

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES**

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL E ECOCARDIOGRÁFICA POR
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DOS EFEITOS
AGUDOS DE DOIS MODOS DE VENTILAÇÃO NÃO-
INVASIVA NASAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
AGUDA.**

FERNANDA MACHADO BALZAN

**PROFESSOR ORIENTADOR: Dr. MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES
PROFESSOR CO-ORIENTADOR: Dr. ROGÉRIO GASTAL XAVIER**

PORTO ALEGRE (RS)

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES

AVALIAÇÃO FUNCIONAL E ECOCARDIOGRÁFICA POR
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DOS EFEITOS AGUDOS
DE DOIS MODOS DE VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA NASAL
NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA.

FERNANDA MACHADO BALZAN

*Dissertação de mestrado
apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares como
requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre pela Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.*

PROFESSOR ORIENTADOR: Dr. MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES
PROFESSOR CO-ORIENTADOR: Dr. ROGÉRIO GASTAL XAVIER

PORTO ALEGRE (RS)

2008

B198e Balzan, Fernanda Machado

Avaliação funcional e ecocardiográfica por ensaio clínico randomizado dos efeitos agudos de dois modos de ventilação não-invasiva nasal na insuficiência cardíaca aguda / Fernanda Machado Balzan ; orient. Marco Antonio Rodrigues Torres. – 2008. 96 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Insuficiência cardíaca 2. Ventilação com pressão positiva intermitente 3. Testes de função cardíaca 4. Teste de esforço 5. Caminhada 6. Função ventricular I. Torres, Marco Antonio Rodrigues II. Título.

NLM: WG 370

Catalogação Biblioteca FAMED/HCPA

Este trabalho é dedicado aos primeiros
incentivadores à busca pelo conhecimento: meus pais.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Marco Antonio Rodrigues Torres, orientador, pelo incentivo à pesquisa e oportunidade de crescimento até o último momento desta jornada.

Ao Professor Rogério Gastal Xavier, co-orientador, pela contribuição intelectual e material de grande importância para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Luiz Eduardo P. Rohde, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela disponibilidade em ajudar em todos os momentos.

Aos colegas e funcionários do setor de Métodos não-invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela inestimável ajuda e apoio. Em especial, À equipe de médicos ecocardiografistas: Dra. Dora Veronesi Palombini, Dra. Valéria Centeno de Freitas, Dr. Leandro Becker e Dr. Roberto Salvaro pela paciência e dedicação demonstrada na realização dos exames ecocardiográficos.

Ao Prof. Ilmar Köhler pelo apoio na obtenção dos pacientes do Ambulatório de insuficiência cardíaca da ULBRA. Ao Dr Luiz Cláudio Danzmann pelo auxílio com o encaminhamento de pacientes com IC do Hospital do Pronto Socorro (HPS) de Porto Alegre, após sua alta deste Hospital.

Ao Professor Luis Antonio Nasi Chefe do Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pelo apoio irrestrito que permitiu protocolar pacientes do referido Serviço.

Ao Sr Lourenço Motta pela disponibilização do aparelho de ventilação modelo CPAP Bi-Level da marca Horizon Devilbiss, fornecido pela empresa Oximed®, utilizado na presente pesquisa.

Ao Engenheiro Paulo Roberto Sanches pela cedência do aparelho de espirometria utilizado para realização dos exames do presente projeto.

À CAPES pela Bolsa de Mestrado do PPG Cardiologia que recebi no período de maio de 2006 à abril de 2008.

Aos Professores e à querida e eficiente secretária do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS, Sirlei Ferreira Reis, uma pessoa de convívio estimulante, pela amizade e estímulo ao crescimento pessoal.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação de Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS.

Aos amigos que participaram indiretamente no planejamento e execução deste projeto. Em especial, à estatística Elsa Mundstock pelo auxílio, paciência e dedicação na análise dos dados. E à colega Lorena Contreras Mundstock, pela amizade e parceria neste processo de aprendizado e sucesso.

Finalmente, um agradecimento especial a meu marido Régis Chiarelli da Silva pela paciência e a compreensão com minhas ausências.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE ANEXOS.....	11
RESUMO	12
ABSTRACT	13
CAPÍTULO I: Artigo de Revisão.....	15
Introdução	15
Caracterização da IC	17
<i>Fisiologia do desempenho cardíaco</i>	19
Diagnóstico e Avaliação das Funções Cardíacas através da Ecocardiografia	21
<i>Modalidade Doppler transmitral de ecocardiografia</i>	23
Remodelamento do VE.....	27
Limitação da Capacidade Funcional em Pacientes com IC	28
<i>Fatores cardiopulmonares limitantes da capacidade funcional</i>	29
<i>Musculatura Respiratória na IC</i>	31
Teste de caminhada dos 6 minutos como mensuração da capacidade funcional	33
<i>Modalidades de VNI</i>	36
<i>Efeitos hemodinâmicos do uso da pressão positiva</i>	38
<i>Efeitos da VNI no desempenho ao exercício</i>	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
CAPÍTULO II: Artigo	48
Introdução	48
Métodos	50
Resultados	55
Discussão	64
Conclusão	68
Referências Bibliográficas	69
ANEXO I: Artigo em inglês.....	72
ANEXO II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	95

LISTA DE ABREVIATURAS

IC	- Insuficiência Cardíaca
VE	- Ventrículo Esquerdo
DC	- Débito Cardíaco
FEVE	- Fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo
VS	- Volume Sistólico
PCP	- Pressão pulmonar capilar
ONDA E	- Velocidade de fluxo de enchimento precoce do Ventrículo Esquerdo
ONDA A	- Velocidade de fluxo de enchimento tardio do Ventrículo Esquerdo
TDE	- Tempo de desaceleração da onda E
TRIV	- Tempo de relaxamento isovolumétrico do Ventrículo Esquerdo
DTM	- Doppler transmitral
DPT	- Doppler pulsátil tissular
Razão E/E'	- Relação entre a onda E e velocidade E' de deslocamento miocárdico diastólico precoce do Ventrículo Esquerdo aferido pelo Doppler tissular
ONDA S'	- Velocidade de deslocamento miocárdico sistólico do Ventrículo Esquerdo
ONDA E'	- Velocidade de deslocamento diastólico precoce do Ventrículo Esquerdo
ONDA A'	- Velocidade de deslocamento diastólico tardio do Ventrículo Esquerdo
HAS	- Hipertensão arterial sistólica
PSAP	- Pressão sistólica arterial pulmonar
AE	- Átrio esquerdo
IMVE	- Índice de massa do Ventrículo Esquerdo
VO2	- Consumo de oxigênio
TC6m	- Teste da caminhada dos 6 minutos

VCO ₂	- Produção de Dióxido de Carbono
VNI	- Ventilação não-invasiva
CPAP	- Continuous Positive Airway Pressure (Pressão positiva contínua nas vias aéreas)
EAP	- Edema agudo de pulmão
PEEP	- Positive end expiratory pressure (Pressão positiva final nas vias aéreas)
VD	- Ventrículo direito
FC	- Frequência Cardíaca
PIT	- Pressão intratorácica
PS	- Pressão suporte

