

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**INVESTIGAÇÃO DA HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR DINÂMICA
DURANTE O EXERCÍCIO E SUA RELAÇÃO COM A FORÇA DOS MÚSCULOS
INSPIRATÓRIOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Franciele Plachi

Porto Alegre

2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**INVESTIGAÇÃO DA HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR DINÂMICA
DURANTE O EXERCÍCIO E SUA RELAÇÃO COM A FORÇA DOS MÚSCULOS
INSPIRATÓRIOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Franciele Plachi

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton
Co-orientadora: Ft. Dra. Fernanda Machado Balzan

Porto Alegre
2017

CIP - Catalogação na Publicação

Plachi, Franciele

Investigação da Hiperinsuflação Pulmonar Dinâmica durante o Exercício e sua relação com a Força dos Músculos Inspiratórios em Pacientes com Insuficiência Cardíaca / Franciele Plachi. -- 2017.

81 f.

Orientador: Danilo Cortozi Berton.

Coorientador: Fernanda Machado Balzan.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Insuficiência Cardíaca. 2. Exercício. 3. Dispneia. 4. Capacidade Inspiratória. I. Berton, Danilo Cortozi, orient. II. Balzan, Fernanda Machado, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

À minha família pelo amor e apoio incondicionais,
pelos ensinamentos e valores que norteiam a minha vida e
por serem meus eternos encorajadores pela busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, *Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton*, pela oportunidade, incentivo e apoio irrestritos. Obrigada pela dedicação, entusiasmo e generosidade constantes. Devo muito da pesquisadora e profissional que sou aos seus ensinamentos, brilhantismo e exemplo.

À minha co-orientadora, *Dra. Fernanda Machado Balzan*, por acreditar no meu potencial, pela dedicação, disponibilidade, carinho e incansável auxílio. Mais que minha primeira mentora, uma grande amiga.

Ao *Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas* e ao *Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* por fornecerem estrutura física e intelectual, sem as quais a realização deste trabalho não seria possível.

Aos *Funcionários do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* pela acolhida e auxílio nas rotinas diárias. Em especial à *Carla Souza* pela amizade, ajuda despretensiosa e inúmeros encaixes de exames.

À equipe do *Ambulatório de Insuficiência Cardíaca e Transplante do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* pela paciência e colaboração no contato com os pacientes.

Aos colegas pela amizade, convívio e conhecimento compartilhado. Em especial ao *Rui Gustavo Paulus Nenê Dorneles*, *Felipe Cerioli Breda* e *Ricardo Gass*, pela incansável ajuda nas coletas de dados, sem a qual essa dissertação não seria possível.

Às minhas bolsistas de iniciação científica, *Julia Schnarndorf Japur* e *Renata Alves Sanseverino*, pelo valioso auxílio, por tornarem meus dias mais leves e me mostrarem que a docência pode ser uma escolha de realização plena.

Aos meus amigos que estão sempre ao meu lado vibrando com minhas conquistas e me apoiando nas dificuldades. Em especial à *Marcela Alves Sanseverino*

pelo carinho de amiga-irmã, pelas incontáveis conversas e conselhos, pelos esforços desmedidos em tornar meus dias mais felizes e contribuir para me tornar um ser humano melhor. Ao *Guilherme Neme*, pela paciência e carinho, por me apoiar e incentivar a seguir em frente.

À *Família Sanseverino*, em especial ao *Alberto* e à *Sandra*, pelo carinho, amizade, acolhida e por serem um pouco a minha família em Porto Alegre.

Aos meus pais e irmão, *Flávio*, *Izabel* e *Murilo*, pelo amor, carinho e apoio incondicionais. Obrigada por acreditarem em mim e me mostrarem a importância do estudo, por compreenderem minhas ausências e angústias, por serem meus bons exemplos.

*“Every great advance in Science has issued from
a new audacity of imagination”*

John Dewey

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	9
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
RESUMO	13
ABSTRACT	15
1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 Insuficiência Cardíaca.....	17
2.1.1 Definição, Epidemiologia, Fisiopatologia e Quadro Clínico.....	17
2.1.2 Comorbidades	21
2.2 Teste de Exercício Cardiopulmonar e Exercício na IC.....	22
2.3 Mecânica e Função Pulmonar na IC e Intolerância ao Exercício.....	25
2.3.1 Disfunção Muscular Respiratória	31
3 JUSTIFICATIVA.....	36
4 OBJETIVOS.....	38
4.1 Objetivo geral.....	38
4.2 Objetivos específicos	38
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	39
6 ARTIGO	46
7 CONCLUSÕES.....	69
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	70
9 ANEXOS.....	71
9.1 Escala modificada de Borg	71
9.2 Índice de dispneia modificado do Medical Research Council	72
10 APÊNDICES.....	73
10.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	73
10.2 Instrumento de Coleta – Critérios de Elegibilidade e Visita 1	77
10.3 Instrumento de Coleta – Visita 2.....	79
10.4 Instrumento de coleta – Teste de Exercício Cardiopulmonar e Medidas de Força Muscular Respiratória	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- CI** – Capacidade inspiratória
- C_{lest}** – Complacência pulmonar estática
- CPT** – Capacidade pulmonar total
- CRF** – Capacidade residual funcional
- DC** – Débito cardíaco
- D_{LCO}** – Capacidade de difusão pulmonar
- FC** – Frequência cardíaca
- FR** – Frequência respiratória
- HD** – Hiperinsuflação pulmonar dinâmica
- IC** – Insuficiência cardíaca
- LA** – Limiar anaeróbico
- LFE** – Limitação ao fluxo aéreo expiratório
- O₂** – Oxigênio
- P_{di}** – Pressão transdiafragmática
- P_{es}** – Pressão esofágica
- P_{ga}** – Pressão gástrica
- P_{lmax}** – Pressão inspiratória máxima
- Q̇** – Fluxo sanguíneo
- SNS** – Sistema nervoso autônomo simpático
- SRA** – Sistema renina-angiotensina
- TECP** – Teste de exercício cardiopulmonar
- ṽ** – Ventilação
- ṽ_{CO₂}** – Liberação de dióxido de carbono
- VD** – Espaço morto fisiológico
- VE** – Ventrículo esquerdo
- ṽ_E** – Volume minuto expirado
- ṽ_E / ṽ_{CO₂}** – Eficiência ventilatória
- ṽ_{O₂}** – Consumo de oxigênio
- VPEF** – Volume pulmonar expiratório final
- VRI** – Volume de reserva inspiratório
- VS** – Volume sistólico

V_T – Volume corrente

W_b – Trabalho ventilatório

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1 – Classe funcional segundo a <i>New York Heart Association</i>	21
Tabela 2 – Classificação e diferenças nas propriedades funcionais e moleculares das fibras musculares	33

ARTIGO

Table 1. Baseline characteristics of studied patients.....	62
Table 2. Metabolic, ventilatory and cardiocirculatory responses from rest to peak exercise.....	64
Table 3. Respiratory mechanics during incremental cardiopulmonary exercise testing.....	65
Table 4. Maximal inspiratory pressures at rest and immediately after exercise.....	66

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1 – Dados epidemiológicos da insuficiência cardíaca no Brasil em relação ao ano	18
Figura 2 – Fisiopatologia da insuficiência cardíaca.....	19
Figura 3 – Fluxograma para diagnóstico de insuficiência cardíaca não-aguda.....	20
Figura 4 – Representação do comportamento de um indivíduo saudável (painel esquerdo) e um com IC (painel direito) durante TECP.....	24
Figura 5. Comportamento da \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} na insuficiência cardíaca.....	26
Figura 6 - Papel da circulação brônquica nas anormalidades pulmonares em pacientes com insuficiência cardíaca	27
Figura 7 – Medidas seriadas da capacidade inspiratória durante o exercício em indivíduos saudáveis e com doença pulmonar obstrutiva crônica.....	29
Figura 8 – Relevância das alterações diafragmáticas no mecanismo de percepção de dispneia em pacientes com insuficiência cardíaca.....	35

ARTIGO

Figure 1. Breathing pattern and symptoms perception in patients with (●) and without (○) inspiratory capacity (IC) reduction during exercise.	67
Figure 2. Esophageal (Pes), gastric (Pga) and transdiaphragmatic (Pdi) pressure recorded during inspiratory capacity (IC) maneuvers in patients with (●) and without (○) IC reduction during exercise.	68

RESUMO

INTRODUÇÃO: Estudos prévios demonstram que pacientes com insuficiência cardíaca (IC) podem apresentar redução dinâmica na capacidade inspiratória (CI) durante o exercício associada à redução da capacidade aeróbia. Poucas informações estão disponíveis atualmente sobre se esta redução está relacionada a anormalidades da mecânica ventilatória ou à disfunção muscular inspiratória. **OBJETIVOS:** Comparar a atividade muscular inspiratória e a intensidade da dispneia durante o exercício em pacientes com IC estável que apresente (Grupo 1) ou não (Grupo 2) redução da CI durante o exercício. **MÉTODOS:** Foram avaliados 16 pacientes com IC clinicamente estáveis (11 homens, $30 \pm 5\%$ de fração de ejeção) e não obesos tratados de acordo com diretrizes baseadas em evidências, sem outras doenças sistêmicas ou evidência espirométrica de obstrução do fluxo aéreo ($VEF_1/CVF = 83 \pm 5\%$). Os pacientes realizaram teste de exercício cardiopulmonar incremental com medidas seriadas de CI, percepção de dispneia (Borg) e monitoramento contínuo das pressões esofágica (Pes) e gástrica (Pga). A pressão transdiafragmática (Pdi) foi obtida a partir de $Pga - Pges$. As manobras de *Sniff* e pressão inspiratória máxima (PImax) foram comparadas em repouso e imediatamente após o exercício. **RESULTADOS:** Quatro pacientes (25%, Grupo 1) apresentaram redução da CI durante o exercício ($-0,18 \pm 0,01$ vs $0,28 \pm 0,05$ L, $p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos na função pulmonar e variáveis ecocardiográficas, exceto por uma menor capacidade residual funcional no Grupo 1 (72 ± 9 vs $97 \pm 17\%$; $p < 0,05$) e menor PImax no Grupo 2 (-101 ± 25 vs 67 ± 24 cmH₂O, $p < 0,05$). Pes, Sniff (Grupo 1: $-77,9 \pm 8,7$ a $-79,6 \pm 8,8$; Grupo 2: $-63,3 \pm 4,8$ a $-66,3 \pm 3,8$ cmH₂O) e Pdi, Sniff (Grupo 1: $116,3 \pm 13,9$ a $118,3 \pm 14,2$; Grupo 2: $92,3 \pm 5,6$ a $98,0 \pm 6,0$ cmH₂O) não diminuíram significativamente com o exercício, assim como Pes, PImax (Grupo 1: $-90,5 \pm 6,2$ a $90,0 \pm 9,7$; Grupo 2: $-64,5 \pm 7,3$ a $62,3 \pm 7,5$ cmH₂O) e Pdi, PImax (Grupo 1: $140,0 \pm 14,0$ a $129,3 \pm 15,1$; Grupo 2: $102,1 \pm 15,4$ a $90,4 \pm 11,4$ cmH₂O). Apesar de Pga e Pdi terem reduzido ao longo das manobras seriadas de CI durante o exercício no Grupo 1, a Pes não diferiu entre os grupos. A dispneia também foi semelhante entre os grupos. Por fim, o Grupo 1 apresentou volume de reserva inspiratório menor que o Grupo 2 somente no pico do exercício ($0,90 \pm 0,08$ vs $1,47 \pm 0,21$ L; $p < 0,05$). **CONCLUSÃO:** A redução da CI durante o exercício em alguns pacientes com IC parece ser acompanhada por queda

da força diafragmática que é totalmente compensada pelos músculos inspiratórios acessórios. O Grupo 1 apresentou dispneia similar em relação ao grupo 2, provavelmente, pelo fato de o exercício ter sido interrompido antes de os pacientes atingirem limiares ventilatórios críticos para expansão do volume corrente.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Exercício; Dispneia; Capacidade Inspiratória

ABSTRACT

BACKGROUND: It has been described that patients with chronic heart failure (CHF) may present with dynamic reduction in inspiratory capacity (IC), which was associated with low peak aerobic capacity. Little information is currently available about whether this reduction is related to respiratory mechanics abnormalities or to impaired inspiratory muscle function. **OBJECTIVE:** To compare inspiratory muscle activity and intensity of dyspnea during exercise in stable patients with CHF presenting (Group 1) or not (Group 2) with dynamic reduction in IC. **METHODS:** We studied 16 clinically stable, non obese patients with CHF (11 males, $30 \pm 5\%$ ejection fraction) treated according to current evidence-based guidelines with no other systemic diseases or spirometric evidence of airflow obstruction ($FEV_1/FVC = 83 \pm 5\%$). They performed incremental cardiopulmonary cycle exercise test with serial measurements of IC, dyspnea rating (Borg), and continuous monitoring of esophageal (Pes) and gastric (Pga) pressures. Transdiaphragmatic pressure (Pdi) was obtained from Pga–Pes. Sniff and maximal inspiratory pressure (MIP) maneuvers were compared at rest and immediately post exercise. **RESULTS:** Four patients (25%, Group 1) showed IC reduction during exercise (-0.18 ± 0.02 vs 0.28 ± 0.19 L; $p < 0.05$). There were no significant between-groups differences in lung function and echocardiographic variables, except for a lower functional residual capacity (72 ± 9 vs $97 \pm 17\%$; $p < 0.05$) in Group 1 and a lower MIP (-101 ± 25 vs 67 ± 24 cm H₂O; $p < 0.05$) in Group 2. Pes, Sniff (Group 1: -77.9 ± 8.7 to -79.6 ± 8.8 ; Group 2: -63.3 ± 4.8 to -66.3 ± 3.8 cmH₂O) and Pdi, Sniff (Group 1: 116.3 ± 13.9 to 118.3 ± 14.2 ; Group 2: 92.3 ± 5.6 to 98.0 ± 6.0 cmH₂O) did not significantly decrease with exercise. Despite Pga and Pdi fell along successive IC maneuvers in Group 1, Pes did not differ between groups. Dyspnea was also similar between groups. Finally, inspiratory reserve volume was lower in Group 1 only at peak exercise (0.90 ± 0.08 vs 1.47 ± 0.21 L; $p < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Decrements in exercise IC in some patients with CHF seems accompanied by a dynamic impairment in diaphragm strength that is fully compensated by other inspiratory rib cage muscles. Group 1 presented similar dyspnea compared to Group 2 probably because they stopped exercise before reaching critical ventilatory constraints to tidal volume expansion.

Keywords: Heart Failure; Exercise; Dyspnea; Inspiratory Capacity.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) pode ser definida como uma inabilidade do coração em bombear sangue por todo corpo em taxas necessárias para um adequado fluxo sanguíneo e manutenção das funções normais¹. É considerada uma síndrome multissistêmica² e um dos principais problemas de saúde pública em todo mundo³. Atualmente, a IC descompensada é a principal causa de hospitalizações em países em desenvolvimento, sendo a primeira causa cardiovascular no Brasil, ocasionando altas taxas de mortalidade⁴.

A intolerância ao exercício é um dos sintomas cardinais nesses pacientes. Embora sua causa seja reconhecidamente multifatorial, acredita-se que os fatores cardiovasculares sejam os principais responsáveis⁵⁻⁷. No entanto, a contribuição de outros mecanismos tem sido cada vez mais sugerida por um crescente número de estudos.

Anormalidades da mecânica ventilatória têm recentemente sido aventadas como possíveis contribuintes da intolerância ao exercício em pacientes com IC. Estudos prévios observaram mecânica ventilatória restritiva⁸⁻¹⁰, limitação ao fluxo aéreo expiratório e hiperinsuflação pulmonar dinâmica¹¹⁻¹⁵. Adaptações hemodinâmicas e ventilatórias durante o exercício levam à redução da complacência pulmonar, aumento do trabalho ventilatório e, conseqüentemente, fraqueza e fadiga dos músculos respiratórios; que, por sua vez, podem influenciar o exercício submáximo e máximo¹⁶.

Sabe-se que a disfunção dos músculos respiratórios está fortemente relacionada à severidade da dispneia^{17,18}, classe funcional¹⁹ e consumo de oxigênio no pico do exercício²⁰ nesses pacientes. Porém, ainda não se sabe qual a relação entre a disfunção muscular inspiratória (fraqueza e fadiga) e a redução da capacidade inspiratória durante exercício. Dessa forma, o presente documento pretende revisar a contribuição das alterações ventilatórias e da disfunção muscular inspiratória na intolerância ao exercício em pacientes com IC.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Insuficiência Cardíaca

2.1.1 Definição, Epidemiologia, Fisiopatologia e Quadro Clínico

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa resultante de alterações cardíacas estruturais e/ou funcionais com consequente redução do débito cardíaco (DC)²¹. Pode assim, ser definida como uma incapacidade do coração em bombear sangue por todo corpo em taxas necessárias para um adequado fluxo sanguíneo e manutenção das funções normais²².

Considerada um importante problema de saúde pública de proporções epidêmicas, estima-se uma prevalência mundial de mais de 23 milhões de indivíduos com IC²³ e importante crescimento dessa população nos próximos anos^{24,25}. No Brasil, a verdadeira prevalência da IC é desconhecida; todavia, com o aumento da expectativa de vida, os avanços no tratamento e aumento da sobrevivência dos pacientes, acredita-se que sua prevalência também esteja em ascensão^{1,21}.

Apesar da alta morbimortalidade e custos associados à IC em todo mundo, o número de hospitalizações reduziu nos últimos anos. Em extenso estudo de base populacional norte-americano observou-se redução de 26,9% na taxa de internações por IC e uma redução relativa de 27,4% na taxa de mortalidade hospitalar entre 2001 e 2009²⁶. No Brasil, apesar da IC constituir a primeira causa de hospitalização por doença cardiovascular em 2015, totalizando mais de 297 milhões de reais destinados a serviços hospitalares, o número de internações também apresentou redução (Figura 1, Painel A) nos últimos anos. No entanto, a taxa de mortalidade hospitalar (Figura 1, Painel B) exibiu comportamento inverso mantendo-se em ascensão no mesmo período²⁷.

As altas taxas de morbimortalidade associadas ao aumento da prevalência da IC constituem um desafio ao sistema público de saúde. A complexidade clínica da doença exige uma abordagem multidisciplinar contínua e especializada capaz de

fornece ao paciente assistência integral e qualificada, visando a otimização da terapêutica, redução das internações hospitalares e melhor qualidade de vida^{1,25}.

