

Segurança e Eficácia do Treinamento Aeróbio Combinado à Ventilação Não-Invasiva em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda

Safety and Efficacy of Aerobic Exercise Training Associated to Non-Invasive Ventilation in Patients with Acute Heart Failure

Mayron F. Oliveira,^{1,2} Rita C. Santos,¹ Suellen A. Artz,¹ Vanessa M. F. Mendez,¹ Denise M. L. Lobo,^{1,3} Edileide B. Correia,¹ Almir S. Ferraz,¹ Iracema I. K. Umeda,¹ Priscila A. Sperandio¹

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP; Universidade de Fortaleza (UNIFOR) - Centro de Ciências da Saúde,² Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (FAMETRO),³ Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

Fundamento: O exercício físico melhora a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) crônica. Entretanto, os efeitos do exercício na IC aguda são desconhecidos.

Objetivo: Investigar os efeitos do exercício físico isolado ou associado à ventilação não-invasiva (VNI) em comparação ao tratamento convencional em pacientes com IC durante internação.

Métodos: Vinte e nove pacientes (IC sistólica) foram randomizados em três grupos: Controle (tratamento clínico convencional); exercício com ventilação placebo (EX+Sham) e EX+VNI (VNI com 14 e 8 cmH₂O de pressão inspiratória e expiratória, respectivamente). O TC6M foi realizado no primeiro e no décimo dia de internação e o exercício realizado em cicloergômetro até o limite de tolerância (20 minutos ou menos) por oito dias consecutivos. Para todas as análises, foi considerado $p < 0,05$ estatisticamente significativo.

Resultados: Nenhum paciente dos grupos EX+Sham e EX+VNI apresentou complicações ou necessitou interromper o exercício. O grupo EX+VNI apresentou melhor desempenho no TC6M ($\Delta 120 \pm 72$ m) que os grupos EX+Sham ($\Delta 73 \pm 26$ m) e Controle ($\Delta 45 \pm 32$ m; $p < 0,05$). O tempo total de exercício foi maior (128 ± 10 vs. 92 ± 8 min; $p < 0,05$) e a dispnéia menor (3 ± 1 vs. 4 ± 1 ; $p < 0,05$) no EX+VNI em relação ao EX+Sham. O grupo EX+VNI apresentou menor tempo de internação (17 ± 10 dias) comparado ao EX+Sham (23 ± 8 dias) e Controle (39 ± 15 dias; $p < 0,05$). O tempo total de exercício nos grupos EX+Sham e EX+VNI correlacionou-se com o tempo de internação hospitalar ($r = -0,75$; $p = 0,01$).

Conclusão: O exercício físico foi seguro em pacientes com IC aguda, não houve complicações hospitalares e, quando associada à VNI, melhorou o desempenho no TC6M, dispnéia e o tempo de internação. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(5):467-475)

Palavras-chave: Exercício; Insuficiência Cardíaca Aguda; Ventilação Não Invasiva; Fisioterapia; Reabilitação.

Abstract

Background: Exercise training (ET) improves functional capacity in chronic heart failure (HF). However, ET effects in acute HF are unknown.

Objective: To investigate the effects of ET alone or combined with noninvasive ventilation (NIV) compared with standard medical treatment during hospitalization in acute HF patients.

Methods: Twenty-nine patients (systolic HF) were randomized into three groups: control (Control - only standard medical treatment); ET with placebo NIV (ET+Sham) and ET+NIV (NIV with 14 and 8 cmH₂O of inspiratory and expiratory pressure, respectively). The 6MWT was performed on day 1 and day 10 of hospitalization and the ET was performed on an unloaded cycle ergometer until patients' tolerance limit (20 min or less) for eight consecutive days. For all analyses, statistical significance was set at 5% ($p < 0.05$).

Results: None of the patients in either exercise groups had adverse events or required exercise interruption. The 6MWT distance was greater in ET+NIV ($\Delta 120 \pm 72$ m) than in ET+Sham ($\Delta 73 \pm 26$ m) and Control ($\Delta 45 \pm 32$ m; $p < 0.05$). Total exercise time was greater (128 ± 10 vs. 92 ± 8 min; $p < 0.05$) and dyspnea was lower (3 ± 1 vs. 4 ± 1 ; $p < 0.05$) in ET+NIV than ET+Sham. The ET+NIV group had a shorter hospital stay (17 ± 10 days) than ET+Sham (23 ± 8 days) and Control (39 ± 15 days) groups ($p < 0.05$). Total exercise time in ET+Sham and ET+NIV had significant correlation with length of hospital stay ($r = -0.75$; $p = 0.01$).

Conclusion: Exercise training in acute HF was safe, had no adverse events and, when combined with NIV, improved 6MWT and reduce dyspnea and length of stay. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(5):467-475)

Keywords: Exercise; Acute Heart Failure; Non-Invasive Ventilation; Physiotherapy; Rehabilitation.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Mayron Faria Oliveira •
Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500, Vila Mariana, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mayronfaria@hotmail.com
Artigo recebido em 25/07/2017, revisado em 27/09/2017, aceito em 11/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180039

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa caracterizada por função ventricular esquerda diminuída, miopatia esquelética e intolerância ao exercício.^{1,2} Estudos prévios mostraram evidências de que o exercício pode ser uma intervenção não farmacológica efetiva para pacientes com IC crônica.³⁻⁶ Contudo, períodos de IC aguda ou descompensada podem ocorrer, os quais representam a causa mais frequente de internações,⁷ com longos períodos de repouso, sarcopenia^{8,9} e, consequentemente, complicações durante a internação.