LISTA DE FIGURAS

CAPITULO I

FIGURA 1.	Conceitos fisiológicos para o desempenho cardíaco.....	21
FIGURA 2.	Critérios de Framingham.....	22
FIGURA 3.	Onda da pressão das vias aéreas mostrando o modo CPAP.....	38
FIGURA 4.	Pressão positiva contínua das vias aéreas em Duplo-nível.....	38

CAPITULO II

FIGURA 1.	Distribuição dos pacientes conforme a geometria do VE.....	58
FIGURA 2.	Gráfico de linhas o efeito dos grupos, na qual os pontos representam a média de cada grupo e as barras verticais indicam o desvio padrão.....	62
FIGURA 3.	Gráfico de linhas o efeito dos grupos, na qual os pontos representam a média de cada grupo e as barras verticais indicam o desvio padrão.....	63
FIGURA 4.	Relação entre a variação da distância percorrida e FEVE pós a VNI.....	64

LISTA DE TABELAS

CAPITULO II

TABELA 1.	Características clínicas e demográficas da amostra.....	56
TABELA 2.	Dados ecocardiográficos basais, dimensões do VE, AE, função diastólica e capacidade funcional.....	57
TABELA 3	Medidas ecocardiográficas de análise da função cardíaca e capacidade funcional por grupos de modo ventilatório.....	60
TABELA 4.	Medidas ecocardiográficas de análise da função sistólica, diastólica e de capacidade funcional após VNI por categoria de FEVE.....	61

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	Artigo em Inglês	72
ANEXO II	Termo de Consentimento Informado – Esclarecido.....	95

RESUMO

Introdução: O CPAP tem sido retratado como efetivo tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e distúrbios relatados de sono. Em pacientes com IC pós-descompensação, os efeitos da VNI são conflitantes quanto aos resultados na capacidade funcional e função cardíaca. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da VNI com dois modos ventilatórios em pacientes com IC na avaliação da capacidade funcional através do teste da caminhada dos 6 minutos (TC6m) e parâmetros ecocardiográficos da função cardíaca. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado, 34 pacientes com diagnóstico de IC (critérios de Framingham) receberam VNI por máscara nasal pelo modo contínuo (n=17) ou duplo nível (n=17). Após 60 minutos de aplicação de VNI, realizou-se Ecocardiografia para avaliação da função cardíaca e TC6m para avaliação da capacidade funcional. **Resultados:** A média de idade no grupo CPAP foi de 62,6±14,5 anos e duplo-nível de 63,4±11 anos. A pressão utilizada foi de 8cmH₂O no modo contínuo e 8 e 4cmH₂O no duplo-nível. Pacientes com função sistólica anormal (FEVE<50%) corresponderam a 61,8% da amostra (n=21) e pacientes com FEVE preservada (FEVE ≥ 50%) corresponderam a 38,2% (n=13). Aumento significativo de 5,2% foi observado na distância percorrida no TC6m pelos pacientes com FEVE<50% após o uso agudo VNI (pré:357,9±85,6 vs pós:376,4±72,9 metros, p=0,006). Foi verificado, além disso, redução significativa no diâmetro da veia cava inferior após uso do CPAP (pré:15,4±7,2 vs pós:12,1±6,4 p=0,046) e diminuição na sensação subjetiva de dispnéia através da escala de BORG. Esta diminuição na sensação de dispnéia foi relatada ao final da caminhada após o uso da VNI (de 4,4 ± 2,8 para 3,7 ± 2,5 n=34, p=,043). Nenhuma correlação foi observada entre a variação na distância percorrida no TC6m e a variação na FEVE pós-VNI (r= 0,088; p=0,619; n=34). **Conclusão:** O efeito benéfico na distância percorrida no TC6m após a VNI mostrou-se dependente de função contrátil ventricular anormal nos pacientes participantes de nosso estudo. Porém, houve diminuição na percepção subjetiva de dispnéia através da escala de BORG nos pacientes com FEVE anormal e também preservada. Dessa forma, concluímos que a aplicação aguda de VNI produziu alívio da dispnéia, mas somente nos pacientes com FEVE <50%, este achado se traduziu em melhora ao esforço submáximo.

ABSTRACT

Background: CPAP (Continuous positive airway pressure) has shown evidences of being a safe and effective adjunct night treatment for patients with heart failure (HF) and reported sleep disorders. However, regarding post decompensation patients without reported sleep disorders, the results of current studies are conflicting in terms of benefits provided by this technique on the functional capability and cardiac function. **Objective:** To assess the effects of nasal non-invasive ventilation (NIV) through CPAP ventilation mode comparing the double level in HF patients in the assessment of the functional capability through the 6-minute walk test (6MWT) and in echocardiographic parameters of the cardiac function.

Methods, Measurements: Randomized clinical study, 34 patients that presented Framingham criteria for HF were randomized for CPAP ventilation mode (n=17) or Double level mode (n=17). After patients received a 60-minute intervention (NIV), was performed echocardiography again to assess the cardiac function and 6MWT to functional capability assessment. **Main Results:** The mean age of CPAP group was $62,6 \pm 14,5$ years and Double level was $63,4 \pm 11$ years. The airways pressure applied was 8 cmH₂O of CPAP, and 8 cmH₂O and 4 cmH₂O of Double level. Patients with abnormal systolic function (LVEF<50%) corresponded to 61,8% of the sample (n=21) and patients with preserved systolic function (LVEF \geq 50%) corresponded to 38,2% of the sample. A significant increase of 5,2% was observed in the distance walked by patients with LVEF<50% after NIV (before= 357.9 ± 85.6 meters vs. after= 376.4 ± 72.9 meters, n=21, p=0.006). In addition, a significant reduction of the Inferior Vena Cava (IVC) diameter was observed in patients that utilized CPAP ventilation mode (before= 15.4 ± 7.2 vs. after= 12.1 ± 6.4 , n=17, p=0.046) and in the subjective sensation of dyspnea through BORG Scale. This reduction in dyspnea sensation was reported at the end of the walk after the utilization of NIV (from 4.4 ± 2.8 to 3.7 ± 2.5 , n=34, p=.043), however no difference was determined regarding the groups of ventilation modes compared. No correlation was observed between the variation of walked distance in the 6MWT and the variation of LVEF after NIV (r= 0.088; p=0.619; n=34). **Conclusion:** The positive effect on walked distance in the 6MWT of NIV showed to be dependent on a ventricular contractile function up to 50% in our patients. However, after the NIV, a reduction was observed in the subjective dyspnea perception reported by means of BORG scale in patients with abnormal and preserved LVEF. However, this improvement

was not verified in cardiovascular hemodynamic variables through echocardiography, except for the IVC diameters. This way, additional studies involving larger samples are required to have a better understanding of NIV effects on functional capacity.