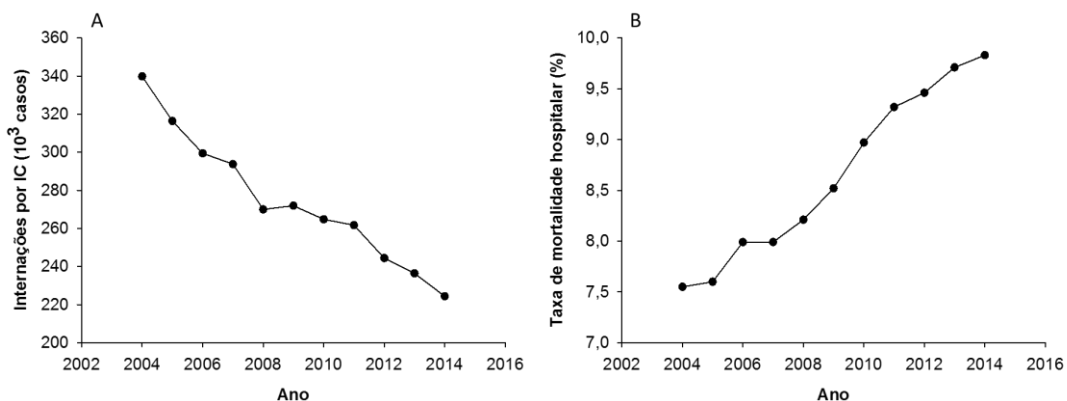


Figura 1 – Dados epidemiológicos da insuficiência cardíaca no Brasil em relação ao ano. (A) Número de internações; (B) Taxa de mortalidade hospitalar. IC: insuficiência cardíaca. Adaptado de DataSUS²⁷.

Por tratar-se de uma síndrome de etiologia multifatorial, diversas condições podem estar relacionadas ao seu desenvolvimento. No Brasil, as principais etiologias da IC são cardiopatia isquêmica crônica e hipertensão arterial¹. Outros fatores de risco também podem estar presentes como tabagismo, obesidade, diabetes mellitus, ingesta nutricional rica em sódio, doença valvar, síndrome metabólica, dislipidemia e inatividade física. Muitos pacientes apresentam fatores de risco combinados e a prevalência de cada um deles difere entre as diferentes regiões do mundo^{21,24}.

As manifestações clínicas cardinais da IC são fadiga, dispneia e retenção hidrossalina podendo haver congestão pulmonar, esplâncnica e edema periférico acarretando em limitação das atividades de vida diária e intolerância ao exercício^{21,24}. O mecanismo responsável pelas manifestações clínicas é desencadeado por um evento índice que resulta em disfunção ventricular e conseqüentemente manifestação dos sintomas²⁸. Este pode ser decorrente de anormalidades na função miocárdica, distúrbios do pericárdio ou endocárdio, doença valvular ou de grandes vasos, ou de anormalidades metabólicas^{22,24}.

O evento-índice resulta em mecanismos adaptativos que visam manter o DC adequado frente à disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e aumento das pressões de enchimento cardíaco. Dentre as adaptações geradas pelo organismo estão a regulação positiva do sistema nervoso autônomo simpático (SNS) e da cascata neuro-

humoral que auxiliam a preservar o DC aumentando a frequência cardíaca (FC) e volume sistólico (VS)^{28,29}.

A perpetuação desses mecanismos acaba por aumentar a sobrecarga de fluidos e a disfunção cardíaca, levando o coração a um círculo vicioso de agravamento progressivo (Figura 2).

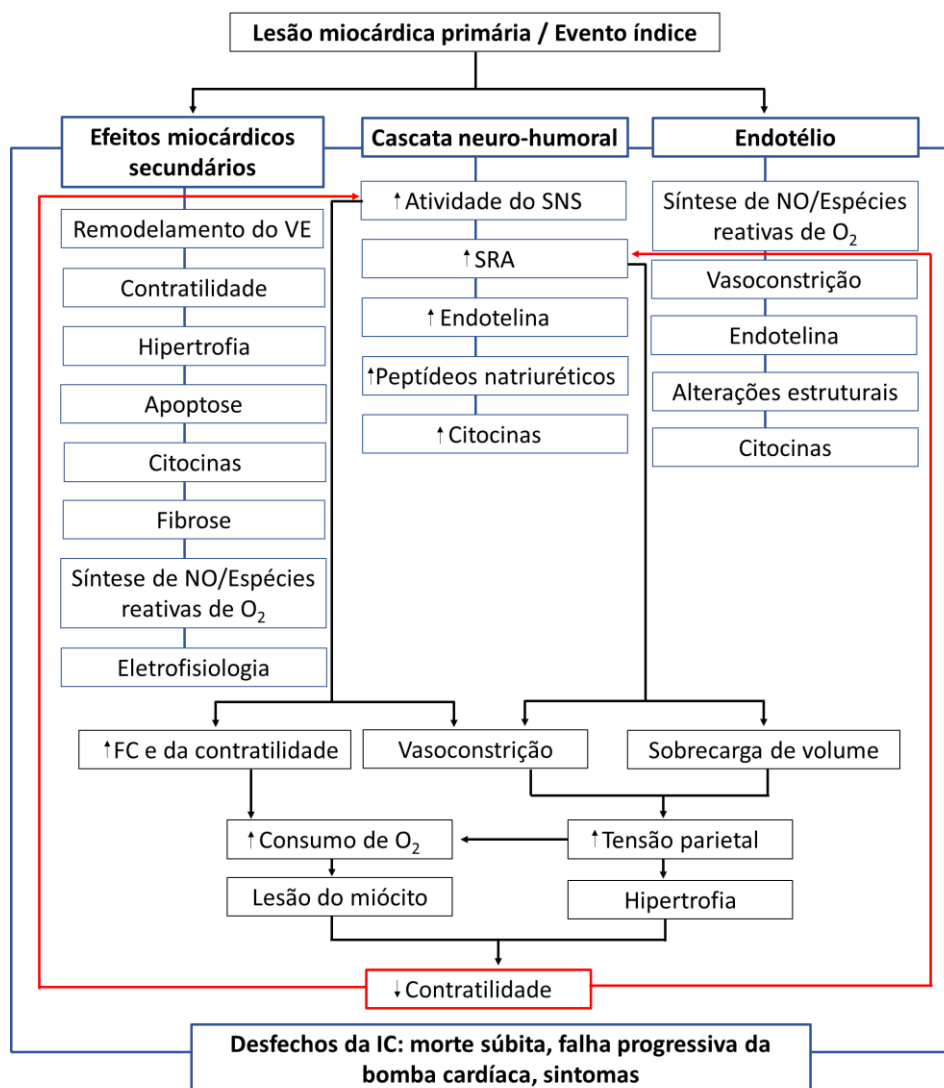


Figura 2 – Fisiopatologia da insuficiência cardíaca. VE: ventrículo esquerdo; NO: óxido nítrico; O₂: oxigênio; SNS: sistema nervoso autônomo simpático; SRA: sistema renina-angiotensina; FC: frequência cardíaca; IC insuficiência cardíaca. Adaptado de Kaye, DM; Krum, H, 2007³⁰.

A retenção hidrossalina (sistema renina-angiotensina (SRA), neprilisina, endotelina, citocinas inflamatórias) e a vasoconstrição tornam-se características predominantes nesses pacientes. Associadas à dilatação cardíaca contínua (mecanismo de Frank-Starling) e a anormalidades na sinalização celular (aumento da

apoptose dos miócitos, fibrose, necrose e inflamação), resultam em efeitos deletérios incluindo hipertrofia e remodelação do VE, edema pulmonar e vasoconstrição excessiva. O aumento dos níveis endógenos de peptídeos natriuréticos, prostaglandinas e óxido nítrico como tentativa de ação antagonista ao SRA podem não ser suficientes para neutralizar os efeitos vasoconstritores da ativação neuro-humoral. Dessa forma, a interação entre desregulação hemodinâmica (alterações na pré-carga miocárdica, pós-carga e contratilidade) e desordem neuro-humoral resulta no desenvolvimento dos sintomas e na progressão da doença^{28,29}.

O diagnóstico da IC (Figura 3) é em grande parte baseado em história clínica e exame físico detalhados²⁴. A confirmação e a quantificação da disfunção cardíaca podem ser realizadas por meio da ecocardiografia transtorácica, método de escolha para pacientes com suspeita de IC^{21,24}.

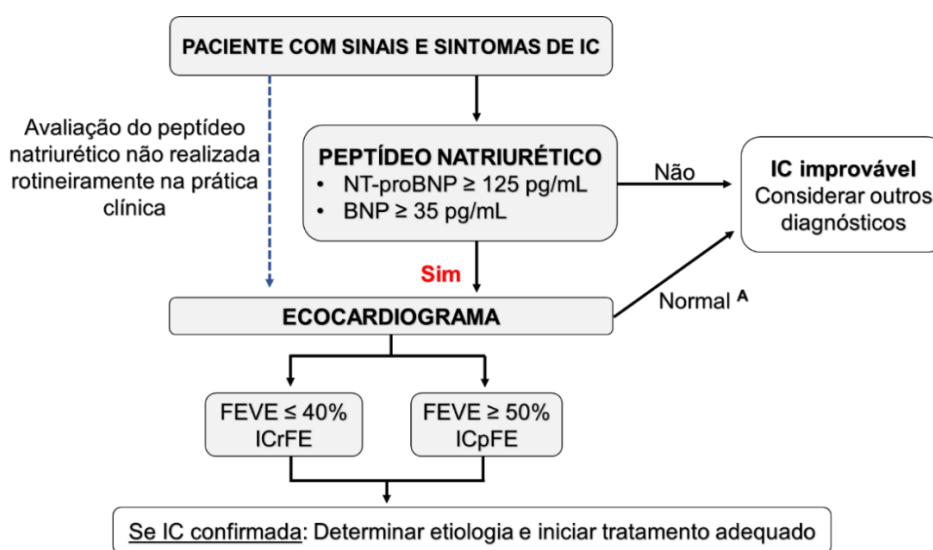


Figura 3 – Fluxograma para diagnóstico de insuficiência cardíaca não-aguda. ^AVolumes e funções cardíacas normais, considerar outras causas de peptídeos natriuréticos elevados. IC: insuficiência cardíaca; BNP: peptídeo natriurético tipo-B; NT-proBNP: peptídeo natriurético pró-BNP do tipo N-terminal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICrFE: IC com fração de ejeção reduzida; ICpFE: IC com fração de ejeção preservada. Adaptado de Ponikowski, P et al., 2016²¹.

As informações obtidas pela ecocardiografia como volume das câmaras cardíacas, espessura de paredes, função valvar, hipertensão pulmonar e funções sistólica e diastólica do miocárdio são essenciais para determinação do diagnóstico e conduta terapêutica³¹⁻³³. Exames como concentração plasmática do peptídeo natriurético tipo-B ou peptídeo natriurético pró-BNP do tipo N-terminal e

eletrocardiograma de repouso também podem ser indicados. O primeiro, com fins diagnósticos, prognósticos e para estabelecer gravidade da síndrome^{1,21,24}; o segundo, para definir a etiologia da IC^{21,34}.

Um importante instrumento incorporado à avaliação clínica é a classificação da IC em estágios. O estadiamento fornece informações úteis e complementares sobre a gravidade da síndrome, o impacto gerado nas atividades cotidianas e qualidade de vida do paciente. Pode ser realizado por meio da classificação proposta pela *New York Heart Association*, amplamente utilizada na prática clínica e considerada preditor independente de mortalidade. Possui quatro categorias (I a IV) baseadas na gravidade dos sintomas do paciente ao desenvolver atividades cotidianas, quanto maior a classe funcional pior o prognóstico (Tabela 1)³⁵.

Tabela 1 – Classe funcional segundo a *New York Heart Association*.

Classe I – ausência de sintomas durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos hígidos.

Classe II – sintomas desencadeados por atividades cotidianas.

Classe III – sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços.

Classe IV – sintomas em repouso.

Adaptado de Bocchi et al., 2009²².

2.1.2 Comorbidades

A associação de outras doenças à IC pode agravar seus sintomas interferindo diretamente na qualidade de vida do paciente³⁶. A presença de comorbidades relacionadas à síndrome está fortemente associada a desfechos clínicos desfavoráveis como aumento da mortalidade e taxa de hospitalização, o que torna o manejo das mesmas parte essencial do tratamento desses pacientes.

Hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, cardiopatia isquêmica, diabetes e anemia figuram entre as doenças mais prevalentes associadas à IC²⁴, algumas delas podem afetar de forma mais direta a capacidade de exercício desses pacientes. A anemia, além de estar associada ao aumento da mortalidade³⁷ e da taxa de internação hospitalar³⁸, contribui para o aumento dos sintomas da IC. A redução na

concentração de hemoglobina no sangue diminui a oferta de oxigênio ao músculo esquelético promovendo redução da capacidade aeróbia de exercício³⁹. Kalra e colaboradores⁴⁰ demonstraram que o consumo de oxigênio (\dot{V}_{O_2}) no pico do exercício está significativamente reduzido em pacientes com IC anêmicos indicando uma relação linear entre níveis séricos de hemoglobina e \dot{V}_{O_2} .

Assim como a anemia, a caquexia e a sarcopenia estão relacionadas a piores desfechos. Apesar de não figurar entre as dez comorbidades mais frequentes, a caquexia pode ser observada em torno de 15% dos pacientes com IC⁴¹ enquanto a sarcopenia ocorre em cerca de 20%. As alterações provenientes dessas duas condições resultam em fadiga, redução da força muscular e da capacidade de exercício. Esses pacientes apresentam \dot{V}_{O_2} no pico do exercício reduzido, menor tempo de exercício e menor distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos⁴². Estudo prévio demonstrou que desordens na musculatura periférica e baixo \dot{V}_{O_2} no pico do exercício caracterizam um risco significativamente alto de óbito⁴³.

2.2 Teste de Exercício Cardiopulmonar e Exercício na IC

O estado geral de saúde do paciente se relaciona melhor com a tolerância ao exercício do que com os exames de função pulmonar e cardíaca de repouso⁴⁴. Uma importante ferramenta para avaliação da tolerância ao exercício é o teste de exercício cardiopulmonar (TECP). Nas últimas décadas, estabeleceu-se como um método sólido e preciso para estimar o prognóstico de diversas doenças como a IC^{5,44-47}. Adicionalmente é utilizado para determinação de diagnóstico e tomada de decisão; avaliação objetiva de resposta terapêutica e capacidade de exercício; avaliação pré-operatória e pré-transplantes cardíaco, pulmonar e de coração-pulmão; orientação e prescrição de atividade física; estratificação de risco e gravidade do comprometimento^{21,24,44-47}.

O exame baseia-se basicamente na medição do volume corrente (V_T), volume minuto expirado (\dot{V}_E), \dot{V}_{O_2} e liberação de dióxido de carbono (\dot{V}_{CO_2}), além de monitorar o eletrocardiograma, pressão arterial, oximetria de pulso e percepção de sintomas durante um teste de exercício incremental limitado por sintomas. Por meio das variáveis mensuradas é possível determinar precisamente as reservas fisiológicas

cardíacas e pulmonares^{44,48}. Dessa forma, o TECP permite uma visão global dos sistemas envolvidos no transporte de oxigênio (O₂) e a eficiência de sua utilização por meio da avaliação integrada das respostas ventilatórias, metabólicas, cardiovasculares e subjetivas (sintomas) durante o exercício⁴⁷. Constitui-se, assim, um recurso extremamente útil para determinar a capacidade funcional bem como detectar e quantificar de forma objetiva anormalidades cardiovasculares e ventilatórias relacionadas ao mecanismo fisiopatológico de intolerância ao exercício^{5,44,46,49}.

Em indivíduos saudáveis espera-se como resposta fisiológica ao exercício aumento da FC, VS, frequência respiratória (FR), V_T, V_E e incremento do fluxo sanguíneo pulmonar com conseqüente diminuição do espaço morto fisiológico (VD). O exercício ainda promove redistribuição do fluxo sanguíneo que estará reduzido em áreas de baixa demanda e aumentado nos músculos esqueléticos ativos, sejam eles respiratórios ou apendiculares. Em termos metabólicos observa-se aumento gradual do V_{O₂} e V_{CO₂} até o limiar anaeróbico (LA) ser atingido, quando a taxa de incremento da V_{CO₂} supera a taxa de incremento do V_{O₂}^{48,50}.

O aumento do DC (mecanismo de Frank-Starling, cronotropismo e inotropismo positivos) e da diferença arteriovenosa de oxigênio (aumento da extração de oxigênio do sangue arterial pelo músculo ativo) observados durante o exercício estão diretamente relacionados ao aumento do V_{O₂}. O aumento da V_{CO₂} visto em exercícios mais intensos advém do tamponamento do lactato e exige adaptações do sistema respiratório que se dão em grande parte por meio da estimulação dos centros respiratórios no tronco encefálico do córtex motor e através do *feedback* dos proprioceptores de músculos e articulações dos membros ativos culminando com aumento da ventilação pulmonar^{49,50}.

Na IC, a inabilidade do coração em aumentar de forma satisfatória o DC gerando fluxo sanguíneo suficiente para suprir a demanda aumentada durante o exercício e a dificuldade de redistribuição do fluxo sanguíneo para os músculos ativos (controle vasomotor anormal)⁵¹ parecem contribuir para redução da capacidade aeróbia e intolerância ao exercício^{5,7}. O VE já dilatado funciona perto do seu máximo esgotando grande parte da reserva de pré-carga. A redução da contratilidade intrínseca, da resposta beta-adrenérgica (FC de reserva no pico do exercício reduzida) e o aumento da resistência vascular sistêmica (SNS e SRA) explicam a incapacidade

do coração em aumentar o esvaziamento sistólico do VE para um consequente aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo⁵⁰.

As alterações promovidas pela IC geram um ciclo vicioso de deterioração que tem como consequência um \dot{V}_{O_2} no pico do exercício e no LA reduzidos em relação aos indivíduos saudáveis⁵. O LA precoce aumenta a dependência da produção de energia por via anaeróbica elevando a produção de lactato (acidemia metabólica prematura) e consequentemente do \dot{V}_E para eliminar o excesso de dióxido de carbono produzido durante a conversão do ácido láctico em lactato (Figura 4)^{44,48}. O aumento do \dot{V}_E geralmente se dá às custas de um padrão ventilatório taquipneico tendo em vista a limitação da expansão do V_T causada pela mecânica ventilatória restritiva⁵².