Pacientes com IC aguda apresentam piora na congestão pulmonar, dispneia, esforço respiratório aumentado, intolerância ao exercício,¹⁰ e frequentemente, ventilação alveolar diminuída, que resulta em desvio de sangue e hipoxemia.¹¹ Nesse contexto, a ventilação não-invasiva (VNI) tem sido amplamente utilizada em casos de IC aguda para reduzir dispneia e melhorar a oxigenação.^{12,13}

Além disso, pacientes com IC crônica apresentam uma redução progressiva na capacidade funcional e menor tolerância ao exercício em comparação a indivíduos saudáveis, tanto devido à doença cardíaca como a fatores periféricos (disfunção endotelial, inflamação, e ativação neuro-hormonal aumentada).^{14,15} Além disso, já foi demonstrado que o exercício combinado com VNI na IC crônica aumenta a tolerância ao exercício e reduz dispneia e fadiga nos membros inferiores.^{16,17}

Vários estudos demonstraram que o exercício precoce após a internação pode beneficiar pacientes críticos na unidade de tratamento intensivo^{18,19} e em pacientes com exacerbação da doença pulmonar obstrutiva.^{20,21} Esses estudos mostraram uma redução no tempo de internação hospitalar, e na taxa de reinternação, bem como melhora na qualidade de vida. Contudo, o exercício tem sido contraindicado aos pacientes com IC, porém não há estudos que avaliaram os efeitos da reabilitação cardíaca sobre a IC aguda ou descompensada. Nesse contexto, apesar das evidências amplamente documentadas a respeito dos benefícios do exercício físico^{5,22} e da VNI combinada com exercício¹⁶ em pacientes com IC crônica, a segurança e a efetividade do exercício aeróbico em pacientes com IC aguda ainda são desconhecidas.

Portanto, no presente estudo, nosso objetivo foi investigar em pacientes com IC aguda ou descompensada: (i) a segurança do exercício aeróbico realizado durante a internação hospitalar; (ii) a eficácia do exercício aeróbico associado à VNI durante a internação em pacientes com IC aguda.

Métodos

Trata-se de um estudo controlado, prospectivo e randomizado. Uma amostra de conveniência de 29 pacientes foi recrutada da enfermaria de miocardiopatias de um hospital de cardiologia. Esses pacientes apresentavam diagnóstico clínico estabelecido de IC aguda e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 30%, de acordo com o exame de ecocardiografia com Doppler. Todos os pacientes foram classificados em classe funcional IV segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA).

Foram excluídos do estudo pacientes com angina instável, arritmias complexas, marcapasso, terapia de ressincronização cardíaca ou dispositivo de assistência ventricular esquerda, infarto do miocárdio nos últimos 12 meses, saturação de oxihemoglobina por oximetria de pulso (SpO₂) de repouso inferior a 88% sem suplementação de oxigênio, ou edema agudo de pulmão com indicações clínicas para ventilação mecânica. Além disso, pacientes com indicação clínica para utilização de VNI além da proposta nesse protocolo foram excluídos.

Protocolo do estudo

Todos os indivíduos foram submetidos a uma avaliação clínica individualizada no dia 1 (D1) de internação pelo cardiologista e pelo fisioterapeuta envolvidos no estudo. Foram realizados testes de função pulmonar (espirometria), coleta de sangue para medida de peptídeo natriurético cerebral (NT-pró-BNP) e proteína C-reativa (PCR), teste de caminhada de seis minutos (TC6M), e medida da pressão inspiratória máxima (PI_{max}).

Todos os pacientes receberam tratamento médico padrão⁷ e, após testes clínicos e laboratoriais, foram randomizados em três grupos: exercício combinado com a VNI (EX+VNI), exercício com ventilação sham (EX+Sham) e Controle. Optamos por incluir um grupo com ventilação placebo (sham) para testar a hipótese de que somente o exercício EX+Sham ou o exercício combinado com VNI EX+VNI tiveram melhor desempenho que o tratamento convencional (grupo Controle) em pacientes com IC aguda.

O grupo EX+VNI realizou treinamento aeróbico combinado com VNI uma vez ao dia por 8 dias consecutivos, e o grupo EX+Sham realizou exercício aeróbico com ventilação placebo (sham) uma vez ao dia, também por 8 dias consecutivos. O grupo Controle recebeu somente tratamento clínico e não foi submetido a treinamento aeróbico.

No dia 10 (D10), todos os pacientes foram submetidos à mesma avaliação clínica que no D1. Após o protocolo, todos os pacientes continuaram a receber somente tratamento clínico, e foram acompanhados até a alta hospitalar ou transferência para a unidade de terapia intensiva.

Protocolo de exercício

Os grupos EX+VNI e EX+Sham realizaram exercício aeróbico em cicloergômetro sem carga para pacientes acamados (Cajumoro, Brasil) por 20 minutos ou menos, até o limite de tolerância. Os grupos de exercício foram cegos quanto à pressão aplicada na VNI ou sham. A SpO₂ (Nonin® Medical, USA) e a frequência cardíaca (FC) foram medidas continuamente com um monitor de frequência cardíaca (Polar® RS800, Finlândia). A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram medidas pelo método auscultatório (esfigmomanômetro UnilecTM, estetoscópio Littmann Quality, EUA) durante o protocolo de exercício, em repouso, a cada dois minutos, e ao final do exercício. Os pacientes foram solicitados a pontuar o grau de dispneia ao final do exercício pela escala categórica de Borg (0-10).²³

Ventilação não-invasiva com pressão positiva

A ventilação não-invasiva foi realizada por meio de máscara oronasal, utilizando-se ventilador com dois níveis de pressão (BiPAP Vision®, Respironics, EUA), em duas condições: ventilação com pressão positiva em dois níveis – pressão positiva inspiratória: 14 cmH₂O, e pressão positiva expiratória: 8 cmH₂O, sem oxigênio suplementar (FiO₂ 0,21) e ventilação placebo (sham) – pressão positiva inspiratória: 4 cmH₂O, e pressão positiva expiratória: 4 cmH₂O, sem oxigênio suplementar (FiO₂ 0,21).