CAPÍTULO I: Artigo de Revisão

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença de prevalência e incidência elevadas em quase todo o mundo.⁽¹⁾ Dados do estudo de Framingham demonstram que a incidência de IC aumenta progressivamente em ambos os sexos de acordo com a idade, atingindo mais de 10 casos novos anuais a cada 1000 septuagenários e 25 casos novos anuais a cada 1000 octogenários.⁽²⁾

Uma das razões para a IC estar se tornando mais comum é a mudança demográfica, que conduz a uma maior proporção de pessoas idosas em toda população mundial. Para o Brasil, há projeção de mais de 34 milhões de pessoas com idade acima de 60 anos em 2025. Isto equivale a 15% da população brasileira projetada para o período, o que acarretará um provável aumento das taxas de incidência e prevalência da IC. A segunda razão é explicada pelo maior número de pacientes sobreviventes de infarto do miocárdio e doença arterial coronariana, que são as causas mais dominantes de IC.^(1,3)

Dados do Ministério da saúde revelam que as doenças do sistema circulatório ocupam o primeiro lugar com aproximadamente 32% dos óbitos nas estatísticas de mortalidade por grupo de causas na população geral brasileira, sendo responsáveis por cerca de 11% de todas as hospitalizações pelo sistema único de saúde.⁽³⁾

No ano de 2007, foram contabilizadas 293.160 internações por IC em todo território brasileiro. Somente na região Sul, a IC contribuiu com mais de 61 mil internações. Segundo estimativas, existem cerca de 6,5 milhões de pacientes com IC no Brasil, gerando um custo

significativo ao sistema público de saúde. ⁽³⁾ O prognóstico desta doença vem sendo pior que a maioria dos cânceres ou outras doenças crônicas. ⁽⁴⁾ É estimado que metade dos pacientes com diagnóstico de IC irá morrer em quatro anos, e pacientes com IC grave irão morrer em um ano. ⁽¹⁾

É inegável que a IC representa, atualmente, um dos principais problemas de saúde pública em todo mundo. Neste contexto, a importância epidemiológica da síndrome justifica o crescimento significativo do interesse em pesquisa de estratégias de intervenção e tratamento multidisciplinar para busca de melhora dos sintomas e qualidade de vida em pacientes com IC. ⁽¹⁾

A IC é uma doença multi-sistêmica com manifestações que vão além do sistema cardiovascular. A detecção objetiva de resposta ao exercício aeróbico limitado é uma unificação dos principais conceitos desta doença, e não somente mais um aspecto da IC. ⁽⁵⁾

A IC está associada com uma qualidade de vida prejudicada e limitada capacidade funcional. A fadiga é o fator contribuinte mais importante e está presente em aproximadamente 10-20% dos novos casos de IC. ⁽⁶⁾

Os pacientes com IC apresentam extensas anormalidades estruturais e funcionais dos músculos esqueléticos. Como exemplo, cita-se a resposta hemodinâmica anormal, a disfunção endotelial e vascular do músculo liso em repouso e ao exercício, além das intrínsecas mudanças nesses músculos. Alterações nos níveis de neurohormônios na IC resultam em elevação das catecolaminas, da angiotensina, do fator natriurético atrial, do fator de necrose tumoral e de outras citocinas, que são substâncias circulantes que podem afetar a função muscular e/ou vascular. ⁽⁷⁾

Quanto aos músculos respiratórios de pacientes com IC, por serem músculos esqueléticos também são observadas alterações similares. A resistência muscular

respiratória, avaliada pela capacidade ventilatória máxima sustentada, está reduzida. Há evidências de desoxigenação dos músculos respiratórios e acessórios da ventilação, alterações na histologia diafragmática e aumento do trabalho diafragmático. ⁽⁸⁾ A função pulmonar e a força muscular respiratória estão prejudicadas. ⁽⁹⁾ Todos estes fatores podem influenciar os sintomas típicos apresentados por estes pacientes, evidenciados principalmente em casos agudos pelo desconforto aos mínimos esforços.

Caracterização da IC

A IC se caracteriza como a falha da função miocárdica. A estrutura cardíaca não proporciona contração e ejeção de um volume sistólico suficiente, não há um acomodamento diastólico adequado, ou ambas as situações não se processam adequadamente. Esta disfunção está intimamente associada às alterações estruturais geométricas do coração e causa mecanismos adaptativos associados à ativação neuro-humoral, gerando alterações na forma e eficiência mecânica do coração e alterações periféricas circulatórias. ⁽¹⁾

A IC é descrita como uma disfunção no ventrículo esquerdo (VE) que conduz à congestão e perfusão sistêmica reduzida, e manifesta-se sintomaticamente como dispnéia e fadiga. Após uma lesão no miocárdio, o VE progressivamente dilata ou hipertrofia, sendo este processo seguido de remodelamento (esférico). Estas mudanças morfológicas causam futuro estresse sobre o miocárdio por aumento da tensão e podem causar ou exacerbar regurgitação mitral, o que resulta em um ciclo vicioso entre dilatação e disfunção sistólica. ⁽¹⁰⁾

A causa mais comum de IC, na prática clínica, é a redução da contração miocárdica, freqüentemente associada à cardiopatia isquêmica, hipertensiva ou doença de Chagas.

Também são causas de IC as condições na qual o coração é submetido à sobrecarga hemodinâmica (sobrecarga de volume ou de pressão), distúrbios da frequência cardíaca ou condições que interfiram com o enchimento ventricular. Na maioria das formas de IC, a perfusão tecidual inapropriada é conseqüente à redução do débito cardíaco (DC).⁽¹⁾

A IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada e diâmetros do VE normais corresponde à situação clínica na qual ocorrem sinais e sintomas de IC devidos a distúrbio no enchimento ventricular, por marcada redução da distensibilidade ventricular. Nesta categoria se enquadram os pacientes com cardiopatia hipertensiva ou hipertrófica, sendo os ventrículos geralmente não dilatados. Autores acreditam que aproximadamente 40% dos casos de IC apresentam este padrão de função ventricular.⁽¹⁾

A IC com função sistólica preservada é predominante incomum em pacientes mais jovens, mas tem um aumento importante nos idosos. É mais comum em mulheres com hipertensão sistólica e hipertrofia miocárdica.⁽¹¹⁾ Dados de estudos de base populacional recentes mostram uma prevalência equalizada dos dois segmentos (disfunção sistólica e IC com fração de ejeção preservada), com uma taxa de mortalidade maior no grupo com disfunção sistólica, porém com índices similares em termos de morbidade.⁽¹²⁾

Dois tipos de distúrbios dividem os mecanismos fisiopatológicos mais importantes na disfunção diastólica: a alteração no relaxamento e na complacência ventricular, embora a concomitância desses fenômenos talvez componha o cenário mais comum.⁽¹⁾