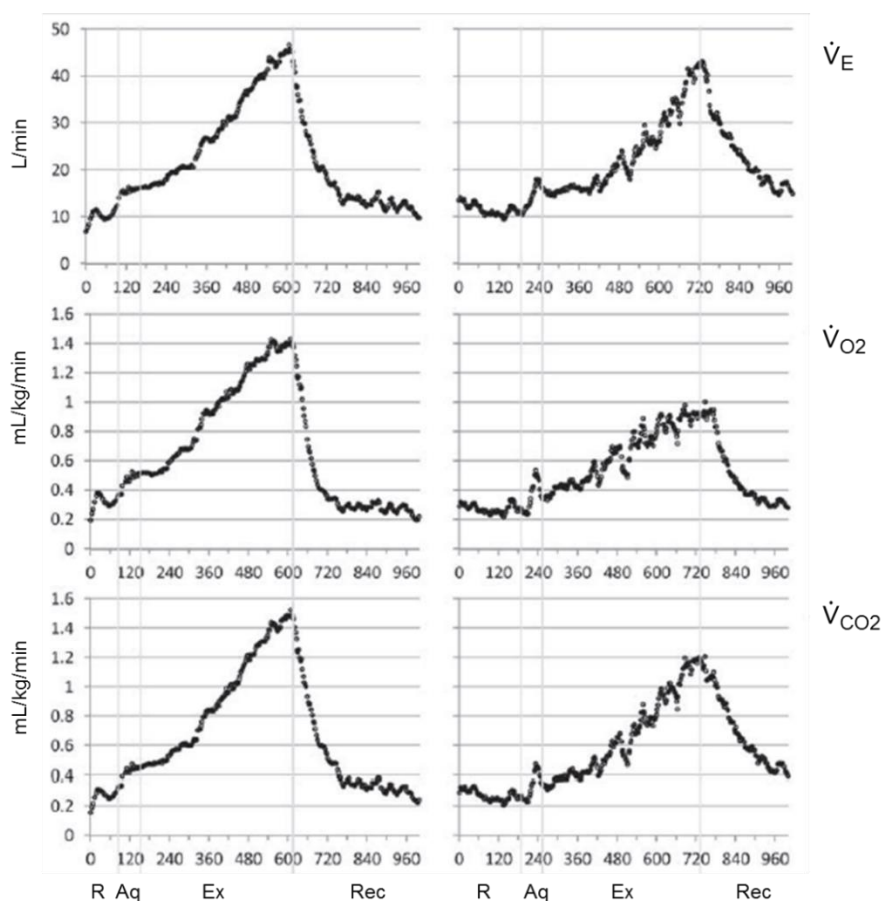


Figura 4 – Representação do comportamento de um indivíduo saudável (painel esquerdo) e um com IC (painel direito) durante TECP. Eixo horizontal: tempo em segundos; R: repouso; Aq: aquecimento; Ex: exercício incremental; Rec: recuperação ativa; \dot{V}_E : volume minuto expirado; \dot{V}_{O_2} : consumo de oxigênio; \dot{V}_{CO_2} : liberação de dióxido de carbono. Indivíduo saudável: \dot{V}_{O_2} no limiar anaeróbico: 13 mL/kg/min; \dot{V}_{O_2} pico: 19,6 mL/kg/min; \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope: 27,9. Indivíduo com IC: \dot{V}_{O_2} no limiar anaeróbico: 11 mL/kg/min; \dot{V}_{O_2} pico: 14,3 mL/kg/min; \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope: 30,6. Adaptado de Corrà, et al., 2014⁵⁰.

Estas alterações podem contribuir para intolerância ao exercício, definida como a incapacidade de realizar com êxito determinada atividade física considerada tolerável⁵. No entanto, estudo que avaliou as respostas hemodinâmicas ao exercício em pacientes com IC por meio de cateter de Swan-Ganz e sua relação com a intensidade de fadiga e dispneia ao exercício demonstrou que a intensidade dos sintomas não está relacionado ao nível de disfunção hemodinâmica⁵³.

Dessa forma, os fatores cardiovasculares parecem não ser os únicos responsáveis pela intolerância ao exercício. Um crescente número de estudos reforça a natureza multifatorial e entende a intolerância ao exercício como a resultante de uma complexa interação entre fatores cardíacos, hemodinâmicos, ventilatórios, neuro-humorais e relacionados à disfunção dos músculos esqueléticos⁵⁻⁷.

2.3 Mecânica e Função Pulmonar na IC e Intolerância ao Exercício

Apesar do crescente número de estudos relacionados às disfunções pulmonares e de mecânica ventilatória em pacientes com IC^{11,12,54-56}, o impacto dessas variáveis sobre a intolerância ao exercício^{57,58}, sintoma cardinal nesses pacientes^{13,59}, ainda permanece pouco claro^{5,6}. Enquanto o aumento inadequado do DC pode explicar a fadiga de membros inferiores como causa de interrupção do exercício, a acidemia metabólica prematura com maior solicitação ventilatória somada a anormalidades da função e mecânica pulmonar e a alterações nas trocas gasosas podem explicar a dispneia como sintoma limitante¹⁵.

A troca gasosa alveolar depende, entre outros fatores, da ventilação (\dot{V}) e do fluxo sanguíneo capilar (Q) pulmonar. Em indivíduos saudáveis durante o repouso, a vasculatura pulmonar não está perfundida na sua potencialidade máxima o que lhe confere uma capacidade considerável para aumentar seu volume por meio do recrutamento e distensão de microvasos subperfundidos. Esta habilidade auxilia a manter em níveis adequados a diferença alvéolo-arterial de O₂ e a relação \dot{V}/Q , mesmo em condições fisiológicas mais extremas como o exercício⁶⁰.

Em pacientes com IC, o aumento da condutância, do fluxo sanguíneo e do volume total de sangue na parede brônquica a medida que as pressões de enchimento

cardíaco aumentam promovendo congestão dos vasos brônquicos com consequente alteração da relação \dot{V}/Q e da diferença alvéolo-arterial de O_2 ^{55,61}. Dentre as numerosas alterações que influenciam a vasculatura brônquica estão o estiramento mecânico do miocárdio e o aumento da pressão vascular pulmonar responsáveis por ativar reflexos (cardíacos e espinhais), normalmente silenciosos em indivíduos saudáveis, a fim de reduzir a vasoconstrição brônquica e aumentar o estímulo vasodilatador. No entanto, o aumento de mediadores neuro-humorais e inflamatórios circulantes alteram o equilíbrio entre mecanismos vasoconstritores eferentes e vasodilatadores locais. Dessa forma, o tônus vascular alterado e o aumento da pressão capilar na circulação brônquica contribuem para congestão pulmonar^{55,62,63}.

Diversos estudos documentam a alteração da relação \dot{V}/Q durante o exercício que pode ser observada por um aumento excessivo da \dot{V}_E para determinada \dot{V}_{CO_2} ^{52,60,64-66}. A resposta ventilatória aumentada nesses pacientes indica aumento do VD e, conseqüentemente, eficiência ventilatória (\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} *slope*) reduzida^{5,6,50,52,67}. O aumento do \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} *slope* está diretamente relacionado ao \dot{V}_{O_2} no pico do exercício e à gravidade da síndrome, ou seja, quanto maior a inclinação do \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} *slope* menor o \dot{V}_{O_2} no pico do exercício e maior a gravidade da IC (Figura 5)⁶.

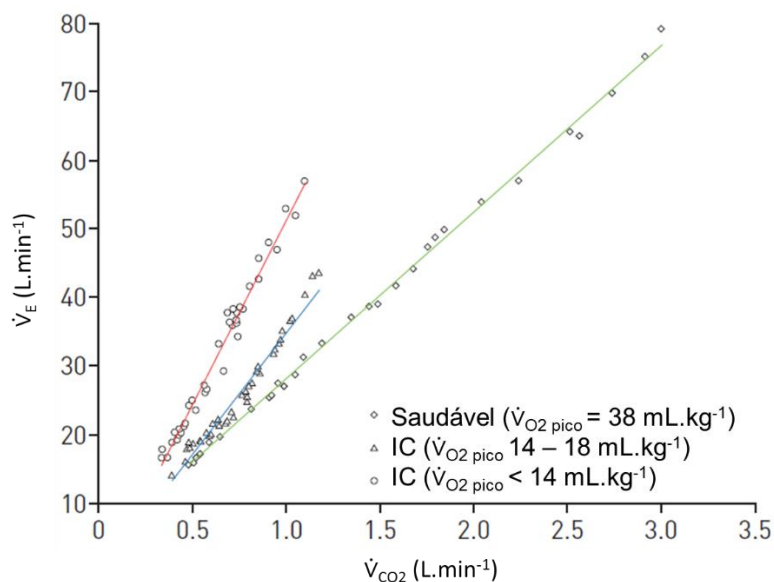


Figura 5. Comportamento da \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} na insuficiência cardíaca. \dot{V}_E : volume minuto expirado; \dot{V}_{CO_2} : produção de dióxido de carbono; \dot{V}_{O_2} : consumo de oxigênio; IC: insuficiência cardíaca. Adaptado de Dubè et al., 2016⁶.

Além da relação \dot{V}/Q , a eficiência global da difusão pulmonar é criticamente dependente da integridade anatomo-funcional da membrana alvéolo-capilar. Em pacientes com IC, o espessamento do interstício alvéolo-capilar, relacionado ao acúmulo de líquido intersticial e ao aumento da deposição de colágeno, tem sido associado à menor permeabilidade da membrana. Isto, por sua vez, aumenta a resistência à difusão através da membrana e prejudica a transferência de gás conferindo ao paciente com IC uma capacidade de difusão pulmonar (D_{LCO}) reduzida (Figura 6)^{8,60}.

Quando submetidos ao exercício, as anormalidades observadas em repouso são marcadamente acentuadas. O aumento fisiológico da D_{LCO} durante o exercício é restringido ao nível da membrana alveolar-capilar (acúmulo de líquido intersticial) e do sangue (recrutamento capilar inadequado e lentificação progressiva do fluxo sanguíneo). Dessa forma, apesar de o paciente com IC ser capaz de aumentar a D_{LCO} e o fluxo sanguíneo durante o exercício, esses incrementos se dão em proporções menores do que o observado em indivíduos saudáveis⁶⁶ contribuindo para a redução da capacidade aeróbica e tolerância ao exercício⁵¹.

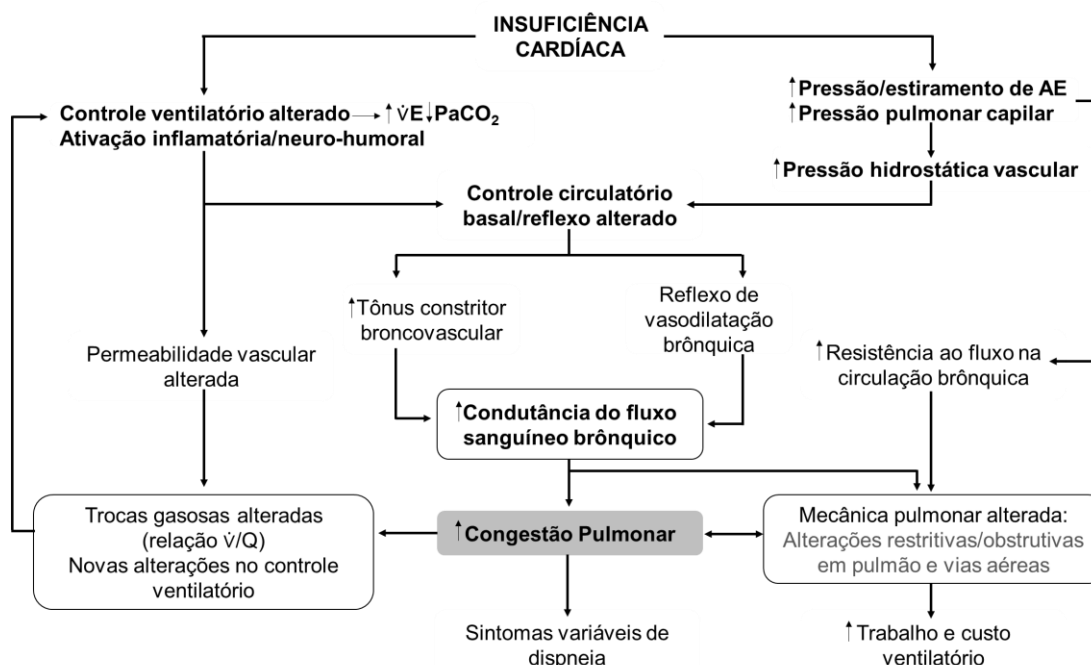


Figura 6 - Papel da circulação brônquica nas anormalidades pulmonares em pacientes com insuficiência cardíaca. $\dot{V}E$: volume minuto expirado; $PaCO_2$: pressão arterial de dióxido de carbono; AE: átrio esquerdo Adaptado de Ceridon et al. 2009⁶¹.

Juntamente à redução da DLCO, diversas alterações na função e mecânica pulmonares podem ser observadas de forma recorrente em pacientes com IC evidenciando um perfil ventilatório obstrutivo/restritivo que pode contribuir para a intolerância ao exercício^{11,68}. Dentre elas, estão a redução da capacidade pulmonar total (CPT), da capacidade vital e da capacidade residual funcional (CRF), causadas pelo volume cardíaco aumentado e complacência pulmonar estática (C_{Lest}) reduzida^{8-10,59}. A ventilação a baixos volumes pulmonares observada nessa população aumenta o risco de colapso das pequenas vias aéreas, pode reduzir a reserva de fluxo expiratório e favorecer a limitação ao fluxo aéreo expiratório (LFE)⁶⁹. Dessa forma, em repouso, o volume expiratório forçado no primeiro segundo pode estar normal ou proporcionalmente reduzido em relação à capacidade vital forçada⁵². Durante o exercício, alguns pacientes podem desenvolver LFE a despeito de um volume expiratório forçado no primeiro segundo normal ao repouso.

No entanto, a natureza da disfunção das vias aéreas na IC ainda é pouco compreendida⁶. Tem sido sugerido que a vasodilatação e a condutância aumentada dos vasos brônquicos vista nesses pacientes promovem o estreitamento das vias aéreas, aumento da reatividade brônquica e LFE^{52,61,70}.

Conforme hipotetizado por Ceridon e colaboradores⁶¹, as alterações no calibre da vasculatura da mucosa da via aérea poderiam alterar a morfometria de suas paredes havendo deslocamento de tecido para o lúmen da via aérea. Em concordância, estudo⁷¹ que investigou a espessura da parede da via aérea em resposta a sobrecarga fluídica intravenosa afirma que alterações estruturais no pré e pós-carregamento de fluido tiveram impacto no tamanho das vias aéreas e na composição da parede das vias respiratórias, e conseqüentemente, na mecânica e função pulmonar dos indivíduos estudados.

Apesar da etiologia da LFE na IC ser ainda pouco compreendida, diversos estudos¹¹⁻¹⁴ demonstraram que ela está presente nesta população e, por vezes, manifesta-se apenas durante do exercício provocando hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HD)^{12,13}. Entretanto, grande parte dos estudos que avaliaram a presença de LFE em pacientes com IC utilizaram técnicas de medição indireta o que pode levar à detecção equivocada de LFE^{72,73}. Chiari e colaboradores¹⁵ avaliaram de forma direta a presença de LFE e HD durante o exercício em pacientes com IC sem doença pulmonar subjacente por meio de pressão expiratória negativa. Os dados apontados

pelo estudo demonstraram não haver LFE, inclusive em cargas maiores de exercício. Curiosamente, mesmo na ausência de LFE, seis dos quinze pacientes estudados apresentaram HD. Apesar de não ser diretamente um fator limitante, a HD relacionou-se com um menor $\dot{V}O_2$ no pico do exercício, o que sugere associação da mesma com baixa capacidade de exercício em pacientes com IC.

A HD induzida pelo exercício pode ser monitorizada por meio de manobras seriadas da capacidade inspiratória (CI). A fácil realização e confiabilidade da técnica para estimar alterações no volume pulmonar expiratório final (VPEF) durante o TECP tornam seu uso cada vez mais frequente⁷⁴.

Em condições fisiológicas, o VPEF reduz durante o exercício permitindo que o V_T e a CI tenham condições mecânicas de aumentar até o pico do exercício onde a CI tende a diminuir, embora não significativamente, para que a LFE e a HD possam ser evitadas (Figura 7, Painel A). Em algumas condições patológicas como a doença pulmonar obstrutiva crônica, a CI apresenta redução ao longo do exercício. Isso se dá devido à LFE e aos aumentos progressivos no VPEF e reduções no volume de reserva inspiratório (VRI) característicos da HD (Figura 7, Painel B)^{75,76}.

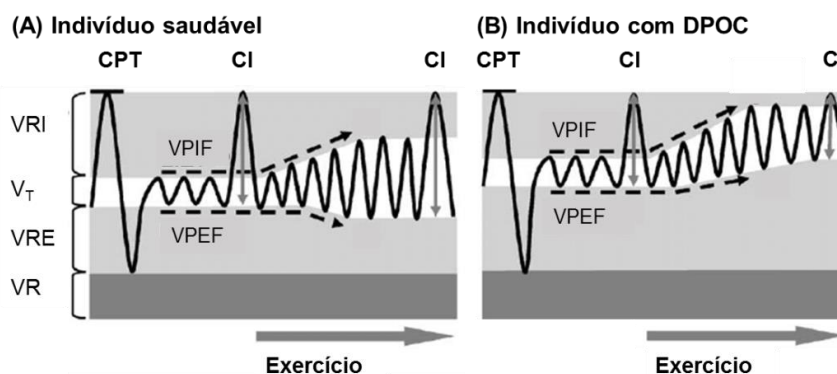


Figura 7 – Medidas seriadas da capacidade inspiratória durante o exercício em indivíduos saudáveis e com doença pulmonar obstrutiva crônica. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; CPT: capacidade pulmonar total; CI: capacidade inspiratória; VRI: volume de reserva inspiratório; V_T : volume corrente; VRE: volume de reserva expiratório; VR: volume residual; VPIF: volume pulmonar inspiratório final; VPEF: volume pulmonar expiratório final. Adaptado de Price et al. 2005⁷⁶.

Quando a redução do VRI provocada pela HD atinge limiares críticos ($VRI < 1L$), ocorre um platô na relação V_T/\dot{V}_E o que indica constrição mecânica do sistema respiratório, ou seja, há uma incapacidade de expandir os volumes pulmonares devido a fatores mecânicos limitantes. A partir desse momento ocorre um aumento crescente

do drive neural respiratório e a dispneia aumenta abruptamente para níveis intoleráveis levando à interrupção do exercício⁷⁷⁻⁷⁹.

Em pacientes com hipertensão pulmonar também são encontradas anormalidades ventilatórias durante o exercício, como demanda ventilatória aumentada, presença de HD e padrões ventilatórios relativamente rápidos e superficiais. As alterações relacionadas à HD explicam 50 a 60% da piora na percepção de dispneia pela escala de Borg durante o exercício nesses pacientes⁸⁰.

De forma semelhante ao observado em algumas doenças pulmonares, os pacientes com IC podem apresentar redução da CI em repouso e durante o exercício^{13,81}. Papazachou e colaboradores⁸² avaliaram a relação entre a CI, padrão ventilatório e cinética do O₂ durante o exercício em pacientes com IC. Pôde-se observar que a redução da CI ocorre em pacientes com IC e, assim como o \dot{V}_{O_2} , está relacionada à severidade da síndrome, ou seja, quanto maior a severidade da IC menor o \dot{V}_{O_2} no pico do exercício e menor a CI. Os autores ainda afirmam que a disfunção dos músculos respiratórios poderia desempenhar papel fundamental na redução da CI dinâmica e na relação com a intolerância ao exercício nestes pacientes.