Essas medidas de pressão foram escolhidas com base em evidências anteriores de que uma pressão positiva inspiratória entre 8 e 20 cmH₂O e uma pressão positiva expiratória final entre 4 e 10 cmH₂O estavam associadas com efeitos clínicos positivos em uma população com níveis similares de IC aguda.^{24,25} Os valores de pressão positiva inspiratória e de pressão positiva expiratória final na VNI sham estabelecidos (4 cmH₂O) corresponderam ao valor mínimo aplicável pelo aparelho BiPAP Vision®. Esses valores foram capazes de vencer a resistência imposta pelo circuito ventilatório (conforme instruções do fabricante) e de assegurar que os pacientes permanecessem sem conhecimento quanto à intervenção aplicada.

Teste de função pulmonar e pressão inspiratória máxima

Foram realizados testes de espirometria, com medida do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁), capacidade vital forçada (CVF), e VEF₁/CVF (espirômetro EasyOne® Plus Diagnostic, Suíça).

A PImax foi medida utilizando-se um manômetro digital (MVD-300® V.1.1 Microhard System; Globalmed, Brasil). Os pacientes foram instruídos a realizar uma inspiração máxima a partir do volume residual. Cada paciente executou cinco esforços de inspiração máxima, com valores próximos entre si (< 10%), sendo considerada para o estudo a medida de maior valor. Todos os valores obtidos foram adequados para os valores de referência para população brasileira.²⁶

Teste de caminhada de seis minutos (TC6M)

O TC6M foi realizado em um corredor plano de 30 m de comprimento, de acordo com a *American Thoracic Society*.²⁷ Foram medidas pressão arterial, FC e SpO₂, e aplicada a escala de dispneia de Borg modificada. Todas as medidas foram realizadas antes e imediatamente após os testes, e após dois minutos de recuperação. A FC e a SpO₂ foram monitoradas durante todo o teste (oxímetro portátil Nonin™, EUA).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS (versão 20.0, SPSS Inc. EUA). Os dados foram expressos em média ± desvio padrão ou em mediana e intervalo interquartil, conforme apropriado. Dados categóricos foram expressos em valores absolutos e porcentagem (n e %). A normalidade da distribuição dos dados foi testada pelo teste Shapiro-Wilk. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar diferenças entre

os dados categóricos, e o teste ANOVA com medidas repetidas com correção de Bonferroni foi usado para comparações múltiplas. A correlação de Pearson foi usada para correlações paramétricas. Para todas as análises, a significância estatística foi estabelecida em 5% (p < 0,05).

Resultados

Medidas basais

Vinte e nove pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão foram incluídos no estudo e randomizados em três grupos – Controle (n = 9, idade 58 ± 7 anos), EX+Sham (n = 9, 57 ± 5 anos) e EX+VNI (n = 11, 56 ± 8 anos). Todos os pacientes apresentaram diagnóstico de IC aguda. Não houve diferenças entre as variáveis antropométricas ou demográficas, etiologia da IC, FEVE, principais comorbidades, medicamentos, níveis plasmáticos de NT pró-BNP ou PCR-us entre os grupos (Tabela 1). A classe funcional, a tolerância ao exercício e a função pulmonar não foram diferentes entre os grupos (Tabela 2).

Efeitos do exercício combinado com VNI e ventilação sham

Nenhum dos pacientes do grupo EX+VNI ou EX+Sham apresentou algum critério para interromper o exercício. O tempo total de exercício foi mais curto no grupo EX+Sham (~30% menor em comparação ao grupo EX+VNI) (Tabela 2).

No D10, os grupos EX+VNI e EX+Sham apresentaram uma distância maior percorrida em comparação ao grupo controle (Tabela 2). Além disso, a distância no TC6M no D10 foi maior no grupo EX+VNI (Figura 1C) que no grupo EX+Sham (Figura 1B) ou Controle (Figura 1A). Não houve diferenças na pressão arterial, FC ou SpO₂ entre os grupos durante o TC6M (dados não apresentados).

O escore de dispneia de repouso foi mais alto no D1 (basal) e diminuiu ao longo do tempo nos três grupos. Além disso, o grupo EX+VNI apresentou menor valor de dispneia no D10 (Figura 2). O número de pacientes que receberam dobutamina no D1 foi similar entre os grupos; no entanto, no D10, os grupos que se exercitaram (EX+Sham e EX+VNI) apresentaram um menor número de pacientes que receberam dobutamina em comparação ao grupo Controle (Tabela 2).