A disfunção diastólica por diminuição da fase de relaxamento diastólico ocorre quando há assincronia ventricular, aumento da pós-carga, atraso do processo de término da contração (distúrbios de recaptção de cálcio para o retículo sarcoplasmático) e isquemia, já que este é um processo ativo que requer gasto de ATP- Trifosfato de adenosina.⁽¹⁾

Três mecanismos básicos contribuem para reduzir a complacência ventricular,

alterando as propriedades diastólicas dos ventrículos: o aumento das pressões de enchimento (sobrecarga de volume – insuficiência aórtica ou mitral); o aumento da rigidez miocárdica propriamente dita (processos infiltrativos – amiloidose, endomiocardiofibrose, ou isquemia miocárdica); e a compressão extrínseca do ventrículo (tamponamento pericárdico, pericardite constrictiva).⁽¹⁾

Fisiologia do desempenho cardíaco

O século passado testemunhou o surgimento de diferentes escolas de pensamentos que repercutiram em mensurações para caracterização e quantificação do desempenho no coração normal e doente.⁽⁴⁾ Cada uma destas abordagens forneceu informações complementares para a fisiopatologia da IC e resultou em mensurações ou índices, alguns dos quais ainda estão em uso na rotina da cardiologia.⁽⁴⁾ (figura 1)

O entendimento do coração como parte de um sistema hidráulico é a primeira dessas abordagens. Após a introdução dos gráficos gerados pelo estudo da fisiologia cardíaca, foram bastante explorados a aplicabilidade das várias leis da física. As chamadas curvas de Starling e Guyton indicam que o DC varia com a força da pressão atrial. Enquanto isso, Sarnoff e Mitchell, com a construção das curvas de função ventricular, mudaram a organização da abordagem de Starling. Segundo estes, o produto do VE pode ser considerado o DC, volume sistólico (VS) ou trabalho para produção do VS. O enchimento do VE é derivado da mensuração da pressão capilar pulmonar (PCP), extrapolado para pressão diastólica final do VE (ou volume).⁽⁴⁾

Apesar de a função ventricular não ser mensurada diretamente, as curvas de função ventricular ainda constituem um dos melhores meios de expressar a habilidade do ventrículo como “bomba sanguínea”. Desde a introdução em 1970 do monitoramento

hemodinâmico por cateter de Swan-Ganz, estas curvas, tanto como os índices derivados destas, são atualmente obtidas na maioria das unidades coronarianas e de cuidado intensivo de todo mundo. ⁽⁴⁾

As características do bombeamento cardíaco também podem ser analisadas em termos de alterações das dimensões (volumes), pressões e fluxos relacionados ao tempo. Para muitos, esta outra abordagem, com maior ênfase nas regiões que nos eventos temporais, tem permitido uma melhor aplicação do conceito do coração como uma bomba de compressão hemodinâmica. ⁽⁴⁾

Uma nova era conceitual para abordagem da função cardíaca foi anunciado em final da década de 50, com coração visto como uma bomba muscular e não apenas como uma bomba hidráulica ou de compressão hemodinâmica. Nos anos 60, maior ênfase foi dada na aplicação desse novo conceito para a fase de contração do ciclo cardíaco. Nos anos 70, a atenção mudou para a fase de relaxamento cardíaco. E na década de 80, a chamada não-uniformidade cardíaca foi levada em consideração para avaliação do desempenho global cardíaco. ⁽⁴⁾

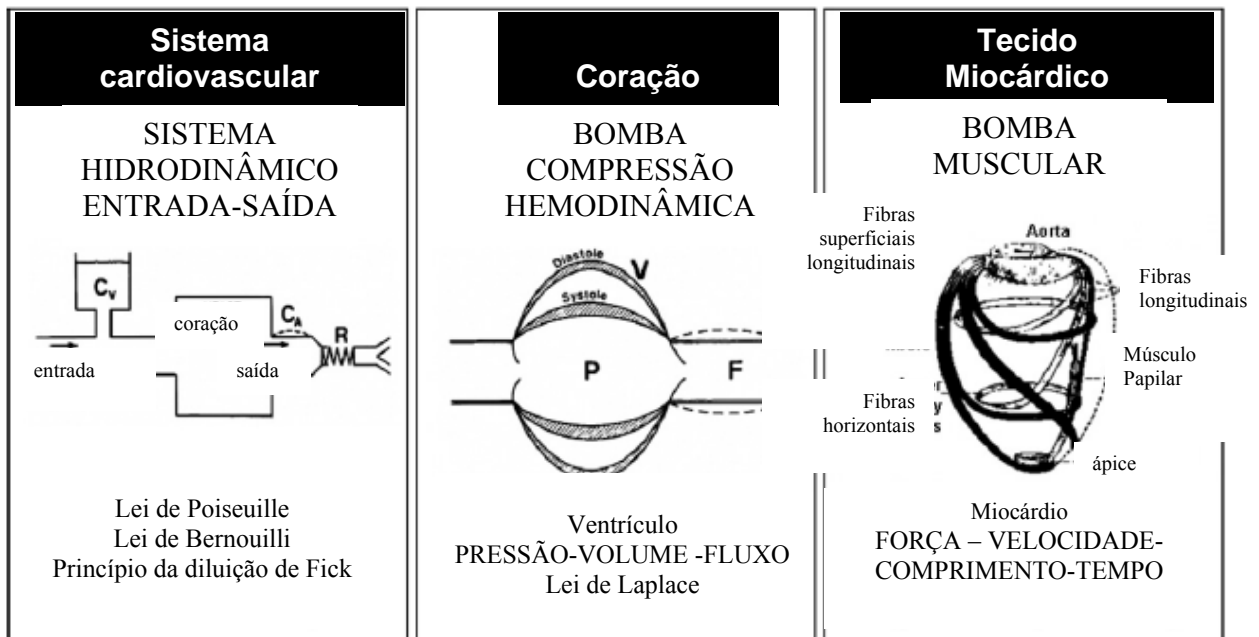


Figura 1: Conceitos fisiológicos para o desempenho cardíaco. (modificado de Brutsaert, 2006) ⁽⁴⁾

Diagnóstico e Avaliação das Funções Cardíacas através da Ecocardiografia

O diagnóstico da IC é feito através de julgamento clínico baseado na história e exame físico do paciente. O critério usado para o diagnóstico da IC (figura 2) surgiu do Estudo de Framingham, que considera a IC através de um diagnóstico clínico. ⁽¹³⁾

Critérios de Framingham IC: 2 critérios primários ou 1 principal e 2 secundários
CRITÉRIOS PRIMÁRIOS Dispnéia paroxística noturna Turgência jugular Estertores Cardiomegalia Edema agudo de pulmão Ritmo em galope por 3 ^o B PVC ≥ 16 cmH ₂ O Tempo de circulação ≥ 25 seg Refluxo hepato-jugular Perda de peso ≥ 4.5Kg in 5 dias em resposta ao tratamento IC
CRITÉRIOS SECUNDÁRIOS Edema bilateral Msls Tosse noturna Dispnéia aos esforços Cardiomegalia Hepatomegalia Derrame pleural Capacidade Vital reduzida em 1/3 do máximo Taquicardia (FC ≥ 120 batim/min)