Embora a mecânica ventilatória dinâmica não tenha sido extensamente estudada na IC, um conjunto crescente de evidências sugere que a HD pode estar relacionada à intolerância ao exercício^{6,83}. Com a presença de HD, o diafragma é colocado em desvantagem mecânica e reduz a habilidade de expandir o V_T apropriadamente durante o exercício^{79,84} obrigando os músculos respiratórios a gerar mais força para produzir determinado \dot{V}_E ⁶. Como consequência, o trabalho ventilatório (W_b) já aumentado devido à mecânica ventilatória restritiva da IC torna-se ainda maior.

Recentemente, um estudo⁸³ quantificou os componentes resistivo e elástico do W_b em pacientes com IC e em indivíduos saudáveis. Os dados do estudo demonstraram que o W_b está sistematicamente aumentado nos pacientes com IC em relação aos saudáveis durante todo exercício. No grupo de pacientes com IC, o componente resistivo mostrou contribuir mais significativamente para o W_b aumentado. Isso se deve à tentativa de ventilar a baixos volumes pulmonares como uma forma de evitar altos níveis de W_b inspiratório elástico. No entanto, esta estratégia ventilatória provoca maior restrição ventilatória e LFE com consequente aumento do W_b expiratório resistivo. O aumento do W_b inspiratório resistivo, por sua vez, provavelmente se dá em função do aumento da resistência das vias aéreas

secundária à piora/desenvolvimento da congestão pulmonar e/ou devido ao aumento da hiperreatividade brônquica durante o exercício. Os autores ainda ressaltam que apesar de os mecanismos relacionados à menor C_{Lest} mesmo na ausência de edema pulmonar evidente ainda serem incertos, os distúrbios ventilatórios observados em pacientes com IC geram um aumento do custo ventilatório e, por conseguinte maior consumo de O_2 .

A competição entre os leitos vasculares respiratório e locomotor ocasionada pelo aumento do W_b e consumo de O_2 dos músculos respiratório devido à maior necessidade de O_2 foi descrita anteriormente por estudos^{14,85,86} que utilizaram suporte ventilatório durante o exercício para reduzir a carga imposta aos músculos respiratórios. Os autores dos estudos afirmam que a redução do trabalho ventilatório promovido pelo suporte ventilatório resulta em aumento significativo do fluxo sanguíneo para os músculos locomotores ativos o que reduz o desconforto de membros inferiores⁸⁵ e conseqüentemente aumenta o tempo de exercício. Observou-se ainda um \dot{V}_{O_2} reduzido em análises de isotempo evidenciando que a redução da sobrecarga dos músculos respiratório promove uma melhora na capacidade de exercício¹⁴.

Dessa forma, com o aumento da sobrecarga dos músculos inspiratórios, a queda da CI pode corresponder tanto ao aumento do VPEF, indicando HD, como à queda da CPT em pacientes que apresentam ou desenvolvem fraqueza/fadiga da musculatura inspiratória. Embora a redução da força da musculatura respiratória já tenha sido descrita em pacientes com IC^{16,87,88}, a relação entre a disfunção muscular respiratória, a redução da CI dinâmica e a intolerância ao exercício ainda não foi estudada.

2.3.1 Disfunção Muscular Respiratória

A força dos músculos inspiratórios é geralmente avaliada pelas medidas de pressão obtidas durante manobras de ativação dos músculos inspiratórios. Estas medidas podem ser realizadas por meio de técnicas como a pressão inspiratória máxima (P_Imax) e a pressão transdiafragmática (P_{di})⁸⁹.

A medida de P_{lmax} baseia-se na pressão gerada na boca durante uma manobra de inspiração máxima voluntária. Fornece um índice global da pressão gerada pelo grupo muscular inspiratório (diafragma, intercostais externos, escalenos e esternocleidomastoideos). A pressão mensurada por meio dessa técnica reflete não só a pressão gerada pelos músculos, mas sim uma combinação desta com a pressão de recolhimento elástico do pulmão e caixa torácica. Por tratar-se de uma manobra não intuitiva pode apresentar altos coeficientes de variação intra e inter-indivíduos^{89,90}.

A manobra de *Sniff* consiste na medição da pressão gerada durante uma inspiração nasal rápida e profunda realizada com força máxima com ou sem a oclusão de uma das narinas⁸⁹. Por tratar-se de um ato fisiológico sua reprodutibilidade tende a ser maior que a observada nas manobras de P_{lmax}⁹⁰. A medição da pressão gerada durante a manobra de *Sniff* pode ser realizada de duas maneiras: a primeira ao nível da cavidade nasal refletindo a pressão da nasofaringe, um indicador razoável da pressão alveolar. A segunda, por meio da introdução de dois cateteres-balão via cavidade nasal, um ao nível do terço distal do esôfago e outro à nível gástrico o que possibilita a mensuração das pressões abdominal (pressão gástrica, P_{ga}), pleural (pressão esofágica, P_{es}) e P_{di} durante a manobras de *Sniff*.

Assim como a P_{lmax}, a medida da P_{es} reflete a força sinérgica dos músculos inspiratórios. Entretanto, a P_{es} sofre influência apenas da pressão de recolhimento da caixa torácica⁸⁹. A P_{di}, por sua vez, definida como a diferença entre as P_{es} e P_{ga} ($P_{di} = P_{ga} - P_{es}$), traduz de forma específica a pressão gerada pela contração diafragmática. Isso se deve ao fato de a P_{di} aumentar durante a inspiração e o diafragma ser o único músculo que durante sua contração promove simultaneamente redução da P_{es} e aumento da P_{ga}⁸⁹. O uso dos cateteres-balão, além de possibilitar a medição específica da força diafragmática, permite que as medições geradas (P_{es}, P_{ga} e P_{di}) durante o ciclo ventilatório sejam feitas de forma dinâmica durante o exercício. Quando associadas a medidas concomitantes de fluxo e volume permite a avaliação de variáveis relacionadas à mecânica ventilatória em indivíduos ventilando espontaneamente sem auxílio de suporte ventilatório.

A funcionalidade dos músculos respiratórios está relacionada à composição da proteína contrátil e às atividades enzimáticas das fibras musculares^{91,92}. A miosina, proteína mais abundante no músculo, desempenha o papel de motor molecular da contração, ou seja, converte energia química (adenosina trifosfato) em energia

mecânica (trabalho). As propriedades da miosina, em especial de suas duas cadeias pesadas, são as principais responsáveis por determinar a capacidade da fibra muscular em gerar tensão por meio do encurtamento muscular e assim produzir potência⁹³. A isoforma da cabeça de miosina juntamente com as características metabólicas das fibras musculares permite a classificação das mesmas em diferentes categorias (Tabela 2).

As fibras musculares, funcionalmente organizadas em unidades motoras, apresentam diferentes composições que variam de acordo com a funcionalidade de cada músculo. A especialização do tipo de fibras permite adequar força e potência, tempo de resposta contrátil e resistência à fadiga de acordo com as demandas das atividades desempenhadas por cada músculo⁹⁴.

Tabela 2 – Classificação e diferenças nas propriedades funcionais e moleculares das fibras musculares

Classificações			
Baseada na miosina	Lenta ou tipo I	Rápida IIA	Rápida IIB
Baseada no metabolismo e curso de tempo da contração	Oxidativa lenta	Oxidativa rápida	Glicolítica rápida
Baseada na resistência à fadiga	Mais resistente à fadiga	Menos resistente à fadiga	Rápida fatigabilidade
Propriedades			
Isoforma da miosina	Lenta ou tipo I	Rápida IIA	Rápida IIB
Velocidade máxima de encurtamento	Lenta	Rápida	Muito rápida
Atividade ATPase miofibrilar	Baixa	Alta	Muito alta
Consumo de cálcio no RS	Lento	Rápido	Rápido
Curso de tempo da contração	Lento	Rápido	Rápido
Resistência à fadiga	Alta	Intermediária	Baixa
Metabolismo	Oxidativo	Oxidativo-glicolítico	Glicolítico

ATPase: adenosinatrifosfatase; RS: retículo sarcoplasmático. Adaptado de Polla et al⁹⁴.

Os músculos respiratórios possuem fibras do tipo rápida e lenta. O diafragma, principal músculo respiratório, é composto por aproximadamente 55% de fibras tipo I, 21% de fibras tipo IIA e 24% de fibras tipo IIB⁹². Ao ventilar tranquilamente ao nível do V_T os músculos respiratórios se utilizam principalmente das fibras lentas, resistentes à fadiga e adequadas para atividades aeróbicas prolongadas. No entanto, ao se

aumentar a FR e os volumes pulmonares as fibras musculares rápidas são também recrutadas⁹⁴. Apesar de serem mais suscetíveis à fadiga e menos eficientes na utilização de O₂, as fibras rápidas apresentam alta velocidade de contração o que as torna elemento importante nos exercícios aeróbicos de alta intensidade e curta duração.

No entanto, as fibras musculares são capazes de modificar suas propriedades para adaptar-se a novas exigências que possam surgir, como exercício físico/treinamento, doenças cardíacas, pulmonares e musculares. Estas alterações podem ser benéficas como no primeiro caso ou podem comprometer significativamente a função muscular respiratória como no caso das doenças⁹⁴.

Na IC a disfunção dos músculos respiratórios está presente e pode ser um fator contribuinte para redução da capacidade funcional^{20,95-97}. Estudos^{95,96,98} mostram que a redução da força muscular inspiratória está relacionada a um pior prognóstico, intolerância ao exercício e qualidade de vida reduzida nesta população. Anormalidades morfológicas, histológicas^{99,100}, enzimáticas e metabólicas^{101,102} das fibras musculares esqueléticas são responsáveis pela redução da força^{17,20,103-105} e *endurance*¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ dos músculos respiratórios. A redução do leito capilar, número de mitocôndrias e sua capacidade oxidativa levam à atrofia das fibras musculares com consequente substituição das fibras musculares tipo I por fibras do tipo II^{97,109,110}. Estes processos levam à fadiga muscular precoce e hiperventilação^{106,109}.

Estima-se que 30 a 50% dos pacientes com IC apresentem fraqueza de musculatura respiratória^{95,111}. No entanto, a prevalência pode ser maior de acordo com o aumento da severidade da doença^{19,104}. A força muscular respiratória desempenha um papel importante na determinação da demanda de energia muscular respiratória. Na tentativa de manter o desempenho muscular a despeito da redução da força muscular inspiratória, ocorre um aumento da estimulação (frequência de disparo) e recrutamento compensatório das unidades motoras resultando em uma maior fração de utilização da força inspiratória máxima durante a ventilação. Estas alterações implicam em trabalho muscular respiratório aumentado, maior demanda energética e incompatibilidade entre os *inputs* (atividade do nervo frênico) e *outputs* (produção de força dos músculos respiratórios) que, associados ao suprimento sanguíneo insuficiente ocasionado pela IC, pode levar à fadiga dos músculos respiratórios durante exercícios máximos e submáximos^{17,18,95,112}.

As alterações das propriedades das fibras musculares observadas na IC são especialmente importantes durante o exercício, onde o tempo inspiratório diminui devido ao aumento da frequência respiratória enquanto a pressão inspiratória a cada ventilação torna-se cada vez mais negativa para aumentar o V_T . A necessidade de inspirações mais rápidas e profundas para contemplar as demandas aumentadas do exercício, pode ser comprometida pela disfunção dos músculos respiratórios¹¹³ que, somada à complacência pulmonar reduzida observada em pacientes com IC, pode levar à ventilação a baixos volumes pulmonares e à alta FR refletindo um padrão ventilatório ineficiente com aumento da relação VD/V_T ¹¹⁴. As alterações no padrão ventilatório e o acúmulo de metabólitos gerados pela disfunção muscular inspiratória promovem aumento da atividade do SNS¹¹³ que, por sua vez, gera vasoconstrição periférica.

Assim, a vasoconstrição periférica, a atrofia e mudança nos tipos de fibra muscular, a desoxigenação/isquemia dos músculos inspiratórios (redução do leito capilar e DC insuficiente), as alterações no acoplamento excitação-contração, o progressivo recrutamento das fibras musculares em resposta à demanda metabólica e a incapacidade de gerar força e potência adequadas são os principais fatores relacionados à disfunção muscular inspiratória que explicam ao aumento da percepção de dispneia (Figura 8) e intolerância ao exercício^{17,112,113,115}.

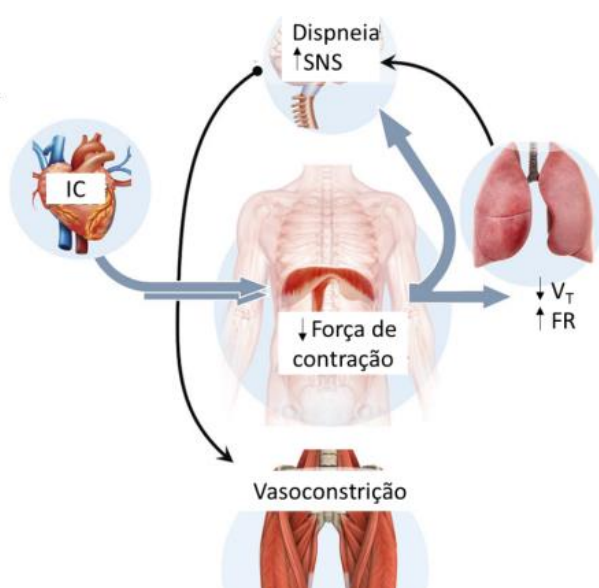


Figura 8 – Relevância das alterações diafragmáticas no mecanismo de percepção de dispneia em pacientes com insuficiência cardíaca. IC: insuficiência cardíaca; SNS: sistema nervoso autônomo simpático; V_T : volume corrente; FR: frequência respiratória. Adaptado de Kelley et al¹¹³.

3 JUSTIFICATIVA

Os avanços no manejo clínico e medicamentoso da IC garantem ao paciente sinais mínimos de congestão. Entretanto, os sintomas provocados pela síndrome ainda são significativos e contribuem de forma importante para redução da qualidade de vida^{21,24}.

De causa reconhecidamente multifatorial⁵⁻⁷, a intolerância ao exercício é considerada o sintoma cardinal da IC. Recentemente, passou-se a considerar como possível contribuinte para o desenvolvimento do sintoma a HD, caracterizada por aumentos progressivos no VPEF com conseqüente redução da CI dinâmica¹¹⁻¹⁵. No entanto, os mecanismos e fatores contribuintes que levam alguns pacientes a reduzir a CI durante o exercício ainda permanecem desconhecidos, bem como o significado clínico desse achado.

A ventilação próxima ao volume residual, comumente observada em pacientes com IC devido à redução da CPT e complacência pulmonar, aumenta o risco de colapso das pequenas vias aéreas durante o V_T . Com a reserva de fluxo expiratória reduzida há um favorecimento ao desenvolvimento de LFE⁶⁹. Isso poderia explicar a redução da CI durante o exercício decorrente de ciclagem do V_T em altos volumes pulmonares, ou seja, hiperinsuflação pulmonar “verdadeira” e conseqüente piora da sensação de dispneia.

Outra possível explicação seria a disfunção dos músculos inspiratórios, já bem descrita na literatura em indivíduos com IC^{17,20,103-108}. Estudo que avaliou o comportamento da CI em pacientes com IC sugere que a presença de disfunção dos músculos inspiratórios, mensurada por meio de manobras de P_{lmax} antes e após o protocolo, pode contribuir para redução da CI e da tolerância ao exercício⁸². No entanto, a medição da força dinâmica dos músculos inspiratórios durante as manobras de CI ao longo do exercício não foi avaliada. Por conseqüente, o verdadeiro papel da disfunção muscular inspiratória na redução da CI e na limitação ao exercício ainda permanece controverso e estudos adicionais são necessários.

Dessa forma, avaliar a atividade muscular inspiratória, as modificações da CI e a percepção de dispneia durante o exercício em pacientes com IC pode contribuir para a identificação de fatores relacionados à intolerância ao exercício nessa população que, por sua vez, permitiria identificar potenciais áreas de intervenção que visem

minimizar as repercussões sintomáticas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. A redução da CI na presença de força muscular inspiratória preservada durante o exercício indicaria hiperinsuflação pulmonar dinâmica "verdadeira" e estaria associada à percepção de dispneia aumentada para determinada carga de trabalho.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar a relação entre o comportamento cinético da CI e da força muscular inspiratória durante exercício máximo em pacientes com IC por disfunção sistólica.

4.2 Objetivos específicos

a) Avaliar a força muscular inspiratória antes, durante e após o exercício e sua relação com o comportamento da CI.

b) Investigar o impacto da redução da CI sobre a dispneia durante o exercício.

c) Comparar parâmetros de obstrução ao fluxo aéreo expiratório em repouso entre pacientes com e sem queda da CI durante o exercício.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 Suppl 1):1-33.
2. Drexler H, Coats AJ. Explaining fatigue in congestive heart failure. *Annu Rev Med.* 1996;47:241-256.
3. Godoy HL, Silveira JA, Segalla E, Almeida DR. Hospitalization and mortality rates for heart failure in public hospitals in Sao Paulo. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2011;97(5):402-407.
4. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, et al. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2005;85 Suppl 3:49-94; 41-48.
5. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29(1):185-209.
6. Dubé BP, Agostoni P, Laveneziana P. Exertional dyspnoea in chronic heart failure: the role of the lung and respiratory mechanical factors. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):317-332.
7. Wilson JR, Mancini DM. Factors contributing to the exercise limitation of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):93A-98A.
8. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, Palermo P, Bussotti M, Marenzi G. Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2000;140(5):e24.
9. Apostolo A, Giusti G, Gargiulo P, Bussotti M, Agostoni P. Lungs in heart failure. *Pulm Med.* 2012;2012:952741.
10. Ries AL, Gregoratos G, Friedman PJ, Clausen JL. Pulmonary function tests in the detection of left heart failure: correlation with pulmonary artery wedge pressure. *Respiration.* 1986;49(4):241-250.
11. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, Rodarte JR, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol (1985).* 2002;92(4):1409-1416.
12. Schroeder CA, Balfe DL, Khan SS, Mohsenifar Z. Airflow limitation and breathing strategy in congestive heart failure patients during exercise. *Respiration.* 2003;70(2):137-142.
13. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, et al. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2000;117(2):321-332.
14. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Raj S, Abdollah H, Webb KA. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1804-1811.
15. Chiari S, Torregiani C, Boni E, Bassini S, Vizzarda E, Tantucci C. Dynamic pulmonary hyperinflation occurs without expiratory flow limitation in chronic heart failure during exercise. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(1):34-41.
16. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(17):1663-1671.
17. McParland C, Krishnan B, Wang Y, Gallagher CG. Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(2):467-472.

18. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992;86(3):909-918.
19. Kasahara Y, Izawa KP, Watanabe S, Osada N, Omiya K. The Relation of Respiratory Muscle Strength to Disease Severity and Abnormal Ventilation During Exercise in Chronic Heart Failure Patients. *Res Cardiovasc Med*. 2015;4(4):e28944.
20. Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, Nakamura H, Hashimoto Y, Yokoyama M. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure. *Chest*. 1994;105(2):355-359.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167.
22. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
23. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646-659.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
25. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-619.
26. Chen J, Dharmarajan K, Wang Y, Krumholz HM. National trends in heart failure hospital stay rates, 2001 to 2009. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1078-1088.
27. DataSUS. Ministério da Saúde. Informações em saúde. 2016; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>. Accessed 20 nov., 2016.
28. Mazurek JA, Jessup M. Understanding Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2017;13(1):1-19.
29. Barretto ACP, Ramires JAF. Insuficiência cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1998;71:635-642.
30. Kaye DM, Krum H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(2):127-139.
31. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):381-396.
32. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):220-227.
33. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412.
34. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13(32):1-207, iii.
35. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brøns J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive

- patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J*. 1994;15(3):303-310.
36. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1226-1233.
 37. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(10):818-827.
 38. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):786-795.
 39. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006;113(20):2454-2461.
 40. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol*. 2003;91(7):888-891.
 41. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):261-263.
 42. Fülster S, Tacke M, Sandek A, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013;34(7):512-519.
 43. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349(9058):1050-1053.
 44. Society AT, Physicians ACoC. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-277.
 45. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*. 2016.
 46. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
 47. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):249-267.
 48. Datta D, Normandin E, ZuWallack R. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. *Ann Thorac Med*. 2015;10(2):77-86.
 49. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Supl 3):S166-S206.
 50. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):929-941.
 51. Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS, Brunsvold N, Bank AJ. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(3):641-648.
 52. Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation*. 1997;96(7):2221-2227.

53. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation*. 1995;92(1):47-53.
54. Evans SA, Kinnear WJ, Watson L, Hawkins M, Cowley AJ, Johnston ID. Breathlessness and exercise capacity in heart failure: the role of bronchial obstruction and responsiveness. *Int J Cardiol*. 1996;57(3):233-240.
55. Ceridon ML, Morris NR, Hulsebus ML, Olson TP, Lalande S, Johnson BD. Influence of bronchial blood flow and conductance on pulmonary function in stable systolic heart failure. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2011;177(3):256-264.
56. Evans SA, Watson L, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Static lung compliance in chronic heart failure: relation with dyspnoea and exercise capacity. *Thorax*. 1995;50(3):245-248.
57. Clark AL, Sparrow JL, Coats AJ. Muscle fatigue and dyspnoea in chronic heart failure: two sides of the same coin? *Eur Heart J*. 1995;16(1):49-52.
58. Russell SD, McNeer FR, Higginbotham MB. Exertional dyspnea in heart failure: a symptom unrelated to pulmonary function at rest or during exercise. Duke University Clinical Cardiology Studies (DUCCS) Exercise Group. *Am Heart J*. 1998;135(3):398-405.
59. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, et al. Pulmonary function in patients with reduced left ventricular function: influence of smoking and cardiac surgery. *Chest*. 2001;120(6):1869-1876.
60. Guazzi M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in chronic heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98(6):633-641.
61. Ceridon M, Wanner A, Johnson BD. Does the bronchial circulation contribute to congestion in heart failure? *Medical hypotheses*. 2009;73(3):414-419.
62. Ceridon ML, Morris NR, Olson TP, Lalande S, Johnson BD. Effect of supine posture on airway blood flow and pulmonary function in stable heart failure. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2011.
63. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest*. 2004;125(2):669-682.
64. Myers J, Salleh A, Buchanan N, et al. Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J*. 1992;124(3):710-719.
65. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation*. 1988;77(3):552-559.
66. Smith AA, Cowburn PJ, Parker ME, et al. Impaired pulmonary diffusion during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1999;100(13):1406-1410.
67. Clark AL, Volterrani M, Swan JW, Coats AJ. The increased ventilatory response to exercise in chronic heart failure: relation to pulmonary pathology. *Heart*. 1997;77(2):138-146.
68. Farha S, Laskowski D, George D, et al. Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory research*. 2013;14:6.
69. Torchio R, Gulotta C, Greco-Lucchina P, et al. Closing capacity and gas exchange in chronic heart failure. *Chest*. 2006;129(5):1330-1336.
70. Caravita S, Vachiéry JL. Obstructive Ventilatory Disorder in Heart Failure- Caused by the Heart or the Lung? *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(6):310-318.

71. King LS, Nielsen S, Agre P, Brown RH. Decreased pulmonary vascular permeability in aquaporin-1-null humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(2):1059-1063.
72. Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J*. 2005;25(1):186-199.
73. Koulouris NG, Hardavella G. Physiological techniques for detecting expiratory flow limitation during tidal breathing. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):147-155.
74. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):55-59.
75. Langer D, Ciavaglia CE, Neder JA, Webb KA, O'Donnell DE. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(6):731-749.
76. Price D, Freeman D, Kaplan A, Østrem A, Reid J, van der Molen T. Progressive breathlessness in COPD - the role of hyperinflation and its pharmacological management. *Prim Care Respir J*. 2005;14(6):285-293.
77. Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulm Med*. 2013;2013:956081.
78. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest*. 2012;141(3):753-762.
79. Laveneziana P, Webb KA, Ora J, Wadell K, O'Donnell DE. Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1367-1373.
80. Laveneziana P, Garcia G, Joureau B, et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2013;41(3):578-587.
81. Nanas S, Nanas J, Papazachou O, et al. Resting lung function and hemodynamic parameters as predictors of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Chest*. 2003;123(5):1386-1393.
82. Papazachou O, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, et al. Pulmonary function at peak exercise in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2007;118(1):28-35.
83. Cross TJ, Sabapathy S, Beck KC, Morris NR, Johnson BD. The resistive and elastic work of breathing during exercise in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1449-1457.
84. Laveneziana P, O'Donnell DE, Ofir D, et al. Effect of biventricular pacing on ventilatory and perceptual responses to exercise in patients with stable chronic heart failure. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 2009;106(5):1574-1583.
85. Olson TP, Joyner MJ, Dietz NM, Eisenach JH, Curry TB, Johnson BD. Effects of respiratory muscle work on blood flow distribution during exercise in heart failure. *J Physiol*. 2010;588(Pt 13):2487-2501.
86. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(6):H2465-2472.

87. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757-763.
88. Callegaro CC, Martinez D, Ribeiro PA, Brod M, Ribeiro JP. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2010;171(1):31-35.
89. Society ATSER. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
90. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):110-123.
91. Sieck GC, Fournier M, Prakash YS, Blanco CE. Myosin phenotype and SDH enzyme variability among motor unit fibers. *J Appl Physiol (1985)*. 1996;80(6):2179-2189.
92. Sieck GC, Ferreira LF, Reid MB, Mantilla CB. Mechanical properties of respiratory muscles. *Compr Physiol*. 2013;3(4):1553-1567.
93. Bottinelli R, Reggiani C. Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity. *Prog Biophys Mol Biol*. 2000;73(2-4):195-262.
94. Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, Reggiani C. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax*. 2004;59(9):808-817.
95. 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.
96. Di Naso FC, Pereira JS, Dias AS, Forgiarini LA, Jr., Monteiro MB. Correlations between respiratory and functional variables in heart failure. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2009;15(5):875-890.
97. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1989;80(5):1338-1346.
98. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153-2158.
99. Gillis TE, Klaiman JM, Foster A, et al. Dissecting the role of the myofilament in diaphragm dysfunction during the development of heart failure in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(5):H572-586.
100. Lindsay DC, Lovegrove CA, Dunn MJ, et al. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17(8):1239-1250.
101. Wiener DH, Fink LI, Maris J, Jones RA, Chance B, Wilson JR. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. *Circulation*. 1986;73(6):1127-1136.
102. Massie B, Conway M, Yonge R, et al. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation*. 1987;76(5):1009-1019.
103. Hammond MD, Bauer KA, Sharp JT, Rocha RD. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest*. 1990;98(5):1091-1094.
104. Ambrosino N, Opasich C, Crotti P, Cobelli F, Tavazzi L, Rampulla C. Breathing pattern, ventilatory drive and respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J*. 1994;7(1):17-22.

105. Evans SA, Watson L, Hawkins M, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Respiratory muscle strength in chronic heart failure. *Thorax*. 1995;50(6):625-628.
106. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(4):972-981.
107. Hart N, Kearney MT, Pride NB, et al. Inspiratory muscle load and capacity in chronic heart failure. *Thorax*. 2004;59(6):477-482.
108. Walsh JT, Andrews R, Johnson P, Phillips L, Cowley AJ, Kinnear WJ. Inspiratory muscle endurance in patients with chronic heart failure. *Heart*. 1996;76(4):332-336.
109. Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992;85(5):1751-1759.
110. Massie BM, Simonini A, Sahgal P, Wells L, Dudley GA. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(1):140-145.
111. Täger T, Schell M, Cebola R, et al. Biological variation, reference change value (RCV) and minimal important difference (MID) of inspiratory muscle strength (P_Imax) in patients with stable chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(10):822-830.
112. Mancini DM. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 1995;37(6):347-370.
113. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Fail Rev*. 2016.
114. Woods PR, Olson TP, Frantz RP, Johnson BD. Causes of breathing inefficiency during exercise in heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(10):835-842.
115. Coats AJ. The "muscle hypothesis" of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28(11):2255-2262.

6 ARTIGO

Physiological Meaning and Clinical Repercussion of Inspiratory Capacity Reduction during Exercise in Chronic Heart Failure

Franciele Plachi¹, Fernanda Machado Balzan², Danilo Cortozi Berton^{1,3}

Affiliations:

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

2 Emergency Division, Physiotherapy Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

3 Respiratory Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

Sources of support:

Fundo de Incentivo à Pesquisa and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Corresponding author:

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Room 2050, Postal Code: 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail address: dberton@hcpa.edu.br (D.C. Berton).

Abstract

Background: It has been described that patients with chronic heart failure (CHF) may present with dynamic reduction in inspiratory capacity (IC), which was associated with low peak aerobic capacity. Little information is currently available about whether this reduction is related to respiratory mechanics abnormalities or to impaired inspiratory muscle function. **Objective:** To compare inspiratory muscle activity and intensity of dyspnea during exercise in stable patients with CHF presenting (Group 1) or not (Group 2) with dynamic reduction in IC. **Methods:** We studied 16 clinically stable, non obese patients with CHF (11 males, $30 \pm 5\%$ ejection fraction) treated according to current evidence-based guidelines with no other systemic diseases or spirometric evidence of airflow obstruction ($FEV_1/FVC = 83 \pm 5\%$). They performed incremental cardiopulmonary cycle exercise test with serial measurements of IC, dyspnea rating (Borg), and continuous monitoring of esophageal (Pes) and gastric (Pga) pressures. Transdiaphragmatic pressure (Pdi) was obtained from Pga–Pes. Sniff and maximal inspiratory pressure (MIP) maneuvers were compared at rest and immediately post exercise. **Results:** Four patients (25%, Group 1) showed IC reduction during exercise (-0.18 ± 0.02 vs 0.28 ± 0.19 L; $p < 0.05$). There were no significant between-groups differences in lung function and echocardiographic variables, except for a lower functional residual capacity (72 ± 9 vs $97 \pm 17\%$; $p < 0.05$) in Group 1 and a lower MIP (-101 ± 25 vs 67 ± 24 cm H₂O; $p < 0.05$) in Group 2. Pes, Sniff (Group 1: -77.9 ± 8.7 to -79.6 ± 8.8 ; Group 2: -63.3 ± 4.8 to -66.3 ± 3.8 cmH₂O) and Pdi, Sniff (Group 1: 116.3 ± 13.9 to 118.3 ± 14.2 ; Group 2: 92.3 ± 5.6 to 98.0 ± 6.0 cmH₂O) did not significantly decrease with exercise. Despite Pga and Pdi felt along successive IC maneuvers in Group 1, Pes did not differ between groups. Dyspnea was also similar between groups. Finally, inspiratory reserve volume was lower in Group 1 only at peak exercise (0.90 ± 0.08 vs 1.47 ± 0.21 L; $p < 0.05$). **Conclusions:** Decrements in exercise IC in some patients with CHF seems accompanied by a dynamic impairment in diaphragm strength that is fully compensated by other inspiratory rib cage muscles. Group 1 presented similar dyspnea compared to Group 2 probably because they stopped exercise before reaching critical ventilatory constraints to tidal volume expansion.

Keywords: Heart Failure; Exercise; Dyspnea; Inspiratory Capacity.

Introduction

Exertional intolerance is among the dominant symptoms of patients with chronic heart failure (CHF), leading to reduced functional ability and engagement in activities of daily living. Although its causes are complex and multifactorial, cardiovascular factors are believed to be predominant: inability to increase cardiac output appropriately in response to the increased metabolic demands of exercise due to impairment of the cardiac pump¹. However, the level of exercise fatigue and dyspnea were independent of hemodynamic responses and no relationship between perceived exercise intolerance during daily activities and peak oxygen uptake (\dot{V}_{O_2}) was found in these patients².

Previous studies have demonstrated expiratory flow limitation (EFL), dynamic lung hyperinflation (DH), and “restrictive” ventilatory mechanics during exercise, even in nonsmoking patients with CHF^{3,4} and pulmonary arterial hypertension^{5,6}. An exaggerated breathing frequency and truncated tidal volume (V_T) response is observed in CHF, which is probably aggravated by an excessive submaximal ventilation (\dot{V}_E) at any given work rate^{7,8}. In addition, inspiratory capacity (IC) reduction during exercise was observed across all spectrum of exercise impairment categories and peak exercise IC was significantly correlated to peak \dot{V}_{O_2} ⁹. It suggests that progressive reduction in IC may precipitate an early plateau of V_T and of inspiratory reserve volume (IRV) at a relatively low \dot{V}_E and \dot{V}_{O_2} compared to health. We should acknowledged, however, that reduced IC during exercise could be caused by respiratory mechanics abnormalities (“true” lung hyperinflation) or to impaired inspiratory muscle function (weakness or fatigue)¹⁰. This is especially relevant in the context of CHF, where impaired cardiac function compromising oxygen delivery may increase respiratory muscle fatigue and/or increase the competition for blood flow between inspiratory and locomotor muscles¹¹. Accordingly, inspiratory muscle strength is about 20–30% reduced in CHF¹²⁻¹⁵ and the degree of impairment in respiratory muscle function parallels the severity of resting¹⁶ and exercise dyspnea¹⁷, functional status (New York Heart Association (NYHA) classification)¹⁸, and peak \dot{V}_{O_2} ¹⁹. Therefore, whether the decrease in IC during exercise reflects the increase in end-expiratory lung volumes (dynamic lung hyperinflation) or the presence/development of respiratory muscle weakness/fatigue during exercise in CHF deserves further investigation. A better

understanding of the pathophysiology of exercise intolerance may lead to an improved management of this disabling condition.

The aim of this study were, therefore, to compare the inspiratory muscle activity, dynamic changes in IC and the perception of dyspnea during exercise in patients with CHF. Our hypothesis was that IC reduction with a preserved inspiratory muscle force generation during the IC maneuver during exercise would indicate a “true” dynamic lung hyperinflation and be associated with increased dyspnea sensation for a given workload.

Methods

Study design

This cross-sectional study received ethical approval from the Institutional Ethic Committee (Nº 14-0512) and signed informed consent was obtained from all participants. The study encompassed two visits. Visit 1 included screening for eligibility, clinical evaluation, and spirometry. Visit 2 included other resting pulmonary function tests (whole body plethysmography and lung diffusion capacity for carbon monoxide, DLCO), respiratory muscle evaluation, followed by a symptom-limited cycle incremental cardiopulmonary exercise test (CPET) with serial measurements of IC and continuous dynamic respiratory mechanics measurement.

Participants

Clinically stable, non-obese patients having a clinical diagnosis of CHF and left ventricular ejection fraction (LVEF) < 45% measured by echodopplercardiography within the previous 6 months of inclusion were recruited from a specialized outpatient clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from May 2015 to October 2016. All patients were treated with medication determined by assistant cardiologist and based on international guidelines at the time of the study. Myocardial infarction within 3 months, uncontrolled angina pectoris or cardiac arrhythmias, electrocardiographic changes consistent with exercise-induced ischemia, any other disease that could compromise exercise performance and spirometric evidence of airflow obstruction (forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) / forced vital capacity (FVC) < 0.70) were among the exclusion criteria.

Dyspnea of daily life and functional capacity evaluation

Dyspnea was evaluated through the modified Medical Research Council (MRC) scale, a five-point scale that considers certain activities that provoke breathlessness²⁰. Patients had to grade their self-perceived dyspnea by using pre-defined statements: (0) “I only get breathless with strenuous exercise”; (1) “I get short of breath when hurrying on the level or up a slight hill”; (2) “I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness or have to stop for breath when walking at my own pace on the level”; (3) “I stop for breath after walking 100 meters or after a few minutes on the level”; and (4) “I am too breathless to leave the house or breathless when dressing or undressing”.

Functional capacity was evaluated by the NYHA scale, a four-level classification based on a patient’s symptoms to perform graded physical activities as follows: (I) No limitation of physical activity: ordinary physical activity does not cause symptoms of CHF; (II) Slight limitation of physical activity: comfortable at rest, but ordinary physical activity results in symptoms of CHF; (III) Marked limitation of physical activity: comfortable at rest, but less than ordinary activity causes symptoms of CHF; (IV) Unable to carry on any physical activity without symptoms of CHF, or symptoms of CHF at rest²¹.

Procedures

Pulmonary function tests

Spirometry, body plethysmography, and DLCO were performed in a computerized system (CPF™; Eric Jaeger, GmbH, Würzburg, Germany) according to international standards²²⁻²⁴. Maximal inspiratory (MIP) and expiratory mouth pressure (MEP) were obtained using a pressure transducer (MVD-500 V.1.1 Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil) at rest and post exercise²⁵.

Cardiopulmonary exercise testing

CPET were performed on an electronically braked cycle ergometer (Corival®, Lode, Groningen, the Netherlands) to the limited of tolerance using a ramp incremental protocol of 5-10 Watts/minute. Metabolic, ventilatory and cardiocirculatory parameters were continuously monitored with a computer-based exercise system (Vmax29C®, CareFusion, Yorba Linda, USA). Standard metabolic and ventilatory parameters were

measured breath-by-breath at baseline and throughout the exercise. They were averaged as the last 20s at rest, at each work-rate and at peak exercise. Pulse oximetry (Nellcore® NPB-195, Nellcor Puritan Bennett Inc., Pleasanton, USA) and twelve-lead ECG tracings (CardioSoft®, GE Healthcare, UK) were monitored continuously. IC maneuvers and 10-point Borg dyspnea scale were measured at rest, every second minute during exercise, and at peak exercise²⁶. Esophageal (Pes) and gastric pressure (Pga) were continuously monitored (see below).