Do D1 ao D10, houve uma redução significativa nos níveis de NT pró-BNP (Δ NT pró-BNP: -892 ± 112 pg/mL no grupo Controle, -1184 ± 299 pg/mL no grupo EX+Sham, e -1002 ± 356 pg/mL no grupo EX+VNI) e de PCR-us (Δ PCR-us -4 ± 2 mg/L no grupo Controle, -4 ± 3 mg/L no grupo EX+Sham, e -5 ± 3 mg/L no grupo EX+VNI, mas sem diferenças entre os grupos. Além disso, ocorreu uma diminuição similar no peso corporal entre os grupos (Δ peso: -3,3 ± 2,2 kg no grupo Controle, -5,3 ± 3,9 kg no grupo EX+Sham, -5,0 ± 2,0 kg no grupo EX+VNI). Não foram observadas diferenças na função pulmonar, PImax e lactato sanguíneo entre os grupos no D1 e no D10 (Tabela 2).

Tabela 1 – Características basais de pacientes internados, com insuficiência cardíaca aguda, alocados em um dos três grupos – exercício + ventilação não invasiva EX+VNI, exercício + ventilação placebo (EX+Sham) e grupo Controle

	Controle (n = 9)	EX+Sham (n = 9)	EX+VNI (n = 11)
Dados antropométricos/demográficos			
Homens, n (%)	7 (78%)	8 (89%)	7 (64%)
Idade, anos	58 ± 7	57 ± 5	56 ± 8
Peso, kg	65,3 ± 14,8	74,0 ± 13,5	66,4 ± 10,8
Altura, m	1,60 ± 0,71	1,68 ± 0,10	1,64 ± 0,40
IMC, kg/m ²	24,2 ± 5,0	26,9 ± 4,6	24,8 ± 4,0
FEVE, %	23,8 ± 4,9	25,4 ± 6,7	26,0 ± 4,8
NT pró-BNP, pg/mL	2467 ± 547	2331 ± 429	2594 ± 633
PCR-us, mg/L	8 ± 3	9 ± 4	9 ± 5
Tempo de internação, dias	39 ± 15	23 ± 8*	17 ± 10†
Principais comorbidades			
Hipertensão, n (%)	5 (56%)	3 (33%)	5 (54%)
Dislipidemia, n (%)	4 (44%)	1 (11%)	1 (9%)
Diabetes mellitus, n (%)	2 (22%)	2 (22%)	1 (9%)
Etiologia			
Isquêmica, n (%)	6 (67%)	7 (80%)	7 (44%)
Principais medicamentos			
β-bloqueador, n (%)	7 (78%)	6 (67%)	8 (73%)
Inibidores de ECA ou BRAs, n (%)	4 (43%)	6 (63%)	7 (64%)
Diuréticos, n (%)	9 (100%)	9 (100%)	11 (100%)

IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NT pró-BNP: peptídeo natriurético cerebral; ECA: enzima conversora da angiotensina; BRAs: Bloqueadores do Receptor da Angiotensina II. Valores expressos em média ± desvio padrão ou frequência (n e %). ANOVA com medidas repetidas com correção de Bonferroni foi aplicado para as variáveis descritas em média ± desvio padrão, e o teste qui-quadrado usado para avaliar diferenças de dados categóricos. * p < 0,05 vs. Controle; † p < 0,05 vs. EX+Sham

Acompanhamento

Nenhum dos pacientes dos grupos que se exercitaram necessitou ser transferido para a unidade de terapia intensiva. Além disso, um número maior de pacientes desses grupos teve uma alta hospitalar precoce em comparação ao grupo Controle. Interessante mencionar que o grupo Controle apresentou uma maior permanência no hospital em comparação aos grupos EX+Sham e EX+VNI, e que o grupo EX+VNI teve um período de hospitalização mais curto que o grupo EX+Sham (Tabela 1). Ainda, o tempo total de exercício em ambos os grupos que se exercitaram foi inversamente correlacionado com o tempo de hospitalização (Figura 3).

Discussão

Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar o papel do treinamento aeróbico em IC aguda ou descompensada (NYHA classe IV). Os principais achados deste estudo foram: o exercício na IC aguda/descompensada (i) é segura, uma vez que os grupos EX+VNI e EX+Sham não apresentaram piora de sintomas durante o exercício ou sinais de que necessitavam interromper o exercício; e (ii) reduz o tempo de internação hospitalar. Além disso, o exercício aumenta a distância do TC6M.

Estudos demonstraram que a mobilização precoce em pacientes críticos pode reduzir significativamente o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva.¹⁹ Também foi demonstrado que a reabilitação imediatamente após exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica está associada com uma menor frequência de reexacerbação e com um aumento da força do quadríceps.^{20,21} Concordante com esses dados, um estudo recente demonstrou que a estimulação elétrica funcional melhorou a tolerância ao exercício e a força muscular em pacientes com IC aguda.²⁸ Nosso estudo amplia o conhecimento sobre abordagens a serem usadas durante a hospitalização no tratamento de pacientes com IC descompensada. O estudo sugere que o treinamento aeróbico *per se* é uma ferramenta segura e eficaz na redução do tempo de hospitalização de pacientes com IC aguda. Deve-se ressaltar que nenhum dos pacientes que realizaram exercício apresentou piora dos sintomas durante o exercício ou mostrou algum sinal de intolerância ao esforço realizado.

Outro achado importante em nosso estudo foi o aumento na tolerância ao exercício em pacientes que se submeteram ao exercício aeróbico. Na verdade, esse achado possui importantes implicações clínicas, uma vez que a distância no TC6M está associada com desfecho clínico e qualidade de vida em pacientes com IC.²⁹ Além disso, é possível que o treinamento aeróbico melhore a tolerância ao exercício mesmo em pacientes com IC hospitalizados.