Figura 2: Critérios de Framingham (modificado de Braunwald, Zipes, Libby. 2001)⁽¹³⁾

Porém, há limitações nesses métodos quanto à detecção de disfunção sistólica ou diastólica, e quanto à sua habilidade de caracterizar o volume ou estado do DC naqueles com disfunção do VE.⁽¹⁰⁾

A Ecocardiografia permite uma definição e detecção não-invasiva das mudanças hemodinâmicas e morfológicas ao mesmo tempo em que pode mensurar parâmetros importantes da função cardíaca sistólica, incluindo a FEVE, volumes e massa do VE. O VS e o DC podem ser estimados pela velocidade de tempo integral obtida pelo pulso de onda Doppler.⁽¹⁰⁾

A avaliação da função diastólica pode ser útil na detecção de anormalidades da função diastólica em pacientes que apresentem o diagnóstico de IC, na determinação de prognóstico de IC e para fornecer uma estimativa.⁽¹¹⁾ Um diagnóstico primário de IC diastólica requer três condições para serem preenchidas: presença de sinais e sintomas de IC, presença de função normal ou somente função sistólica VE levemente anormal

(FEVE \geq 45-55%), e evidência de anormal relaxamento do VE, anormal distensibilidade diastólica ou rigidez diastólica. ⁽¹¹⁾

Modalidade Doppler transmitral de ecocardiografia

A função diastólica do VE pode ser aferida por estimativa ou medida direta de índices por vários métodos de imagem cardiovascular como ventriculografia radioisotópica, ressonância magnética, cateterismo cardíaco. No entanto, segundo Danzmann e colaboradores⁽¹⁴⁾, o método mais exequível devido à sua praticidade e baixo custo é a ecocardiografia com Doppler. Sob o ponto de vista técnico, o DTM analisa as velocidades do fluxo de sangue por mensuração de sinais de alta frequência e baixa amplitude proveniente das células sanguíneas. O método propõe os seguintes índices para a análise diastólica: onda E (enchimento ventricular precoce); onda A (enchimento ventricular tardio); relação E/A; tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV); tempo de desaceleração da onda E (TDE) e duração da onda A. A análise de fluxo por Doppler pulsátil das veias pulmonares permite a obtenção de índices adicionais: pico sistólico de fluxo (dividido em S1 e S2), pico diastólico de fluxo, pico de fluxo reverso atrial e taxa de duração deste fluxo reverso. Informações importantes para a caracterização dos padrões diastólicos são obtidas através da análise detalhada do conjunto destes parâmetros disponíveis fazendo uso do método do Doppler transmitral e de veias pulmonares. ⁽¹⁴⁾

Os três padrões de enchimento relaxamento deficiente, enchimento pseudonormalizado e enchimento restritivo representam disfunção leve, moderada e grave, respectivamente.

a) função normal: comumente observada em jovens; o enchimento precoce é dominante, com relação E/A >1. Há leve predomínio do pico diastólico de fluxo e

mínima amplitude de pico de fluxo reverso atrial e taxa de fluxo desse fluxo reverso. ⁽¹⁴⁾

b) relaxamento deficiente ou déficit de relaxamento: existe um pico menor de velocidade do enchimento precoce; logo a relação E/A é <1 . O TRIV e o TDE são maiores. Nas veias pulmonares, a velocidade do pico diastólico de fluxo, de acordo com a onda E, está diminuída, sendo compensada pelo pico de fluxo sistólico. O pico de fluxo reverso atrial e sua taxa, usualmente permanecem inalterados, mas podem aumentar de acordo com a elevação da pressão diastólica final de VE. Este padrão está relacionado com a isquemia, hipertrofia ou até as cardiomiopatias infiltrativas em fase inicial. Em um estágio precoce de disfunção diastólica, existe tipicamente um padrão de “relaxamento miocárdico alterado” (prejudicado) com uma diminuição no pico da velocidade transmitral da onda E, um aumento compensatório na velocidade na onda atrial induzida (onda A) e então uma diminuição na relação E/A. ⁽¹⁴⁾

c) padrão pseudonormal: apresenta relação E/A >1 , a exemplo do padrão normal mas reflete um aumento da velocidade de fluxo da onda E, que se torna secundário à elevação da pressão no átrio esquerdo, um déficit de relaxamento e uma diminuição inicial da complacência do VE. O TRIV está diminuído em consequência do gradiente transmitral inicial mais alto. O fluxo venoso pulmonar apresenta uma predominância anormal da velocidade do pico de fluxo diastólico, pois este concorda com o aumento do fluxo mitral precoce (onda E). Essa situação representa uma progressão da disfunção isquêmica, hipertensiva ou de sobrecarga do VE, sendo eventualmente de difícil diferenciação em relação ao padrão normal verdadeiro. Em pacientes com um padrão intermediário entre relaxamento deficiente e enchimento restritivo, a relação E/A e o tempo de desaceleração pode ser normal, o chamado padrão de enchimento pseudonormal. Este padrão pode ser distinguido do enchimento normal

pela demonstração de reduzida velocidade de pico da onda E' pelo Doppler pulsátil tissular (DPT).⁽¹⁴⁾

d) padrão restritivo: a velocidade de enchimento diastólico precoce está aumentada, o que resulta numa relação $E/A > 2$ e num decréscimo do TRIV e do TDE. Neste caso, o rápido fluxo de sangue para o ventrículo pouco complacente resulta numa rápida elevação na pressão de enchimento do VE, suplantando a pressão atrial, o que pode acarretar, inclusive, regurgitação ventrículo-atrial na fase diastólica. Igualmente ao padrão pseudonormal, aqui existe um aumento diastólico do fluxo venoso pulmonar, que concorda com a elevação da onda E. O pico de fluxo reverso atrial e sua taxa estão aumentados e guardam correlação positiva com a pressão diastólica final de VE. O padrão restritivo está relacionado com estágios avançados de insuficiência cardíaca e com pior prognóstico clínico.⁽¹⁴⁾

Danzmann e colaboradores⁽¹⁴⁾ relataram que apesar da conhecida contribuição dos índices de DTM para a aferição diagnóstica e prognóstica na IC, o método é muito questionado, do ponto de vista técnico. As dificuldades e as limitações são baseadas na variabilidade dos achados em diferentes condições clínicas e hemodinâmicas: os efeitos da variação da pressão atrial esquerda sobre os diferentes graus de pré-carga do VE, eventualmente, produzem 'pseudonormalização' ou mesmo um padrão do tipo restritivo. A modalidade DPT consiste em uma modalidade conjunta à ecocardiografia com Doppler que permite estimar as velocidades de deslocamento miocárdico durante o ciclo cardíaco e analisar sinais de baixa frequência e alta amplitude produzida a partir do tecido miocárdico. A modalidade espectral, a mais comumente utilizada para avaliação das velocidades miocárdicas apresenta a mais alta resolução de tempo e velocidade. Com este método podem ser registradas as ondas S' de deslocamento sistólico e as ondas E' e A',

respectivamente de deslocamento miocárdico diastólico precoce e tardio. Este método pode ser acrescido de outros para uma complementação da análise da função de enchimento ventricular. ⁽¹⁴⁾