Respiratory mechanical measurements

Pes and Pga were obtained using thin-walled balloon catheters (Ackrad Laboratories Inc, USA) coupled to differential pressure transducers. Transdiaphragmatic pressure (Pdi) was calculated as the difference between Pes and Pga²⁵. Esophageal and gastric catheters were inserted through the nose, after local anesthesia of the nasal mucosa and pharynx, and positioned in the lower one-third of the esophagus and in the middle-third of the stomach, respectively. The validity of the esophageal balloon technique as a measure of pleural pressure was verified by occluding the airways at end-expiration and measuring the ratio of changes in esophageal and mouth pressure during the ensuing spontaneous occluded inspiratory efforts²⁷. Pes and Pga were digitized at 100 Hz using a 10 bits analog-to-digital converter and displayed in real time on a computer screen with a software in-house developed and used in previous study from our lab²⁸. Inspiratory muscle activity was evaluated during tidal volume (Pes, V_T and Pdi, V_T) and IC maneuvers (Pes, IC and Pdi, IC). Maximal Pes and Pdi were measured with Sniff and MIP maneuvers²⁵ at rest and immediately post exercise. Dynamic compliance of the respiratory system (C_{Ldyn}) was calculated as the change of V_T divided by change in Pes²⁹.

Statistical analyses

Continuous data are presented as mean \pm SE, while categorical data as number (%). The participants were classified into two groups according to the presence (Group 1) or absence (Group 2) of IC reduction (>150mL) during exercise. Between-group baseline comparisons were done with Student t or Chi-Square tests. CPET and respiratory mechanic parameters were analyzed within and between groups at rest and at common standardized work-rates (10, 20, 30, 40W and peak) using a

generalized estimated equation model with Bonferroni adjustments for multiple comparisons. The SPSS statistical package (v.22.0.0.1, Chicago, USA) was used for the statistical analyses. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Sixteen patients were studied, of them four (25%) presented IC reduction (-0.18 ± 0.01 vs 0.28 ± 0.05 ; $p < 0.05$) during exercise (Group 1). There was no significant difference between groups regarding demographic, anthropometric and resting pulmonary function parameters, except for a lower functional residual capacity (FRC) in Group 1 and a lower MIP in Group 2 (Table 1). In general, all participants had a relatively good functional capacity (the majority were NYHA class I and mMRC 0) with an LVEF around 30% (Table 1).

Participants had a mean reduced peak aerobic capacity, stopping exercise mainly due to leg discomfort, with Group 2 presenting lower peak \dot{V}_{O_2} compared to Group 1 (Table 2). Exercise tests were stopped owing to severe leg discomfort/fatigue ($n = 10$) or a combination of leg discomfort/fatigue and dyspnea ($n = 6$).

Surprisingly, Group 1 showed similar breathing pattern and symptoms perception (Figure 1; Table 2) during exercise even presenting a significant IC reduction. Despite Group 1 tended to show higher absolute values of Pga and Pdi during IC maneuvers along exercise (Figure 2 - Panels A and B), when these variables were expressed relative to the maximal inspiratory pressure capacity (MIP and Sniff) these differences disappeared (Table 3). Nonetheless, Group 1 showed significant reduction in Pga,IC and Pdi,IC (measuring diaphragm activity) during exercise compared to Group 2 (Figure 2 - Panels A and B), which seems to be completely compensated by recruitment of accessory muscles of inspiration, once Pes,IC remained stable (Figure 2 - Panel C). Moreover, maximal inspiratory pressure evaluations before and immediately after exercise were not significantly different in both groups (Table 4). Interestingly, once overall inspiratory strength was not impaired by exercise, including during IC maneuvers, operational lung volumes can be calculated and we observe that inspiratory reserve volume (IRV) was significantly lower in Group 1 only at peak exercise (Figure 2 - Panel D). At last, C_{Ldyn} was no different between groups from rest to peak exercise (Table 3).

Discussion

The main findings of the present study are as follows: 1) stable CHF patients presenting dynamic IC reduction during exercise had preserved global inspiratory muscle function regardless of an apparent reduction in diaphragmatic strength; 2) therefore, IC reduction during exercise seems to represent dynamic hyperinflation in these patients; 3) nevertheless, there was no resting lung function parameter suggestive of airflow obstruction or increased airways resistance to differentiate patients who will present or not IC reduction; 4) finally, despite serial IC measurements seem actually reflect operational lung volumes, dyspnea sensation during exercise were similar between groups probably because critical constraint to V_T expansion ($IRV < 1$ L, resulting in an inflexion point increase in dyspnea sensation) occurred only at peak exercise when leg discomfort primarily leads patients to interrupt exercise.

In the last 2 decades, great advances in the field of exercise and respiratory physiology have been done showing the value of serial IC measurements during exercise to track operational lung volumes and explain activity-related dyspnea and exercise intolerance in patients with chronic lung disease. Measurement of IC provides important information about the position of V_T relative to total lung capacity (TLC) and the upper less compliant portion of the respiratory system's pressure–volume relationship. Therefore, IC represents the operating limits for V_T expansion and influences breathing pattern and peak ventilatory capacity during exercise³⁰.

It is well established in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) that critical dynamic mechanical constraints are indicated by premature encroachment of end-inspiratory lung volume (EILV) on TLC, i.e. the attainment of a critically reduced IRV ^{30,31}. When V_T during exercise reaches approximately 75% of the prevailing IC (or IRV reaches 5–10% of the TLC or < 0.5 -1L), there is a plateau in the V_T / \dot{V}_E relation, which marks the onset of a rising disparity between increasing central neural drive and the mechanical constrain of the respiratory system, where dyspnea rises steeply to intolerable levels³². Accordingly, strategies to deflate patients with COPD are associated with substantial improvement in dyspnea and exercise tolerance¹⁰.

Interestingly, it seems that, regardless of the underlying pathophysiology, dyspnea during exercise fundamentally reflects an imbalance between the increased demand to breathe and the ability to meet that demand^{33,34}. It is, therefore, attractive to investigate abnormalities such as lung hyperinflation and attendant mechanical

constraints in other disorders associated with impaired exercise capacity and dyspnea to unveil contributing mechanisms and possible target treatments. This is especially true for cardiocirculatory diseases where IC decrements during exercise were repeatedly described, including CHF^{3,4,9,35} and PAH^{5,6,36-38}. However, any change in IC will reflect the inverse change in end expiratory lung volume (EELV; i.e., lung hyperinflation) only if TLC remains constant. The reliability of IC measurements during incremental cycle exercise by comparing esophageal pressure at peak inspired plateau volume during serial IC efforts was previously demonstrated in individuals with COPD³⁹ and PAH⁶. These authors demonstrated consistent peak esophageal pressures throughout exercise despite changes in IC, allowing to conclude that TLC did not change and that the IC was reliable for assessing changes in EELV during exercise. Our study was the first to report similar findings in patients with CHF. It additionally showed that diaphragm fatigued during exercise (significant decrement in Pdi), which was counterbalanced by accessory inspiratory muscles to achieve the required global inspiratory pressure (Pes) to perform the IC maneuvers. Despite IC reduction, therefore, truly indicates higher operational lung volumes along exercise it was not translated in higher dyspnea sensation, as in COPD³² and PAH^{5,6}, because critical constraint to V_T expansion ($IRV < 1L$)⁴⁰ and associated inflection rise in dyspnea were probably “prevented” by leg discomfort interruption of exercise. In fact, none of our participants stopped exercise mainly due to dyspnea.

Decreased lung compliance due to increased lung stiffness is a predictable effect of CHF on lung function^{4,41,42} which is related to exercise breathing pattern⁴. Interestingly, increased airflow limitation with consequent obstructive ventilatory defect has also been described⁴. Other studies have also shown that patients with CHF experience expiratory flow limitation (EFL) only with increasing exercise^{43,44}. Airway narrowing could be explained by greater cholinergic bronchial tone, peri-bronchiolar compression due to “subclinical” congestion and/or airway hyper-responsiveness^{45,46}. Furthermore, breathing at lower lung volumes (near their residual volumes) with the risk of closure of dependent small airways during tidal breathing⁴⁷, can further reduce expiratory flow reserve, favoring tidal EFL. This could represent one explanation that leads some CHF patients to cycle their V_T on higher lung volumes during exercise (i.e. dynamic lung hyperinflation) even at expenses of increased elastic work of breathing. Nonetheless, it was recently described that these patients developed dynamic

hyperinflation during exercise even in the absence of tidal EFL evaluated by negative expiratory pressure technique³⁵. Accordingly, our patients with reducing IC during exercise had no difference compared to the other group in key resting lung function parameters related to airflow obstruction and resistance (FEV₁/FVC; FEV₁/slow vital capacity; forced expiratory flow at 25–75% of FVC (FEF_{25-75%}); FEF_{25-75%}/FVC; total or specific airway resistance). Therefore, the precise mechanism that leads some patients to decrease their IC and breath at higher lung volumes during exercise remains unknown and deserves further investigation.

Despite impairment in respiratory muscle strength¹²⁻¹⁵ and endurance⁴⁸ be well described in patients with CHF, representing a potential cause to justify a reduction in IC during exercise, no global inspiratory muscle weakness or exercise-induced fatigue was observed in the present study. In our understanding, the small sample size does not reduce the importance of inspiratory muscle function being preserved independent of changes in dynamic IC during exercise. A previous study⁶ performed similar analyzes in a population with pulmonary hypertension with an even smaller sample.

Furthermore, Group 1 showed an even greater inspiratory strength at rest. Of note, we observed a reduction in diaphragmatic strength during IC maneuvers in these patients. We speculate that ventilating in higher lung volumes, with consequent higher elastic work, leads the predisposed fatigable diaphragm⁴⁹ to reduce its force generating capacity, which seems to be compensated by the accessory muscle of inspiration. In fact, it was previously shown that patients with CHF showed a dramatic increase in diaphragmatic work during exercise (despite the absence of diaphragmatic muscle fatigue) associated with significant accessory respiration muscle deoxygenation (evaluated by near-infrared spectroscopy) compared to healthy controls¹⁷. We must acknowledge that our study involved only a few minutes of high-intensity exercise and we do not know if this compensation would be maintained during longer exercise duration.

Unfortunately, the majority of previous works reporting an IC reduction during exercise in CHF did not describe the frequency of this phenomenon^{3,4,9}. Compared to the unique previous study³⁵ that reported this information, we found a lower rate (25% vs 40%). It seems that well-optimized treatment (according to current evidence-based guidelines) leading to better functional class (13/16=81% of our sample were NYHA class I) may reduce the prevalence of exercise-induced DH and divert the main reason

to stop exercise to leg discomfort. Accordingly, in an older study³ including fewer patients receiving specific CHF treatment and with worse functional capacity (NYHA class II-IV), they stopped exercise reporting dyspnea among the main symptoms (10/12=83%) and presented a higher mean IC reduction after maximal exercise (0.45L). In addition, it seems that current evidence-based treatments can readjust lung vessel tone and permeability^{50,51} with potential benefits on EFL increments during exercise^{43,44}. Finally, we did not evaluate the daily physical activity of our participants, which may influence ventilatory stimulus and DH during exercise⁵². Nevertheless, this does not seem to influence our results since Group 1 presented higher aerobic capacity (higher peak $\dot{V}O_2$) and ventilatory efficiency (lower peak \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}).

In conclusion, decrements of IC during exercise in some patients with CHF was accompanied by a dynamic impairment of diaphragm strength that was fully compensated by recruitment of accessory inspiratory muscles. Therefore, reduction in IC during exercise is indicative of dynamic hyperinflation, which was not translated, however, in a higher dyspnea sensation probably because these patients stopped exercise due to leg discomfort before reaching critical ventilatory constraints to V_T expansion.

References

1. Wilson JR, Mancini DM. Factors contributing to the exercise limitation of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):93A-98A.
2. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation.* 1995;92(1):47-53.
3. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Raj S, Abdollah H, Webb KA. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1804-1811.
4. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, Rodarte JR, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol.* (1985). 2002;92(4):1409-1416.
5. Laveneziana P, Garcia G, Joureau B, et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2013;41(3):578-587.

6. Laveneziana P, Humbert M, Godinas L, et al. Inspiratory muscle function, dynamic hyperinflation and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1495-1498.
7. Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation*. 1997;96(7):2221-2227.
8. Laveneziana P, O'Donnell DE, Ofir D, et al. Effect of biventricular pacing on ventilatory and perceptual responses to exercise in patients with stable chronic heart failure. *J Appl Physiol*. (1985). 2009;106(5):1574-1583.
9. Papazachou O, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, et al. Pulmonary function at peak exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2007;118(1):28-35.
10. Langer D, Ciavaglia CE, Neder JA, Webb KA, O'Donnell DE. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(6):731-749.
11. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(6):H2465-2472.
12. Hammond MD, Bauer KA, Sharp JT, Rocha RD. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest*. 1990;98(5):1091-1094.
13. Ambrosino N, Opasich C, Crotti P, Cobelli F, Tavazzi L, Rampulla C. Breathing pattern, ventilatory drive and respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J*. 1994;7(1):17-22.
14. Evans SA, Watson L, Hawkins M, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Respiratory muscle strength in chronic heart failure. *Thorax*. 1995;50(6):625-628.
15. Hughes PD, Polkey MI, Harrus ML, Coats AJ, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):529-534.
16. McParland C, Krishnan B, Wang Y, Gallagher CG. Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(2):467-472.
17. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992;86(3):909-918.
18. Kasahara Y, Izawa KP, Watanabe S, Osada N, Omiya K. The Relation of Respiratory Muscle Strength to Disease Severity and Abnormal Ventilation During Exercise in Chronic Heart Failure Patients. *Res Cardiovasc Med*. 2015;4(4):e28944.

19. Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, Nakamura H, Hashimoto Y, Yokoyama M. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure. *Chest*. 1994;105(2):355-359.
20. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586.
21. Dolgin M, Association NYH, Fox AC, Gorlin R, Levin RI. Criteria Committee. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. In. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994.
22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338.
23. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-522.
24. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-735.
25. Society ATSER. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
26. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-777.
27. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(5):788-791.
28. Balzan FM, da Silva RC, da Silva DP, et al. Effects of diaphragmatic contraction on lower limb venous return and central hemodynamic parameters contrasting healthy subjects versus heart failure patients at rest and during exercise. *Physiol Rep*. 2014;2(12).
29. Tobin MJ. Monitoring respiratory mechanics in spontaneously breathing patients. In: *Principles and Practice of Intensive Care Monitoring*. New York: McGraw-Hill; 1997:617-654.

30. Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulm Med.* 2013;2013:956081.
31. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest.* 2012;141(3):753-762.
32. Laveneziana P, Webb KA, Ora J, Wadell K, O'Donnell DE. Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1367-1373.
33. Scano G, Innocenti-Bruni G, Stendardi L. Do obstructive and restrictive lung diseases share common underlying mechanisms of breathlessness? *Respir Med.* 2010;104(7):925-933.
34. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):299-309.
35. Chiari S, Torregiani C, Boni E, Bassini S, Vizzardì E, Tantucci C. Dynamic pulmonary hyperinflation occurs without expiratory flow limitation in chronic heart failure during exercise. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(1):34-41.
36. Richter MJ, Voswinckel R, Tiede H, et al. Dynamic hyperinflation during exercise in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2012;106(2):308-313.
37. Richter MJ, Voswinkel R, Tiede H, et al. Dynamic hyperinflation in pulmonary arterial hypertension: "hyperinflator" and "non-hyperinflator". *Pneumologie.* 2013;67(5):280-287.
38. Richter MJ, Tiede H, Morty RE, et al. The prognostic significance of inspiratory capacity in pulmonary arterial hypertension. *Respiration.* 2014;88(1):24-30.
39. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):55-59.
40. Casaburi R, Rennard SI. Exercise limitation in chronic obstructive pulmonary disease. The O'Donnell threshold. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(8):873-875.

41. Hosenpud JD, Stibolt TA, Atwal K, Shelley D. Abnormal pulmonary function specifically related to congestive heart failure: comparison of patients before and after cardiac transplantation. *Am J Med.* 1990;88(5):493-496.
42. Lizak MK, Zakliczyński M, Jarosz A, Zembala M. The influence of chronic heart failure on pulmonary function tests in patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3194-3197.
43. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, et al. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2000;117(2):321-332.
44. Schroeder CA, Balfe DL, Khan SS, Mohsenifar Z. Airflow limitation and breathing strategy in congestive heart failure patients during exercise. *Respiration.* 2003;70(2):137-142.
45. Ries AL, Gregoratos G, Friedman PJ, Clausen JL. Pulmonary function tests in the detection of left heart failure: correlation with pulmonary artery wedge pressure. *Respiration.* 1986;49(4):241-250.
46. Cabanes LR, Weber SN, Matran R, et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med.* 1989;320(20):1317-1322.
47. Torchio R, Gulotta C, Greco-Lucchina P, et al. Closing capacity and gas exchange in chronic heart failure. *Chest.* 2006;129(5):1330-1336.
48. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(4):972-981.
49. Supinski G, DiMarco A, Dibner-Dunlap M. Alterations in diaphragm strength and fatigability in congestive heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 1994;76(6):2707-2713.
50. Guazzi M, Marenzi G, Alimento M, Contini M, Agostoni P. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with enalapril in chronic heart failure and counteracting effect of aspirin. *Circulation.* 1997;95(7):1930-1936.
51. Agostoni P, Magini A, Andreini D, et al. Spironolactone improves lung diffusion in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26(2):159-164.
52. Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest.* 2005;128(4):2025-2034.

Figure legends

Figure 1. Breathing pattern and symptoms perception in patients with (●) and without (○) inspiratory capacity (IC) reduction during exercise.

Definition of abbreviations: \dot{V}_E : ventilation; V_T : tidal volume; F_b : breathing frequency.

* $P < 0.05$ between rest and peak

Figure 2. Esophageal (P_{es}), gastric (P_{ga}) and transdiaphragmatic (P_{di}) pressure recorded during inspiratory capacity (IC) maneuvers in patients with (●) and without (○) IC reduction during exercise.

* $P < 0.05$ compared to rest

† $P < 0.05$ between groups at same moment

Table 1. Baseline characteristics of studied patients.