Tabela 2 – Características dos grupos exercício + ventilação não invasiva (EX+VNI), exercício + ventilação placebo (EX+Sham) e Controle na internação e após o protocolo do estudo

	Dia 1			Dia 10		
	Controle	EX+Sham	EX+VNI	Controle	EX+Sham	EX+VNI
NYHA						
II, n (%)	-	-	-	3 (33%)	5 (55%)*	8 (72%)*
III, n (%)	-	-	-	4 (44%)	3 (33%)*	2 (18%)*
IV, n (%)	9 (100%)	9 (100%)	11 (100%)	2 (22%)	1 (11%)*	1 (10%)*
Dobutamina, n (%)	5 (55%)	4 (44%)	6 (54%)	3 (33%)	2 (22%)*†	2 (18%)*†
Tolerância ao exercício						
Tempo total de exercício, min	-	-	-	-	92 (60 – 120)	128 (90 – 160)†
TC6M, m	221 ± 58	238 ± 51	224 ± 30	266 ± 83	311 ± 67*‡	345 ± 61*‡
ΔTC6M, m	-	-	-	45 ± 32	73 ± 26*	120 ± 72*†
Função pulmonar						
P _{lmáx} , cmH ₂ O	-65 ± 20	-53 ± 20	-60 ± 11	-64 ± 31	-61 ± 36	-63 ± 15
P _{lmáx} , % predito	73 ± 25	77 ± 33	72 ± 24	72 ± 32	75 ± 42	77 ± 22
VEF ₁ , % predito	57 ± 21	59 ± 20	61 ± 22	68 ± 29	60 ± 20	65 ± 21
VEF ₁ /CVF	0,72 ± 0,18	0,79 ± 0,10	0,75 ± 0,12	0,74 ± 0,17	0,78 ± 0,18	0,76 ± 0,10

NYHA: New York Heart Association; TC6M: teste de caminhada de seis minutos; P_{lmáx}: pressão inspiratória máxima; VEF₁: volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada. Valores expressos em média ± desvio padrão; mediana (intervalo interquartil) e frequência (n e %). ANOVA com medidas repetidas com correção de Bonferroni foi aplicado para as variáveis descritas em média ± desvio padrão, e o teste qui-quadrado usado para avaliar diferenças de dados categóricos; * p < 0,05 vs. Controle; † p < 0,05 vs. EX+Sham; ‡ p < 0,05 vs. Dia 1

A fim de investigar se o uso de VNI poderia ter efeitos adicionais sobre o treinamento aeróbico, encontramos que o grupo EX+VNI apresentou melhora na capacidade de exercício e redução na dispneia. De fato, a VNI pode reduzir o retorno venoso e a pré-carga,³⁰ o que poderia explicar nossos achados. Outro resultado de grande interesse e de grande relevância clínica foi o fato de que o grupo EX+VNI apresentou menor período de internação hospitalar, maior distância percorrida no TC6M e maior tempo de exercício comparado ao grupo EX+Sham, sugerindo que a VNI pode melhorar a efetividade do exercício aeróbico em pacientes com IC aguda. A explicação para essa teoria é o fato de que a VNI combinada ao exercício tem influência sobre a redistribuição do fluxo sanguíneo muscular.¹⁶ Dempsey et al.,³¹ sugeriram que a musculatura respiratória influenciam o diâmetro vascular e a vasoconstrição periférica. Os músculos respiratórios podem competir com a musculatura periférica pelo fluxo sanguíneo reduzido durante o exercício, promovendo, assim, um transporte de oxigênio inadequado e fadiga ao exercício. Além disso, contrações que levam à fadiga podem estimular os nervos frênicos (aférentes IV) por meio da produção de metabólitos, aumentando a vasoconstrição simpática e, consequentemente, reduzindo o fornecimento de oxigênio.^{31,32}

Um estudo recente demonstrou que pacientes com IC crônica apresentam cinética do consumo de oxigênio mais lenta, com aumento na cinética da desoxihemoglobina durante o exercício.¹⁴ Por outro lado, Borghi-Silva et al.,¹⁶

demonstraram que a VNI foi capaz de melhorar a tolerância ao exercício e reduzir a cinética da desoxihemoglobina no músculo periférico durante o exercício em pacientes com IC crônica. Em nosso estudo, o grupo EX+VNI apresentou melhor resposta ao exercício aeróbico. Apesar de que do mecanismo para essa resposta estar além do escopo de nosso estudo, é provável que a VNI tenha influenciado a redistribuição do fluxo sanguíneo da musculatura respiratória para a musculatura periférica, melhorando a oferta e a utilização de oxigênio.

Limitações do estudo

O presente estudo possui algumas limitações que devem ser consideradas, como o pequeno número de pacientes. Além disso, optamos por realizar o exercício aeróbico sem carga, pelo fato de esse ser o primeiro protocolo desse tipo em pacientes com IC e, assim, as respostas frente ao exercício serem desconhecidas.

Ainda, reconhecemos que os grupos submetidos ao exercício realizaram o protocolo somente por oito dias, entretanto, esse período foi estabelecido com base na média de internação hospitalar em nossa instituição. Outros estudos com exercício e seus principais efeitos devem ser realizados incluindo todo o período de hospitalização. De fato, este foi o primeiro estudo a realizar treinamento aeróbico na IC aguda, de forma que foi necessário um protocolo de exercício com duração reduzida para checar a viabilidade e a segurança do exercício aeróbico nessa população de pacientes.

