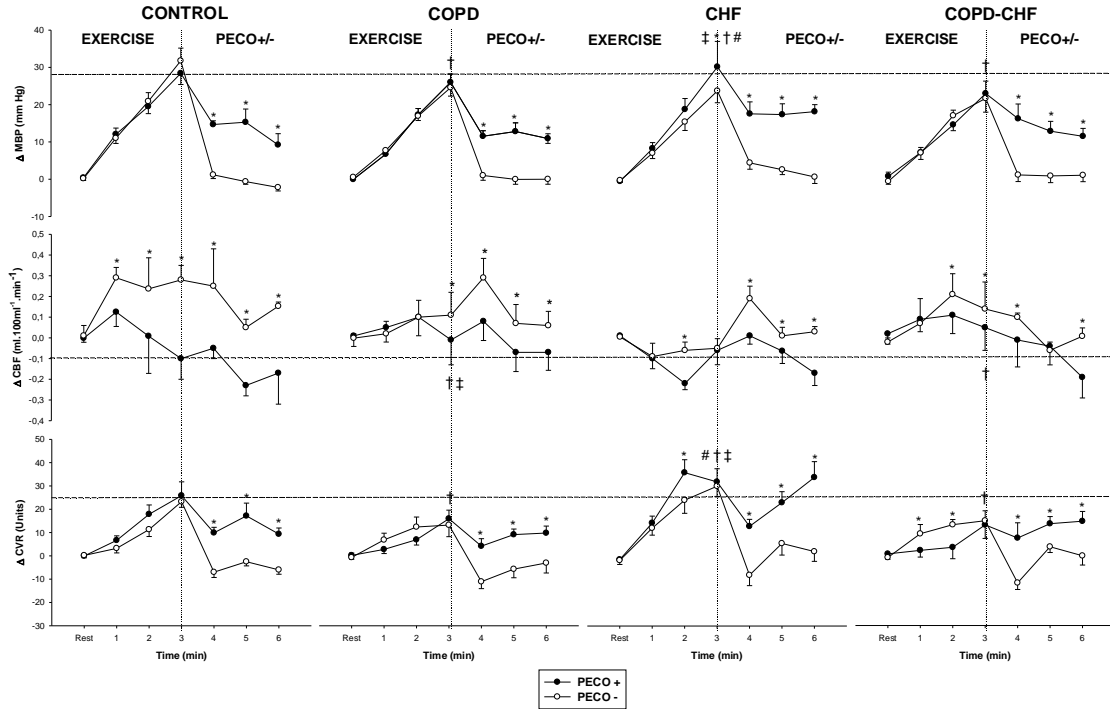


Figure 2. Mean blood pressure (MBP), calf blood flow (CBF), and calf vascular resistance (CVR), in delta values during the static handgrip exercise, and after exercise with (PECO+) and without (PECO-) circulatory occlusion in healthy subjects, with CHF, COPD and COPD-CHF. Statistical significance was accepted when * $P < 0.05$ for comparisons between PECO+ and PECO-; † $P < 0.05$ for comparisons between COPD or CHF or COPD-CHF versus Control. ; # $P < 0.05$ for comparisons between CHF versus COPD; ‡ $P < 0.05$ for comparisons between CHF versus COPD-CHF.

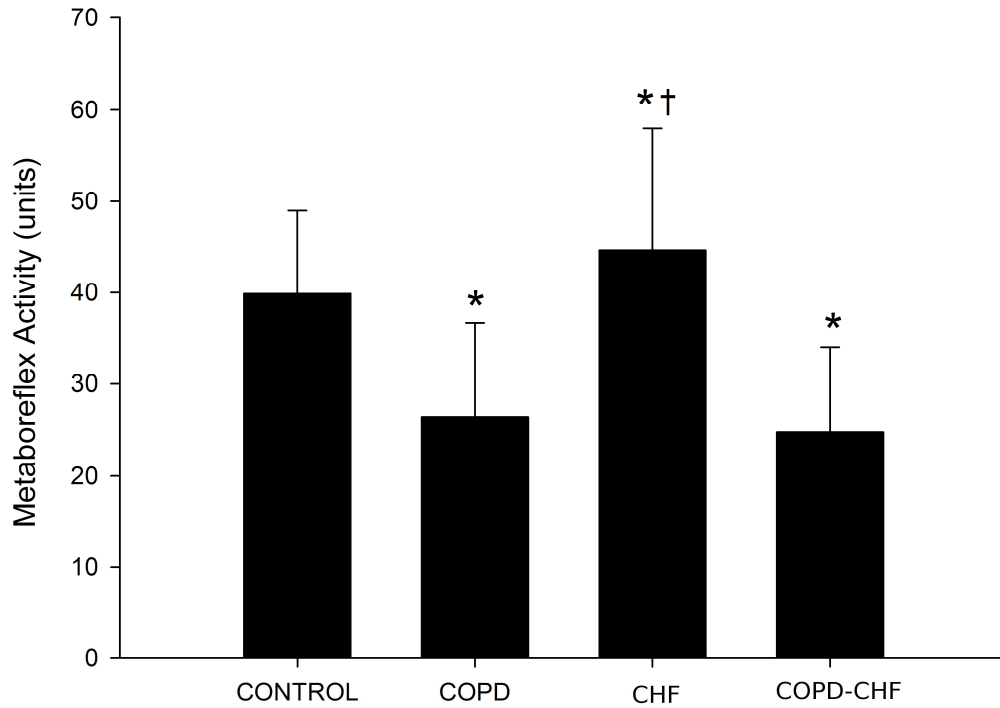


Figure 3. Estimated muscle metaboreflex control of calf vascular resistance, obtained by the subtraction of the area under the curve during circulatory occlusion in control subjects, CHF, COPD and COPD-CHF. Statistical significance was accepted when: * $P < 0.05$ for comparisons between COPD or CHF or COPD-CHF vs Control; † $P < 0.05$ for comparisons between COPD or COPD-CHF and CHF.