Nagueh e colaboradores⁽¹⁵⁾ realizaram um estudo com o intuito de avaliar se E' é um índice independente da pré-carga do VE que possa distinguir o padrão pseudonormal na análise de fluxo mitral de um padrão normal. E também testar a hipótese que uma correção de velocidade transmitral da onda E por influência do relaxamento miocárdico (isto é, a razão E/E') melhora esta relação com as pressões de enchimento. ⁽¹⁵⁾ Neste estudo 125 pacientes foram divididos em 3 grupos: o grupo normal, o grupo de déficit no relaxamento e o grupo pseudonormal. O grupo de déficit de relaxamento consistiu de 40 pacientes com hipertensão arterial sistólica (HAS), doença coronariana e/ou hipertrofia do VE, FEVE normal e um padrão de fluxo mitral com uma razão de velocidade de fluxo transmitral precoce (E/A) <1.0 . O grupo pseudonormal foi formado de 51 pacientes com sintomas de congestão pulmonar e pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) elevados (>40 mm Hg) por ecocardiografia Doppler, acompanhada por uma razão $E/A \geq 1.0$ e um TRIV ≤ 70 ms. Um subgrupo de 34 pacientes com dados hemodinâmicos invasivos tiveram uma média de PCP >12 mm Hg. Outro subgrupo de 26 pacientes com dados hemodinâmicos invasivos tiveram uma média na PCP ≤ 12 mm Hg. Finalmente, constatou-se que houve a associação da relação $E/E' > 10$ com uma melhor sensibilidade (91%) e especificidade (81%) para uma PCP >12 mm Hg. ⁽¹⁵⁾

Ommen, e colaboradores, ao estudar uma amostra de 100 pacientes submetidos ao cateterismo cardíaco e à avaliação ecocardiográfica por DTM e DPT, concomitantemente à mensuração pressórica intraventricular, verificou que o índice $E/E' > 15$ foi associado a uma pressão ventricular acima de 15 mmHg com especificidade de 86% (com um valor

preditivo positivo de 64%). No estudo existiu uma correlação significativa entre o E/E' e elevada pressão diastólica média do VE entre os pacientes que apresentavam FEVE<50% (mensurações invasivas) ($r=0.60$), o que não ocorreu nos pacientes com FEVE>50% ($r=0.47$). Além disso, a relação E/A foi mais bem correlacionada com a pressão diastólica média quando a FEVE era menor de 50% ($r=0.46$) do que quando a FEVE foi >50% ($r=0.28$).⁽¹⁶⁾

Nagueh e colaboradores ⁽¹⁷⁾ em outro estudo a qual avaliaram 100 pacientes com frequência cardíaca ≥ 100 batimentos por minuto descreveram uma correlação positiva e significativa entre a razão E/E' e o valor de pressão de cunha capilar pulmonar ($r=0,86$, $P\leq 0,01$). Foi inclusive proposta a equação $PCP=1,55+1,47(E/Em)$, que mostrou uma forte correlação com a pressão capilar pulmonar medida por cateterismo ($r=0,91$, $P<0,05$).

Por fim, segundo Danzmann e colaboradores ⁽¹⁴⁾, é pertinente salientar que o DPT não agrega necessariamente custo adicional ao exame, e o tempo necessário para a aquisição dos seus índices é irrelevante. Hoje, pode-se afirmar que o recurso do DPT é uma ferramenta simples, útil e ainda pode ser aprimorada.⁽¹⁴⁾

Remodelamento do VE

De acordo com Danzmann e colaboradores ⁽¹⁴⁾, o remodelamento do VE é gerado por fatores mecânicos, neuro-hormonais, e possivelmente genéticos, que alteram as dimensões, a morfologia e a função ventricular. Pode ocorrer em resposta às agressões em várias condições clínicas, incluindo isquemia aguda ou crônica, cardiomiopatias, hipertensão e doenças valvulares ou infecciosas. A disfunção progressiva leva a alterações estruturais como hipertrofia, perda de miócitos e o aumento da fibrose intersticial. Os índices de remodelamento podem servir para distinção epidemiológica de parâmetros

substitutivos associados a desfechos clínicos duros, como mortalidade. Torna-se, sendo, dessa forma, um elemento indispensável da análise na prática clínica de pacientes em IC. Um exemplo é o de um índice de massa do VE (IMVE), razão da massa do VE pela superfície corporal, que evidencia um padrão de remodelamento hipertrófico ventricular, ter o poder de sinalizar uma etiologia hipertensiva, já que a hipertrofia e a HAS estão muito comumente associadas. ⁽¹⁴⁾

Limitação da Capacidade Funcional em Pacientes com IC

A limitada capacidade funcional nos pacientes com IC tem como causa múltiplos fatores. A disfunção muscular periférica, a limitação do desempenho cardíaco, a resposta ventilatória anormal ao exercício ou a combinação destes, são os principais fatores contribuintes para essa limitação. ⁽¹⁸⁾ A atrofia muscular, substituição da composição de fibras de contração lenta para contração rápida, redução da capacidade oxidativa e acúmulo de gordura são algumas anormalidades histoquímicas e enzimáticas musculares de pacientes com IC. ⁽⁶⁾

O consumo de oxigênio (VO_2) é mais baixo nos pacientes com IC, e vem seguido de um aumento precoce na concentração plasmática de lactato. Ocorre uma deficiência de aumento do fluxo sanguíneo muscular durante o exercício como consequência de uma incapacidade de vasodilatação metabólica dentro do músculo esquelético, atribuída à excessiva vasoconstrição mediada simpaticamente, ativação do sistema renina-angiotensina e níveis aumentados de endotelina. ⁽⁶⁾

Achados, contudo, sugerem que a limitação ao exercício pode não ocorrer por incapacidade na entrega de oxigênio ao músculo exercitado, e sim por incapacidade do músculo exercitado de utilizar o oxigênio. Biópsias realizadas em músculos esqueléticos de

pacientes com IC revelaram atrofia moderada e alterações biomecânicas como mudança na distribuição do tipo de fibra do músculo esquelético e reduzida capacidade oxidativa do músculo. ⁽¹⁹⁾

Fatores cardiopulmonares limitantes da capacidade funcional

Na IC descompensada pode ocorrer choque cardiogênico que é associado a exagerado mecanismo de vasoconstrição da musculatura periférica e prejudicada perfusão de órgãos vitais, entre outros. A perfusão prejudicada juntamente à congestão e ao edema pulmonar contribui para a dispnéia e/ou fadiga nos pacientes descompensados. Em muitos casos de IC crônica bem tratada, porém, o DC permanece próximo do normal durante estágios precoces de exercício e somente próximo do pico de exercício é que aparece alguma redução perceptível vista. ⁽⁶⁾