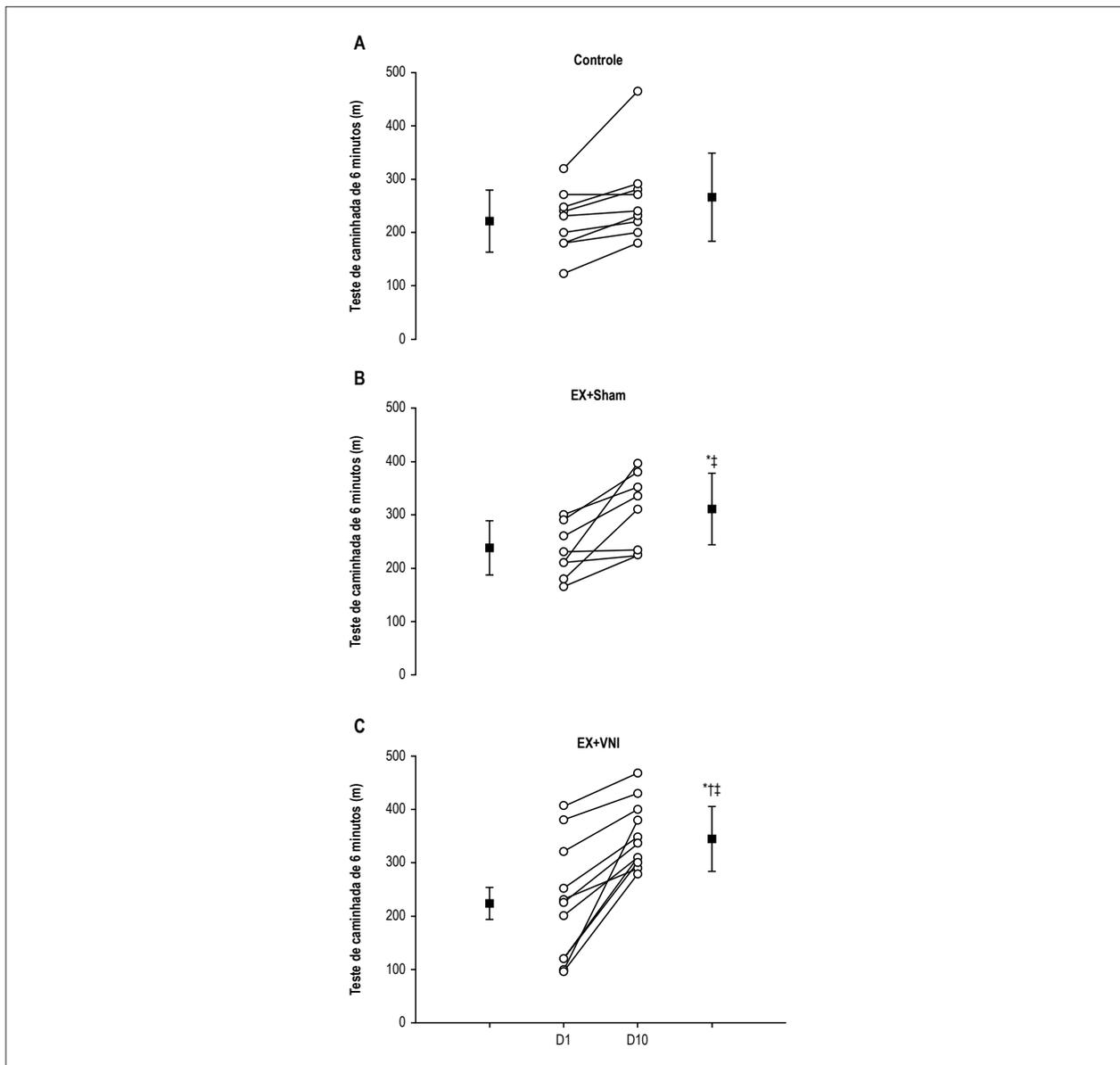


Figura 1 – Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no Dia 1 (D1) e no Dia 10 (D10) nos grupos que realizaram exercício combinado com ventilação não invasiva (EX+VNI) e exercício com ventilação placebo (EX+Sham) e que não realizaram exercício (Controle). Círculos abertos: distância individual alcançada no D1 e no D10. Quadrado fechado: média e desvio padrão da distância em D1 e D10; * $p < 0,05$ vs. Controle; † $p < 0,05$ vs. EX+Sham; ‡ $p < 0,05$ vs. D1.

Nosso estudo levanta novas questões sobre o exercício na IC aguda. Outros protocolos de estudo devem ser realizados para confirmar nossos dados, incluindo desfechos clínicos tais como morte e piora da IC, outras modalidades de exercício (treinamento muscular inspiratório, treinamento resistido, etc.), e como realizar a prescrição de exercício aeróbico na IC aguda, conforme demonstrado na IC crônica.³³

Implicações clínicas

Nosso estudo fornece evidências da importância do exercício aeróbico durante a hospitalização em pacientes com IC aguda. Os achados sobre segurança, tempo de hospitalização reduzido e maior tolerância ao exercício

sugerem o exercício aeróbico como uma nova ferramenta no tratamento de IC aguda, combinada com terapia clínica padrão. Além disso, a melhora observada do exercício aeróbico quando associado a VNI, reforça a relevância de nosso estudo, e abre novos desafios para investigar os mecanismos dessa estratégia que contribui para melhores desfechos clínicos em pacientes com IC descompensada.

Conclusão

O exercício aeróbico é seguro, melhora a tolerância ao exercício e reduz o tempo de internação hospitalar de pacientes com IC descompensada. Ainda, a VNI pode melhorar a eficácia do exercício aeróbico nesses pacientes.