Variable	Group 1 (n=4)	Group 2 (n=12)
Age, yrs	62 ± 12	58 ± 8
Male:Female, n	3:1	8:4
Height, cm	168 ± 20	164 ± 8
BMI, kg/m²	26.7 ± 2.8	25.3 ± 3.6
Smoker: current/former/never	0/1/3	2/6/4
Smoking burden, pack-yrs	44	55 ± 33
Modified MRC dyspnea scale, 0-4	0 (0-2)	1 (0-2)
NYHA functional classification, n (%)		
I	4 (100)	9 (75)
II	-	3 (25)
Chronic heart failure etiology, n (%)		
Idiopathic cardiomyopathy	2 (50)	7 (59)
Ischaemic cardiomyopathy	1 (25)	3 (25)
Alcoholic cardiomyopathy	1 (25)	-
Hypertensive cardiomyopathy	-	1 (8)
Endomyocardial fibrosis	-	1 (8)
Medication, n (%)		
Beta-blockers	3 (75)	12 (100)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	1 (25)	9 (75)
Angiotensin II receptor antagonist	2 (50)	2 (16)
Aldosterone receptor antagonist	3 (75)	6 (50)
Diuretics	3 (75)	7 (59)
Pulmonary Function		
FEV ₁ , L (% pred)	2.40 ± 0.65 (81 ± 25)	2.55 ± 0.80 (82 ± 18)
FVC, L (% pred)	2.93 ± 0.69 (77 ± 22)	3.13 ± 0.95 (79.8 ± 15.0)
FEV ₁ /FVC, (%)	82 ± 4	82 ± 8
FEV ₁ /SVC, (%)	82 ± 4	81 ± 9
FEF _{25-75%} , L.s	2.57 ± 0.98 (86 ± 39)	2.54 ± 1.01 (83 ± 41)
FEF _{25-75%} /FVC, (%)	87 ± 17	84 ± 31
TLC, L	4.97 ± 1.38 (85 ± 14)	5.54 ± 1.21 (97 ± 15)
SVC, L	2.93 ± 0.69	3.17 ± 0.94
IC, L	2.39 ± 0.59 (81 ± 26)	2.28 ± 0.77 (79 ± 15)
FRC, L	2.49 ± 0.70 (72 ± 9)	3.05 ± 0.64 (97 ± 17) *
RV, L	1.93 ± 0.70 (97 ± 8)	2.48 ± 0.60 (139 ± 40)
RV/TLC, (% pred)	38 ± 4 (112 ± 24)	46 ± 10 (135 ± 26)
Raw, kPa/L/s	1.25 ± 0.35 (112 ± 31)	1.23 ± 0.44 (113 ± 40)
sRaw, kPa/L/s/L	1.13 ± 0.37 (101 ± 31)	1.11 ± 0.47 (102 ± 43)
Gaw, L/s/kPa	0.85 ± 0.21 (95 ± 26)	0.89 ± 0.26 (98 ± 31)
D _L CO, (mmol/min/kPa)	4.84 ± 1.34 (58 ± 10)	5.82 ± 1.37 (69 ± 10)
D _L CO/VA (mmol/min/kPa/L)	1.14 ± 0.09 (80 ± 7)	1.19 ± 0.27 (81 ± 16)
Pes Sniff, cmH ₂ O	-78 ± 20	-63 ± 17
MIP, cmH ₂ O	-101 ± 25	-67 ± 24*
MEP, cmH ₂ O	88 ± 27	92 ± 27

Pga Cough, cmH ₂ O	186 ± 49	164 ± 45
MVV, L/min	87.8 ± 26.7	91.8 ± 27.1
Echocardiogram		
LVEF, %	30 ± 5	30 ± 4
LV end-diastolic volume, mL	192.4 ± 28.9	212.7 ± 47.7
LV end-diastolic diameter, cm	6.2 ± 0.4	6.4 ± 0.6
LV mass, g	270.0 ± 48.6	277.1 ± 64.2
PSAP, mmHg	35.0 ^β	32.4 ± 8.4
RV diameter, cm	2.0 ± 0.6	2.3 ± 0.4

Values are means ± SD or number (%)

* p < 0.05

^β Data related to one subject.

Abbreviations: BMI= body mass index; MRC = medical research council; NYHA = New York Heart Association; % pred = percentage of predicted values; FEV₁ = forced expired volume in 1 s; FVC = forced vital capacity; SVC = slow vital capacity; FEF_{25-75%} = forced expiratory flow at 25–75% of forced vital capacity; TLC = total lung capacity; IC= inspiratory capacity; FRC= functional residual capacity; RV = residual volume; Raw=airway resistance; sRaw = specific airway resistance; Gaw = airway conductance; D_LCO= diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; D_LCO/VA= D_LCO corrected for alveolar volume; Pes Sniff = maximum inspiratory esophageal pressure during Sniff maneuver; MIP = maximal inspiratory mouth pressure; MEP = maximal expiratory mouth pressure; Pga Cough = maximum expiratory gastric pressure during cough maneuver; MVV=maximal voluntary ventilation; LVEF = left ventricular ejection fraction; LV = Left ventricle; PSAP = pulmonary systolic arterial pressure; RV = right ventricle.

Table 2. Metabolic, ventilatory and cardiocirculatory responses from rest to peak exercise.

Variable	Group 1 (n=4)			Group 2 (n=12)		
	Rest	Isowork	Peak	Rest	Isowork	Peak
Work rate, watts	---	20	71 ± 37	---	20	60 ± 22
\dot{V}_{O_2} , L/min	0.25 ± 0.02	0.67 ± 0.10	1.31 ± 0.22	0.27 ± 0.04	0.61 ± 0.07	0.97 ± 0.10
\dot{V}_{O_2} , % pred	15 ± 2	45 ± 11	77 ± 6	16 ± 2	38 ± 4	59 ± 4*
\dot{V}_{O_2} , mL/kg/min	3.3 ± 0.4	9.1 ± 1.2	17.4 ± 2.3	3.8 ± 0.4	9.0 ± 1.1	13.4 ± 1.0
\dot{V}_{CO_2} , mL/min	0.20 ± 0.02	0.55 ± 0.09	1.29 ± 0.22	0.24 ± 0.05	0.51 ± 0.04	1.06 ± 0.11
Heart rate, beats/min (% pred)	73 ± 1 (45 ± 1)	84 ± 5 (52 ± 4)	107 ± 4 (66 ± 2)	73 ± 5 (43 ± 3)	88 ± 7 (52 ± 4)	94 ± 10 (59 ± 6)
O ₂ pulse, mL/beat	3.3 ± 0.4	7.5 ± 1.0	11.5 ± 2.0	4.0 ± 0.7	7.3 ± 0.7	9.5 ± 1.2
$\Delta\dot{V}_{O_2}/\Delta W$	-	-	13.2 ± 2.4	-	-	8.4 ± 3.2*
\dot{V}_E , L/min	8.8 ± 0.4	18.5 ± 2.3	40.4 ± 5.6	10.0 ± 1.0	17.3 ± 1.5	35.3 ± 3.2
F _b , breaths/min	16 ± 2	24 ± 2	23 ± 7	18 ± 2	23 ± 2	31 ± 2
V _T , L	0.49 ± 0.42	0.82 ± 0.1	1.30 ± 0.28	0.66 ± 0.13	0.88 ± 0.08	1.17 ± 0.11
V _T /IC, %	21 ± 1	35 ± 3	57 ± 5	28 ± 3*	36 ± 4	48 ± 2
IC, L	2.39 ± 0.25	2.42 ± 0.30	2.20 ± 0.26	2.28 ± 0.21	2.50 ± 0.23	2.56 ± 0.23
Δ IC from rest, L	-	0.03 ± 0.05	-0.18 ± 0.01	-	0.22 ± 0.04*	0.28 ± 0.05*
IRV, L	1.90 ± 0.22	1.60 ± 0.26	0.90 ± 0.08	1.61 ± 0.15	1.68 ± 0.25	1.47 ± 0.21*
EELV, L	2.58 ± 0.38	2.55 ± 0.33	2.76 ± 0.38	3.26 ± 0.21	3.04 ± 0.22	3.02 ± 0.20
EILV, L	3.07 ± 0.42	3.37 ± 0.41	4.06 ± 0.59	3.93 ± 0.25	3.86 ± 0.26	4.11 ± 0.29
EILV/TLC, %	61 ± 2	68 ± 2	81 ± 3	71 ± 2*	70 ± 3	75 ± 3
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}	40.3 ± 4.1	34.0 ± 2.0	32.4 ± 1.1	48.7 ± 3.8	38.1 ± 2.9	36.9 ± 1.8*
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope	-	-	28.2 ± 3.9	-	-	31.5 ± 7.2
P _{ET} CO ₂ , mmHg	34.5 ± 1.1	38.6 ± 1.3	40.1 ± 2.2	37.1 ± 2.4	39.2 ± 2.3	37.9 ± 2.7
SpO ₂ , %	97.7 ± 0.3	98.7 ± 0.3	96.7 ± 1.1	98.4 ± 0.3	98.7 ± 0.2	96.2 ± 2.5
Dyspnea, Borg units	0 (-)	0.75 (0-5)	4.5 (1-8)	0 (0-1)	0.5 (0-5)	3.5 (0-9)
Leg discomfort, Borg units	0 (-)	0.25 (0-6)	6.5 (5-10)	0 (0-1)	2 (0-5)	7.5 (3-10)

Values are means ± SE or median (range).

* P < 0.05 between groups at the same moment.

Abbreviations: % pred = percentage of predicted values; O₂ = oxygen; \dot{V}_{O_2} = oxygen uptake; \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} = ventilatory equivalent for carbon dioxide; \dot{V}_{CO_2} = carbon dioxide production; P_{ET}CO₂ = partial pressure of end-tidal carbon dioxide; F_b = breathing frequency; \dot{V}_E = minute ventilation; V_T = tidal volume; IC = inspiratory capacity; Δ IC = change in IC from rest to peak exercise; IRV = inspiratory reserve volume; EELV = end-expiratory lung volume; EILV = end-inspiratory lung volume; SpO₂ = arterial O₂ saturation by pulse oximetry.

Table 3. Respiratory mechanics during incremental cardiopulmonary exercise testing.

Variable	Group 1 (n=4)			Group 2 (n=12)		
	Rest	Isowork	Peak	Rest	Isowork	Peak
C _L dyn, mL/cmH ₂ O	77.4 ± 20.5	62.7 ± 14.4	64.0 ± 15.7	92.7 ± 16.2	62.7 ± 12.0	51.9 ± 9.6
Inspiratory muscle activity						
Pes, V _T (cmH ₂ O)	-4.5 ± 1.0	-8.0 ± 1.8	-13.5 ± 0.8	-4.3 ± 0.5	-8.2 ± 1.7	-12.5 ± 1.3
Pes, V _T insp. rise (cmH ₂ O)	8.0 ± 1.3	14.8 ± 2.5	21.8 ± 1.1	8.1 ± 0.8	15.2 ± 1.7	20.7 ± 1.6
Pes, V _T (Pes, %Sniff)	6.2 ± 1.5	11.6 ± 3.3	18.1 ± 2.0	7.1 ± 0.9	14.0 ± 2.8	20.7 ± 2.2
Pes, V _T (Pes, %MIP)	5.4 ± 1.5	9.2 ± 2.2	15.4 ± 1.9	7.9 ± 1.3	16.5 ± 4.5	23.2 ± 4.0
Pga, V _T (cmH ₂ O)	18.1 ± 2.5	20.6 ± 5.8	22.6 ± 4.5	12.5 ± 1.4	13.6 ± 1.5	13.0 ± 1.9
Pga, V _T (Pga, %Sniff)	55.0 ± 9.0	57.5 ± 14.3	60.0 ± 9.4	60.0 ± 6.8	65.3 ± 9.5	65.3 ± 11.0
Pga, V _T (Pga, %MIP)	42.5 ± 8.9	50.0 ± 15.4	51.0 ± 10.4	52.0 ± 13.7	55.3 ± 15.4	51.8 ± 13.6
Pdi, V _T (cmH ₂ O)	22.6 ± 2.3	28.6 ± 7.3	38.6 ± 2.5	16.9 ± 1.4	22.4 ± 2.2	25.9 ± 2.1
Pdi, V _T inps. rise (cmH ₂ O)	10.5 ± 1.5	15.6 ± 4.3	22.8 ± 1.5 ^c	9.2 ± 1.2	12.0 ± 1.7	16.1 ± 1.5 ^{ac}
Pdi, V _T (Pdi, %Sniff)	20.0 ± 3.5	27.5 ± 7.4	32.5 ± 5.4	20.0 ± 1.8	29.1 ± 5.5	29.4 ± 4.7
Pdi, V _T (Pdi, %MIP)	17.5 ± 2.2	22.5 ± 6.5	27.5 ± 2.1	20.9 ± 4.2	32.4 ± 8.2	33.7 ± 7.5
Pes, IC (cmH ₂ O)	-25.8 ± 4.1	-25.5 ± 3.8	-28.3 ± 5.1	-20.0 ± 1.7	-23.1 ± 3.0	-26.5 ± 3.7
Pes, IC (Pes, %Sniff)	33.6 ± 5.5	33.2 ± 5.1	38.7 ± 8.2	33.1 ± 3.4	36.4 ± 3.8	42.1 ± 4.1
Pes, IC (Pes, %MIP)	29.7 ± 6.0	29.5 ± 5.7	36.2 ± 9.9	35.8 ± 5.3	43.7 ± 9.3	50.3 ± 11.0
Pga, IC (cmH ₂ O)	43.1 ± 13.3	32.5 ± 13.2 ^b	24.4 ± 11.7 ^{cd}	19.1 ± 3.0	21.5 ± 3.9	12.7 ± 2.5 ^{cd}
Pga, IC (Pga, %Sniff)	107.5 ± 21.0	75.0 ± 24.9 ^b	52.9 ± 26.0 ^{cd}	79.1 ± 14.7	100.1 ± 18.9	61.7 ± 16.1
Pga, IC (Pga, %MIP)	87.5 ± 26.8	65.0 ± 27.5 ^b	49.6 ± 26.1 ^{cd}	57.0 ± 13.7	64.8 ± 14.1	53.4 ± 18.9
Pdi, IC (cmH ₂ O)	68.9 ± 10.2	58.0 ± 9.5 ^b	52.6 ± 8.2 ^c	39.7 ± 2.8 ^a	43.8 ± 3.8	36.3 ± 4.3
Pdi, IC (Pdi, %Sniff)	60.0 ± 9.35	52.5 ± 8.2 ^b	49.5 ± 9.7 ^c	43.6 ± 3.7	50.1 ± 5.8	42.3 ± 6.6
Pdi, IC (Pdi, %MIP)	50.0 ± 6.1	42.5 ± 5.4 ^b	37.9 ± 7.9 ^c	44.6 ± 6.5	50.7 ± 9.4	44.7 ± 9.1

Values are means ± SE

Abbreviations: C_Ldyn = dynamic compliance; V_T = volume tidal; IC = inspiratory capacity; MIP = maximal inspiratory mouth pressure; Pes = esophageal pressure; Pes, V_T = peak tidal inspiratory Pes; Pes, V_T insp. rise = inspiratory rise of Pes during V_T; Pes, V_T/Sniff % = inspiratory effort index during V_T; Pes, V_T/MIP % = inspiratory effort index during V_T; Pes, IC = maximum inspiratory Pes during IC maneuver; Pes, IC/Sniff % = maximum inspiratory Pes during IC maneuver/maximum Pes during sniff maneuver; Pes, IC/MIP % = maximum inspiratory Pes during IC maneuver/maximum Pes during MIP maneuver; Pga = gastric pressure; Pga, V_T = peak tidal inspiratory Pga; Pga, V_T/Sniff % = peak tidal inspiratory Pga/ maximum Pga during sniff maneuver; Pga, V_T/MIP % = peak tidal inspiratory Pga/maximum Pga during MIP maneuver; Pga, IC = maximum Pga during IC maneuver; Pga, IC/Sniff % = maximum Pga during IC maneuver/maximum Pga during sniff maneuver; Pga, IC/MIP % = maximum Pga during IC maneuver/maximum Pga during MIP maneuver; Pdi = transdiaphragmatic pressure; Pdi, V_T = peak tidal inspiratory Pdi; Pdi, V_T insp. rise = inspiratory rise of Pdi during V_T; Pdi, V_T/Sniff % = inspiratory diaphragmatic effort during IC maneuver; Pdi, V_T/MIP % = inspiratory diaphragmatic effort during IC maneuver; Pdi, IC = maximum inspiratory Pdi during IC maneuver; Pdi, IC/Sniff % = maximum inspiratory Pdi during IC maneuver/maximum Pdi during sniff maneuver; Pdi, IC/MIP % = maximum inspiratory Pdi during IC maneuver/maximum Pdi during MIP maneuver.

^a P < 0.05 Between groups at the same moment.

^b P < 0.05 Between rest and isowork within-group.

^c P < 0.05 Between rest and peak within-group.

^d P < 0.05 Between isowork and peak within-group.

Table 4. Maximal inspiratory pressures at rest and immediately after exercise.

Variable	Group 1 (n=4)		Group 2 (n=12)	
	Rest	After exercise	Rest	After exercise
Pes,MIP (cmH₂O)	-90.5 ± 6.2	-90.0 ± 9.7	-64.5 ± 7.3	-62.3 ± 7.5
Pga,MIP (cmH₂O)	49.5 ± 8.4	39.2 ± 6.5	37.6 ± 11.8	28.1 ± 5.7
Pdi,MIP (cmH₂O)	140.0 ± 14.0	129.3 ± 15.1	102.1 ± 15.4	90.4 ± 11.4
Pes,Sniff (cmH₂O)	-77.9 ± 8.7	-79.6 ± 8.8	-63.3 ± 4.8	-66.3 ± 3.8
Pga,Sniff (cmH₂O)	38.4 ± 7.0	38.5 ± 5.5	29.0 ± 5.8	31.8 ± 5.1
Pdi,Sniff (cmH₂O)	116.3 ± 13.9	118.3 ± 14.2	92.3 ± 5.6	98.0 ± 6.0

Values are means ± SE

Abbreviations: MIP = maximal inspiratory mouth pressure; Pes = esophageal pressure; Pga = gastric pressure; Pdi = transdiaphragmatic pressure.