Há evidência que pacientes com IC interrompem o exercício em razão de sintomas de intolerância ao esforço por fadiga muscular e/ou dispnéia em um ponto no qual existe aparente reserva cardiopulmonar. ⁽²⁰⁾

Mancini e colaboradores ⁽²¹⁾ estudaram o efeito da infusão de dobutamina como tentativa de aumentar o fluxo sanguíneo periférico pelo aumento da capacidade de desempenho cardíaco durante exercício. O estudo não mostrou aumento na tolerância ao exercício ou redução na fadiga. Este fato foi salientado pelos autores, ter ocorrido porque o DC pode não ter um fator muito limitante, ou porque a resposta de aumento do fluxo sanguíneo não permitiu maior perfusão do músculo, mas sim uma maior perfusão na superfície da pele. ⁽²¹⁾ Dessa forma, tem sido amplamente sugerido que fatores periféricos, localizados, sobretudo no músculo esquelético, sejam os principais determinantes da baixa tolerância ao esforço nesses indivíduos.

A suplementação de oxigênio inalado durante teste de exercício máximo pode aumentar a duração do exercício no paciente com IC, principalmente por uma redução na dispnéia, apesar de não existir a evidência de que isso pode ser devido a algum efeito de entrega de oxigênio aumentada. ⁽⁶⁾

Embora a dispnéia ao esforço seja um dos principais sintomas clínicos nesses pacientes, alguns autores estimam que o exercício seja limitado por fatores periféricos ou centrais e não pela função pulmonar. É aceito que o trabalho muscular ventilatório não é um sinal predominante para a sensação de dispnéia. Outros mecanismos tais como a ativação quimiorreceptora, resistência ao fluxo aéreo ou perfusão muscular, sozinha ou em combinação, são defendidos por serem os principais determinantes para essa sensação. ⁽⁶⁾ Entretanto, outros estudos têm evidenciado que existe uma limitação pulmonar ao desempenho de exercício em pacientes com IC. ⁽²²⁾

Os sistemas cardiovasculares e pulmonares são essenciais para função respiratória normal, uma vez que eles distribuem o oxigênio atmosférico aos músculos esqueléticos periféricos. Por conseguinte, a falha no sistema cardiopulmonar resulta em diminuição da função pulmonar e principalmente, na força muscular respiratória. ⁽⁹⁾

A incapacidade de realizar exercícios ou pequenos esforços e o processo fisiopatológico associado com a IC afeta consideravelmente os músculos periféricos. A musculatura esquelética de pacientes com IC apresentam fibras tipo I e II com diâmetros reduzidos. Estas alterações sugerem que o cansaço muscular nestes pacientes pode ser relacionado com esgotamento da fosfocreatina pela acidez intracelular, causando uma redução em força muscular de até 50 % da Pressão inspiratória máxima. ⁽⁹⁾

As mudanças na função pulmonar em pacientes com IC podem ser também conseqüência da hipertensão pulmonar venosa crônica. Esta anormalidade hemodinâmica

produz uma diminuição da complacência pulmonar e um aumento na resistência ao fluxo aéreo, que são os maiores componentes do trabalho respiratório. ⁽²²⁾ Comparados com sujeitos controles normais, os pacientes com IC apresentam um custo respiratório metabólico aumentado, excessiva ventilação e pressão pulmonar aumentada. ⁽⁸⁾

A ocorrência de respirações periódicas induzidas ao exercício também foram relatadas por autores anteriormente. ^(23,24) Essa desordem foi associada a uma atividade simpática aumentada e pior prognóstico em pacientes com IC. ⁽²⁴⁾

Musculatura Respiratória na IC

A resistência muscular respiratória avaliada pela capacidade ventilatória máxima sustentada está reduzida em pacientes com IC. Há precoce desoxigenação dos músculos respiratórios, fraqueza muscular, alterações na histologia diafragmática, aumentado trabalho diafragmático e desoxigenação dos músculos acessórios da ventilação. ⁽⁶⁾

Os pulmões de pacientes com IC exibem um componente restritivo nos testes convencionais de função pulmonar que está acompanhado por diminuição da complacência dinâmica e aumento da resistência na via aérea, as quais resultam em aumentado trabalho respiratório. ⁽⁶⁾ Desse modo, é provável que na IC o custo metabólico da respiração pode afetar consideravelmente o desempenho no exercício. Mancini e colaboradores comprovaram esse fato ao demonstrarem, nos pacientes com IC, um aumento significativo na duração ao exercício, diminuição subjetiva da dispnéia ao esforço e declínio na desoxigenação da musculatura respiratória acessória após a descarga aguda de trabalho respiratório com aplicação de gás hélio. O pico VO_2 , a duração do exercício e a sensação de dispnéia não foram alterados nos sujeitos controles. ⁽²²⁾ Segundo os autores, a melhora no desempenho ao exercício ocorreu devido a redução na turbulência e resistência da via

aérea. A redução no trabalho respiratório promovida pela modificação na densidade do gás pode ter causado um desvio do aporte sanguíneo da musculatura pulmonar para musculatura periférica exercitada. E essa mudança proposital na distribuição do fluxo sanguíneo aos músculos pode ter resultado na habilidade de executar maior trabalho. Um quociente respiratório mais baixo ao final do exercício em pacientes com IC também sugere que um menor trabalho anaeróbico foi executado para que todos músculos funcionassem. Esse estudo, no entanto, teve como limitação a falta de mensuração do trabalho respiratório durante o exercício. ⁽²²⁾

O estudo de Tikunov e colaboradores⁽⁷⁾ relataram um aumento no metabolismo oxidativo do músculo diafragma na IC. Através de análises de biópsias do diafragma de pessoas normais e de pacientes com IC, nos sujeitos normais foram encontradas 43±2% de fibras musculares tipo I, 40±2% do tipo IIa e 17±1 de tipo IIb. Em contraste, a distribuição das fibras foram diferentes nos pacientes com IC, com 55±2%, para fibras tipo I, 38±2% tipo IIa e 7±2% tipo IIb, mostrando uma diferença estatística significativa para o aumento das fibras tipo I ($p<.0001$) nos pacientes com IC em relação aos normais, e diminuição nos níveis de fibra tipo IIb nos pacientes com IC em comparação aos sujeitos normais. ⁽⁷⁾

Esse aumento no metabolismo oxidativo na IC por aumento nas fibras tipo I (55±2%) exerceu uma intensidade constante de exercício que resultou em aumentada resistência. A mudança da composição dos tipos de fibras rápidas em direção a isoformas lentas, e um aumento na capacidade enzimática nos músculos dos membros são citados em experimentos animais e humanos como consequência do exercício de resistência. Portanto, os músculos respiratórios que estão sujeitos a aumentos no trabalho respiratório responderão a longo prazo com adaptações do treinamento de resistência em compensação de uma inatividade física de membros. ⁽⁷⁾