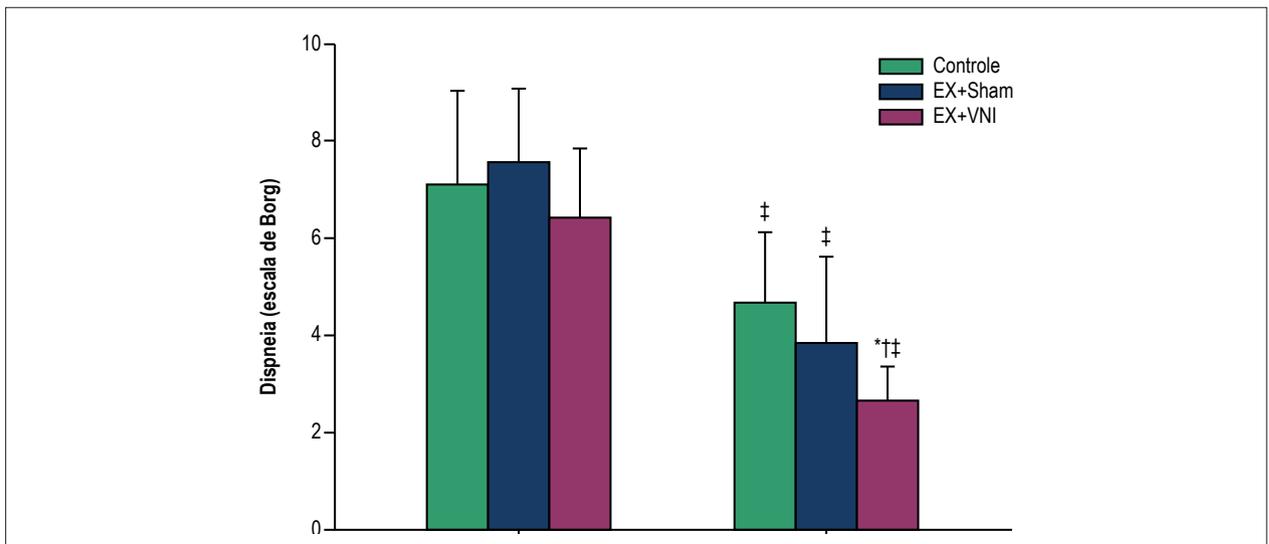


Figura 2 – Escala de dispneia de Borg no primeiro dia de internação (D1) e no último dia do protocolo (D10) nos grupos que realizaram exercício combinado com ventilação não invasiva (EX+VNI) e exercício com ventilação placebo (EX+Sham) e que não realizaram exercício (Controle). * $p < 0,05$ vs. Controle; † $p < 0,05$ vs. EX+Sham; †† $p < 0,05$ vs. D1.

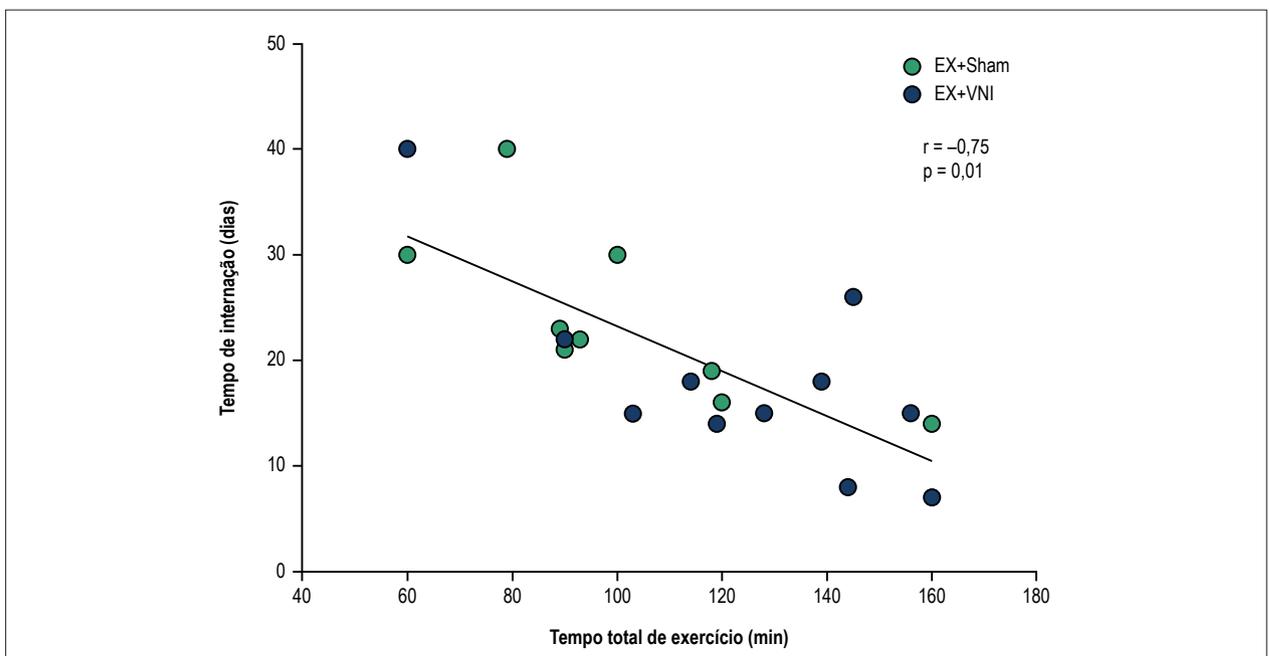


Figura 3 – Correlação entre tempo total de exercício e tempo de hospitalização nos grupos “exercício + ventilação não invasiva (VNI)”, “exercício + sham (ventilação placebo)”.