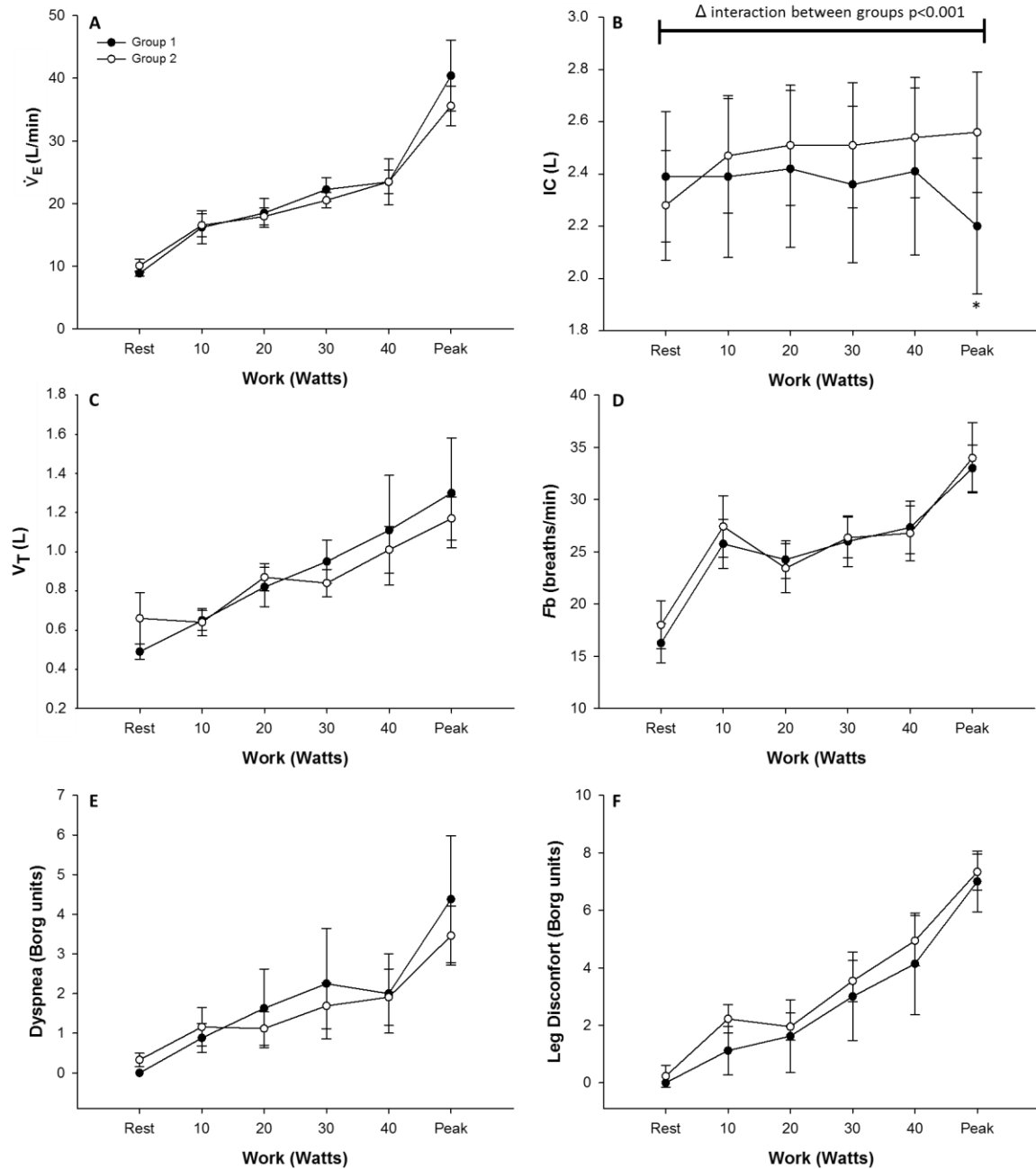


Figure 1. Breathing pattern and symptoms perception in patients with (●) and without (○) inspiratory capacity (IC) reduction during exercise.

Definition of abbreviations: \dot{V}_E : ventilation; V_T : tidal volume; Fb: breathing frequency.

* P < 0.05 between rest and peak

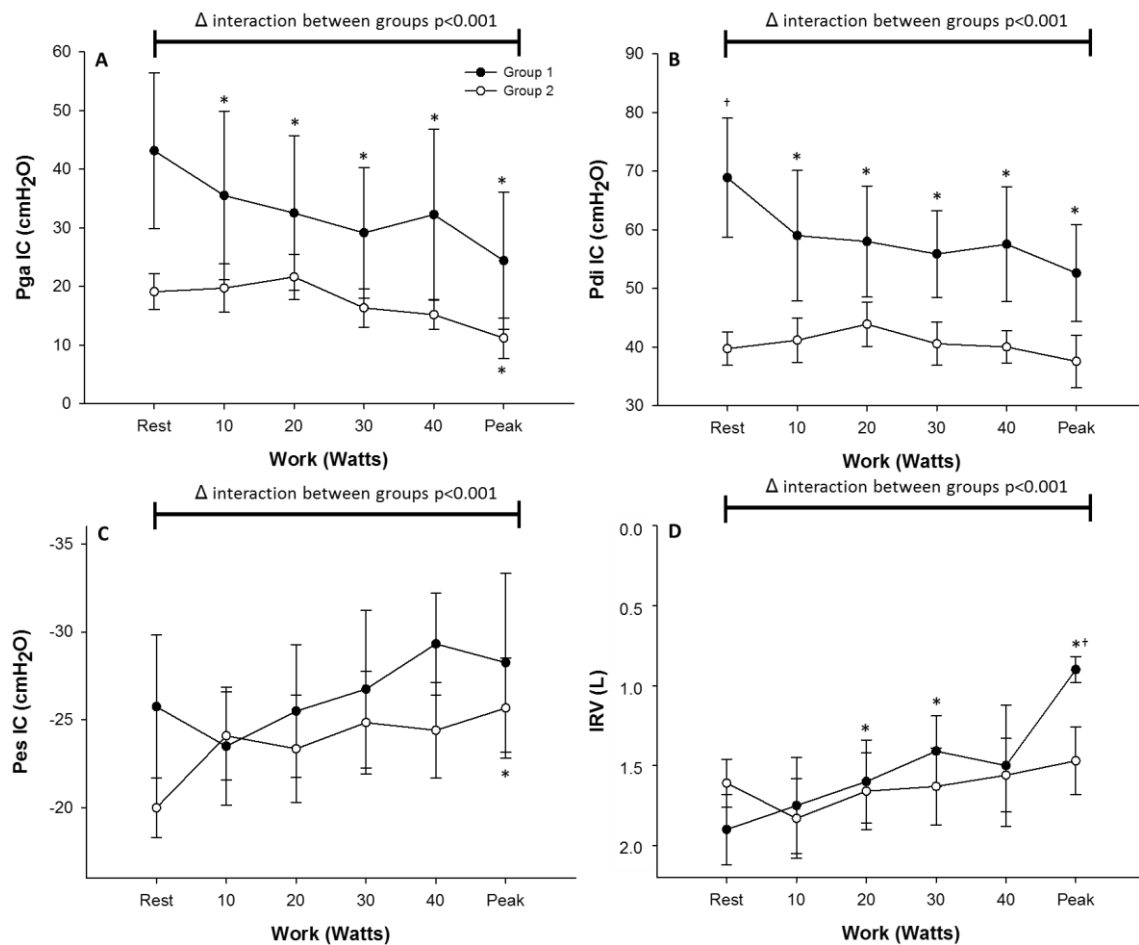


Figure 2. Esophageal (Pes), gastric (Pga) and transdiaphragmatic (Pdi) pressure recorded during inspiratory capacity (IC) maneuvers in patients with (●) and without (○) IC reduction during exercise.

* $P < 0.05$ compared to rest

† $P < 0.05$ between groups at same moment

7 CONCLUSÕES

- Não há relação entre queda da CI e redução da força muscular inspiratória global durante o exercício em pacientes com IC por disfunção sistólica. Isso indica que a redução da CI durante o exercício traduz uma verdadeira hiperinsuflação pulmonar dinâmica.
- A percepção de dispneia não foi maior em indivíduos com redução da CI, provavelmente devido ao fato de os pacientes atingirem limiares ventilatórios críticos à expansão do volume corrente somente no pico do exercício quando o mesmo foi interrompido principalmente por desconforto/fadiga dos membros inferiores.
- Não observamos diferença entre os indivíduos com e sem queda da CI durante o exercício em relação a parâmetros de obstrução ao fluxo aéreo ou resistência de vias aéreas nos testes de função pulmonar em repouso.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As causas da intolerância ao exercício na insuficiência cardíaca são multifatoriais e apenas parcialmente compreendidas. Embora nas últimas décadas os avanços na terapêutica tenham apresentado impacto positivo no que concerne à fatores prognósticos, a intolerância ao exercício permanece um importante limitante das atividades de vida diária. Determinar e compreender os mecanismos fisiopatológicos que regem a intolerância ao exercício é essencial para proposição de novas terapêuticas capazes de reduzir as repercussões sintomáticas e, assim, proporcionar aos pacientes maior qualidade de vida.

Demonstrar que a queda da CI observada durante o exercício em alguns pacientes com IC representa uma verdadeira HD abre caminho para futuras intervenções especulando melhorar possível limitação ao fluxo aéreo que possa ocorrer durante o exercício, como uso de broncodilatadores e fármacos reduzindo a congestão capilar peribrônquica. Por outro lado, indica que a já bem descrita disfunção muscular inspiratória da IC não parece ser o mecanismo responsável por essa queda. Entretanto, pudemos observar que a HD não pareceu influenciar negativamente a dispneia e tolerância ao exercício, visto que esses pacientes interromperam o esforço principalmente por desconforto/fadiga em membros inferiores. Levanta-se a hipótese que, após intervenções que melhorem a (dis)função dos músculos periféricos (como treinamento físico), deve-se ficar atento se a HD e a dispneia não se tornam os mecanismos preponderantes na limitação ao exercício e potenciais alvos de intervenção terapêutica

Por fim, considerando que o grau de disfunção dos músculos respiratórios aumenta com a severidade da IC, estudos que avaliem a relação da redução da CI e da força muscular respiratória durante o exercício em pacientes com pior classe funcional (*New York Heart Association* III e IV) e estabelecida fraqueza muscular inspiratória são necessários.

9 ANEXOS

9.1 Escala modificada de Borg

Escala de Borg Modificada	
0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

9.2 Índica de dispneia modificado do Medical Research Council

Grau	Sintomatologia
0	Eu só sinto falta de ar com exercícios intensos
1	Eu só sinto falta de ar quando apresso o passo ou quando subo ladeiras ou escadas
2	Eu preciso parar algumas vezes quando ando no plano no meu próprio ritmo ou caminho mais devagar que pessoas da minha idade
3	Paro para respirar ao caminhar próximo de 100 metros no plano ou depois de alguns minutos
4	Sinto falta de ar que não saio de casa ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho

10 APÊNDICES

10.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O senhor(a) está sendo convidado a participar voluntariamente da pesquisa intitulada **“INVESTIGAÇÃO DA HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR DINÂMICA DURANTE O EXERCÍCIO E SUA RELAÇÃO COM A FORÇA DOS MÚSCULOS INSPIRATÓRIOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA”**. A finalidade desse estudo é investigar possíveis mecanismos que podem contribuir para limitar a capacidade de realização de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), em especial avaliar a relação dos músculos da respiração e da redução da capacidade inspiratória na limitação ao exercício.

Os pacientes com IC apresentam qualidade de vida prejudicada por vários fatores de funcionamento do coração que produzem limitação ao exercício. A redução da força dos músculos respiratórios e as alterações na capacidade inspiratória podem ser determinantes dessa limitação. Para avaliar a relação entre a força dos músculos respiratórios e a capacidade de inspiração, faz-se necessário medi-las durante o repouso e o exercício.

Caso o(a) senhor(a) aceite participar, o tempo de sua participação no estudo será de 2 dias com uma semana de intervalo. Os procedimentos do estudo serão realizados no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2º andar).

Em um primeiro dia, o(a) senhor(a) realizará um breve exame físico com seu histórico médico anotado e realizará medidas iniciais como peso, altura e testes de função pulmonar em repouso. Os testes de função pulmonar irão avaliar possíveis alterações funcionais no seu sistema respiratório:

- Espirometria com broncodilatador: mede a sua capacidade de esvaziar os pulmões. Será solicitado ao(a) senhor(a) puxar o ar lentamente e soltar com força o ar do pulmão repetidas vezes com intervalos entre as repetições. Para excluir a presença alterações ventilatórias de origem obstrutiva o(a) senhor(a) receberá um

broncodilatador inalatório (salbutamol 400 µg) e repetirá as manobras descritas acima após 20 minutos da administração do medicamento.

- Difusão de monóxido de carbono: determina o grau de eficácia que o gás se transfere dos pulmões para o sangue. Será solicitado ao(a) senhor(a) uma única respiração sustentada por 10 segundos após a inalação de monóxido de carbono. Para assegurar um resultado correto o teste será realizado duas vezes.

Os exames citados acima não oferecem riscos significativos, no entanto o(a) senhor(a) pode sentir sensações de desconforto como dispneia e tontura.

Em um segundo dia, serão realizadas novas coletas da pesquisa. Para isso, será preciso que o(a) senhor(a) não faça ingestão de alimentos ou líquidos 3 horas antes da realização do protocolo de exercício:

- Teste de exercício cardiopulmonar: avalia sua capacidade de exercitar-se. O(a) senhor(a) será posicionado em uma bicicleta ergométrica e realizará um período de aquecimento sem carga, após ficará cada vez mais pesado pedalar a cada minuto até o limite máximo de sua tolerância. Durante o teste o senhor(a) poderá sentir cansaço, falta de ar, tontura, dor no peito, palpitação. Ao sentir um desses sintomas o teste poderá ser imediatamente interrompido. Durante o teste, o(a) senhor(a) será monitorizado por equipamento de eletrocardiograma e acompanhado por um médico para minimizar possíveis riscos.

- Pletismografia de corpo inteiro: permite calcular a quantidade de ar que está dentro do tórax. O(a) senhor(a) será posicionado dentro de uma cabine fechada com as paredes de vidro transparente onde vai respirar através de um bocal. Será solicitado a realização de várias manobras ventilatórias, de esforço variável permitindo calcular as variações dos seus volumes pulmonares. Esse teste possui riscos mínimos não havendo nenhuma descrição de qualquer problema relacionado ao uso desse procedimento, no entanto o senhor(a) poderá sentir sensação de claustrofobia (medo de ficar em lugares fechados). Esse teste será realizado antes e depois do teste de exercício.

- Força muscular respiratória e capacidade inspiratória: permite medir de forma precisa a pressão esofágica e gástrica que estimará a pressão produzida pelo(a) senhor(a) a cada inspiração e expiração. Para realização do exame, com o(a) senhor(a) em posição sentada, serão instalados dois cateteres, com balões de látex, até o esôfago e estômago. Os cateteres serão lubrificados com anestésico local

(lidocaína); em seguida, será escolhida a narina mais larga ou a que o senhor(a) preferir. Todo o processo será lento, com manobras muito delicadas e sem forçar qualquer obstáculo. Será solicitado ao(a) senhor(a) que respire normalmente e, ao sentir o cateter na garganta, inicie deglutições seguidas. Se o(a) senhor(a) demonstrar uma forte ansiedade ou começar a se tornar muito resistente à passagem do cateter, a introdução será interrompida. Após a colocação do cateter na posição desejada, será solicitado ao(a) senhor(a) encher o pulmão de forma rápida e intensa antes, durante e depois do teste de exercício com um tempo de descanso entre as repetições. Complicações mais sérias são muito raras ocorrendo em menos de 0,2% dos casos, incluindo diminuição na oxigenação sanguínea e alterações no ritmo de batimento do coração (bradicardia ou taquicardia) e na pressão arterial sistêmica (hipotensão ou hipertensão). Esses efeitos colaterais são constantemente monitorizados durante o exame com o uso de monitor de oxigenação sanguínea e de controle da frequência cardíaca e respiratória, com presença de equipe habilitada para o tratamento imediato de qualquer uma dessas complicações. Após o final do exercício, os cateteres serão retirados cuidadosamente e o(a) senhor(a) receberá um lanche para alimentação.

As informações dos exames serão gravadas para serem revisadas e analisadas pelos autores do estudo.

A participação nesse estudo fornecerá informações sobre sua capacidade de exercício bem como avaliará mecanismos que podem contribuir de forma importante para sua falta de ar durante o exercício ou durante a realização de suas atividades de vida diária. Na presença de alterações em qualquer um dos exames realizados, seu médico assistente será informado e os resultados dos exames serão disponibilizados para que o mesmo possa avaliar a necessidade de adoção de medidas terapêuticas.

A sua participação nesse projeto é totalmente voluntária. O senhor(a) não terá gastos com os exames e não receberá nenhum pagamento pela participação. Caso o(a) senhor(a) aceite participar, seus dados serão analisados de forma agrupada não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. O(a) senhor(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, o(a) Sr(a) tem direito a tratamento médico na instituição, bem

como às indenizações legalmente estabelecidas. Os pesquisadores comprometem-se em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Caso apresente alguma dúvida o Sr(a) pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis no Serviço de Pneumologia Dr. Danilo C. Berton (fone 51 3359-8241) ou entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo telefone 51 3359-7640 das 8 às 17hrs. O senhor poderá deixar de participar da pesquisa e retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. As informações obtidas durante a pesquisa não identificarão o(a) senhor(a), garantindo assim seu anonimato, e serão usadas para fins científicos.

O presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido encontra-se impresso em duas vias assinadas, sendo uma cópia fornecida ao(a) senhor(a) e outra ao pesquisador.

Nome do participante

Assinatura do participante

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Porto Alegre, ____ de _____ de 20____.

10.2 Instrumento de Coleta – Critérios de Elegibilidade e Visita 1

Protocolo Insuficiência Cardíaca – Ficha de Elegibilidade e Visita 1

Nome: _____ P: _____ Data: _____

Cidade: _____ Contato: _____

Inclusão		Exclusão	
Diagnóstico de insuficiência cardíaca		Insuficiência vascular periférica	
FEVE < 45%		Insuficiência valvar grave	
Ausência de DVO		Disfunção grave de VD	
Estabilidade clínica (3 meses)		Derrame pericárdico	
Aceite e TCLE		IAM < 3 meses	
		Angina/arritmia não controlada	

OBS.: _____

Ecocardiograma (___/___/___):

FEVE (%)	PSAP	Volume VE(D)	Volume VE(S)	Diâmetro VE (D)	Diâmetro VE(S)	Massa VE	Diâmetro VD

Peso (kg): _____ Altura (cm): _____ IMC (kg/cm²): _____

Condições de realização de TECP:

() Sim

() Não Motivo: _____

10.3 Instrumento de Coleta – Visita 2

Protocolo Insuficiência Cardíaca – Visita 2

Nome: _____ P: _____ Data: ___/___/___

Cidade: _____ Contato: _____

Jejum (4 horas): () Sim () Não

Peso (kg): _____ Altura (cm): _____ IMC (kg/cm²): _____

Classe funcional (NYHA): _____ Weber: _____ mMRC: _____

Exacerbação (12 meses): _____

PA mmHg	SpO ₂ %	FC bpm

Evolução: _____

PRÉ EXERCÍCIO – HORA: _____

Sniff (Pes)	Sniff (Pes)	Sniff (Pes)	Sniff (Pes)	PEMáx cmH ₂ O	PEMáx cmH ₂ O	PEMáx cmH ₂ O	PEMáx cmH ₂ O	PIMáx cmH ₂ O	PIMáx cmH ₂ O	PIMáx cmH ₂ O	PIMáx cmH ₂ O

PÓS – HORA: _____

Sniff (Pes)	Sniff (Pes)	Sniff (Pes)	Sniff (Pes)	PEMáx cmH ₂ O	PEMáx cmH ₂ O	PEMáx cmH ₂ O	PEMáx cmH ₂ O	PIMáx cmH ₂ O	PIMáx cmH ₂ O	PIMáx cmH ₂ O	PIMáx cmH ₂ O

VO₂ pico = _____ mL/min (_____ % do previsto) – _____ mL/kg.min

RER no pico do exercício = _____

VO₂ no limiar de lactato = _____ mL/min (_____ % do VO₂ máximo previsto)

VE / VVMe = _____ % no pico do exercício

Δ VE / Δ VCO₂ = _____

Intercepto = _____

FC máxima = _____ bpm (_____ % da FC máxima prevista)

PA máxima = _____ mmHg

Δ VO₂ / Δ W = _____

Intercepto = _____