Esses achados sugerem que essa simples ferramenta associada à terapia clínica padrão pode ser útil durante a internação hospitalar para o tratamento da IC aguda.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira MF, Ferreira VM, Umeda IIK, Sperandio PA; Obtenção de dados: Oliveira MF, Santos RC, Artz SA, Correia EB, Ferraz AS; Análise e interpretação dos dados: Oliveira MF, Santos RC,

Artz SA, Ferreira VM, Lobo DML, Correia EB, Ferraz AS, Umeda IIK, Sperandio PA; Análise estatística: Oliveira MF, Lobo DML; Redação do manuscrito: Oliveira MF, Santos RC, Artz SA, Ferreira VM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lobo DML, Correia EB, Ferraz AS, Umeda IIK, Sperandio PA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia sob o número de protocolo #3911. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(1):30-41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165.
2. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009; 135(3):302-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.03.056.
3. Negrao CE, Middlekauff HR. Exercise training in heart failure: reduction in angiotensin II, sympathetic nerve activity, and baroreflex control. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 104(3):577-8. doi: 10.1152/jappphysiol.01368.2007.
4. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al; American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003; 107(8):1210-25. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000055013.92097.40.
5. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(16):1521-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.036.
6. McKelvie RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev*. 2008; 13(1):3-11. doi: 10.1007/s10741-007-9052-z.
7. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119(14):1977-2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064.
8. Little JP, Phillips SM. Resistance exercise and nutrition to counteract muscle wasting. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009; 34(5):817-28. doi: 10.1139/H09-093.
9. Corcoran PJ. Use it or lose it--the hazards of bed rest and inactivity. *West J Med*. 1991; 154(5):536-8. PMID: 1866946.
10. Ezekowitz JA, Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC, Proulx G, Weiss MH, et al. Assessment of dyspnea in acute decompensated heart failure: insights from ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure) on the contributions of peak expiratory flow. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(16):1441-8. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.061.
11. Kee K, Naughton MT. Heart failure and the lung. *Circ J*. 2010; 74(12):2507-16. egi: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0869
12. Acosta B, DiBenedetto R, Rahimi A, Acosta MF, Cuadra O, Van Nguyen A, et al. Hemodynamic effects of noninvasive bilevel positive airway pressure on patients with chronic congestive heart failure with systolic dysfunction. *Chest*. 2000; 118(4):1004-9. doi: https://doi.org/10.1378/chest.118.4.1004.
13. Tallman TA, Peacock WF, Emerman CL, et al. Noninvasive ventilation outcomes in 2,430 acute decompensated heart failure patients: an ADHERE Registry Analysis. *Acad Emerg Med*. 2008; 15(4):355-62. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00059.x.
14. Sperandio PA, Borghi-Silva A, Barroco A, Nery LE, Almeida DR, Neder JA. Microvascular oxygen delivery-to-utilization mismatch at the onset of heavy-intensity exercise in optimally treated patients with CHF. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297(5):H1720-8. doi: 10.1152/ajpheart.00596.2009.
15. Sperandio PA, Oliveira MF, Rodrigues MK, Berton DC, Treptow E, Nery LE, et al. Sildenafil improves microvascular O2 delivery-to-utilization matching and accelerates exercise O2 uptake kinetics in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 303(12):H1474-80. doi: 10.1152/ajpheart.00435.2012.
16. Borghi-Silva A, Carrasosa C, Oliveira CC, Barroco AC, Berton DC, Vilaça D, 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):H2465-72. doi: 10.1152/ajpheart.91520.2007.
17. 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):1804-11. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9808134.
18. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*. 2009; 37(9):2499-505. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a38937.
19. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008; 36(8):2238-43. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818180b90e.
20. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, Ward K, Creasey J, Steier JS, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2010; 65(5):423-8. doi: 10.1136/thx.2009.124164.
21. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality -- a systematic review. *Respir Res*. 2005 Jun 8; 6:54. doi: 10.1186/1465-9921-6-54.
22. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group. *Eur Heart J*. 1998; 19(3):466-75. PMID: 9568451
23. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982; 14(5):377-81. PMID: 7154893.
24. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33(14):1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013 Jan; 34(2):158.
25. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008; 359(2):142-51. doi: 10.1056/NEJMoa0707992.

26. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>.
27. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
28. Groehs RV, Antunes-Correa LM, Nobre TS, Alves MJ, Rondon MU, Barreto AC, et al. Muscle electrical stimulation improves neurovascular control and exercise tolerance in hospitalised advanced heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(15):1599-608. doi: 10.1177/2047487316654025.
29. Bittner V. Determining prognosis in congestive heart failure: role of the 6-minute walk test. *Am Heart J.* 1999;138(4 Pt 1):593-6. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70166-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70166-3).
30. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1995;91(6):1725-31. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.6.1725>.
31. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;151(2-3):242-50. doi: 10.1016/j.resp.2005.12.015.
32. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(5):H1050-63. doi: 10.1152/ajpheart.00943.2011.
33. Oliveira MF, Zanussi G, Sprovieri B, Lobo DM, Mastrocolla LE, Umeda II, et al. Alternatives to aerobic exercise prescription in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):97-104. doi: 10.5935/abc.20160014.