Os fatores pulmonares parecem realmente contribuir para a limitação ao desempenho no pico do exercício em pacientes com IC. Desse modo, pode-se supor que alguma intervenção que altere favoravelmente a função cardiopulmonar integrada pode reduzir a dispnéia e o desconforto das pernas, e melhorar o desempenho ao exercício. No estudo de Dall'ago e colaboradores evidenciou-se que um treinamento muscular inspiratório por doze semanas sob 30% da pressão inspiratória máxima produziu aumento da força muscular respiratória em 115%, do pico de VO₂ em 17%, em 19% e da distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos (TC6m). Foi relatado também, nesse estudo, a redução da oscilação ventilatória durante o exercício. ⁽²⁵⁾

Teste de caminhada dos 6 minutos como mensuração da capacidade funcional

A avaliação da capacidade funcional é um importante método para estratificação de risco nos pacientes com IC. O padrão ouro para avaliação da capacidade funcional é o teste cardiopulmonar. Variáveis derivadas deste teste, como pico máximo de consumo de O₂ (VO_{2max}), limiar anaeróbico, relação entre ventilação minuto e produção de CO₂ (VCO₂) fornecem importante informação prognóstica. Entretanto, o teste cardiopulmonar é de alto custo e difícil de conduzir e a disponibilidade de pessoal treinado é geralmente limitado. ⁽²⁶⁾

Uma alternativa simples de exercício submáximo é o TC6m que é largamente utilizado na avaliação do estado funcional de pacientes com IC. O TC6m reproduz atividades de intensidade submáxima, é sensível às mudanças na qualidade de vida e prediz a sobrevida em pacientes com IC. ⁽²⁶⁾

O TC6m avalia as respostas globais e integradas de todos os sistemas envolvidos durante o exercício, incluindo os sistemas pulmonar e cardiovascular, circulação sistêmica

e periférica, unidades neuromusculares e metabolismo muscular. Reflete a capacidade funcional global, mas não produz dados específicos sobre o funcionamento individual de cada órgão e sistema envolvidos no exercício ou o mecanismo de limitação, como é possível com o teste de exercício cardiopulmonar máximo (ergoespiométrico).⁽²⁶⁾

Como o TC6m acessa o nível de capacidade funcional submáxima, a maioria dos pacientes não atinge o esforço máximo durante os 6 minutos. Ao contrário, eles escolhem a sua própria intensidade de exercício e estão livres para descansar.⁽²⁷⁾ Em razão desse fato, uma limitação do teste é sua pobre correlação com o VO₂ medido no teste ergoespiométrico.⁽²⁸⁾

Ventilação não-invasiva na IC

Desde a década passada, vários estudos têm abordado a aplicação de ventilação não-invasiva (VNI), particularmente o modo contínuo de ventilação CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) (figura 3), como tratamento para melhora do desempenho ventricular esquerdo em pacientes com IC.⁽²⁹⁻³¹⁾

A idéia que o aumento na pressão intratorácica diminui efetivamente a pós-carga do VE foi popularizada por Criley e colaboradores⁽³²⁾ em meados dos anos 70. Os pesquisadores demonstraram que a tosse auto-administrada induziu ressucitação cardiopulmonar devido ao aumento na pressão intratorácica e no DC com transferência do fluxo sanguíneo. O coração por ser visto como uma câmara que requer pressão para gerar força suficiente para propulsar sangue para os vasos extratorácicos. Segundo os autores, com adequadas pressões de enchimento ventricular esquerdo, a força exigida por essa câmara pode ser diminuída por redução na resistência arterial sistêmica ou por diminuição da pressão que envolve a câmara.⁽³²⁾

Estudos relatam forte evidência a favor do uso do CPAP em pacientes com edema

agudo pulmão (EAP), em relação à diminuição nas taxas de intubação e melhora na sobrevida. ⁽¹⁾ Através da diminuição da pressão transmural ventricular esquerda, o CPAP mostrou reduzir a pré-carga e aumentar o DC, fazendo desta uma atrativa modalidade para terapia no EAP. ⁽³³⁾

Através da pesquisa por bases de dados online foram identificados 21 ensaios clínicos cegos ou não-cegos, randomizados ou quase-randomizados envolvendo 1071 pacientes com edema pulmonar cardiogênico agudo ou crônico a qual a ventilação não-invasiva CPAP e/ou duplo-nível mais cuidado padrão foi comparado com cuidado médico padrão somente. Comparado com cuidado médico padrão, CPAP reduziu significativamente a mortalidade hospitalar (Risco Relativo 0.6, Intervalo de confiança 95%:0.45 – 0.84) e intubação endotraqueal (Risco Relativo 0.53, IC 95%: 0.34 – 0.83) com número necessário para tratar de 13 e 8, respectivamente. Não foi encontrada diferença entre tempo de internação com duplo-nível, entretanto o tempo de internação em unidade terapia intensiva foi reduzido por 1 dia. ⁽³⁴⁾ Uma metanálise, publicada em 2006, avaliou 23 estudos que aplicaram VNI pelo modo ventilatório CPAP ou pressão positiva por duplo nível em pacientes com EAP. Nesse estudo foi mostrado que os dois modos ventilatórios comparados reduziram a necessidade de subsequente intubação nestes pacientes. E quando comparado com terapia tradicional (considerada oxigenoterapia), somente o modo CPAP reduziu a mortalidade. ⁽³⁵⁾

Porém, recentemente Gray e colaboradores ⁽³⁶⁾ relatam nenhuma diferença significativa na mortalidade em 7 dias entre os pacientes que receberam terapia padrão com oxigenoterapia versus aqueles que receberam VNI (duplo-nível e CPAP) (p=0.87) no ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado com 1069 pacientes. Não foi encontrada nenhuma diferença no desfecho combinado morte-intubação dentro de 7 dias

entre os dois grupos de pacientes que receberam VNI (CPAP e duplo-nível). Quando comparado com terapia padrão (oxigenoterapia), a VNI foi associada com aumento na melhora em uma hora após o início do tratamento na dispnéia relatada pelo paciente, acidose e hipercapnia.⁽³⁶⁾

Nas últimas décadas tem sido constatado que os distúrbios do sono são bastante comuns em pacientes com IC, o que contribui para o aumento da mortalidade nesses pacientes.⁽³⁷⁻³⁹⁾ A terapia de CPAP noturna tem mostrado redução da frequência da apnéia, melhora oxigenação noturna, nos sintomas da IC, na FEVE e na diminuição da atividade simpática nervosa.⁽⁴⁰⁾ As evidências tem mostrado o CPAP como um tratamento seguro e efetivo na fase de descompensação da IC com EAP, pelo menos na redução da dispnéia e melhora da acidose e hipercapnia.⁽³⁶⁾ Mas quando se trata de pacientes compensados que não apresentem EAP, há controvérsias sobre os efeitos da aplicação da VNI.

Modalidades de VNI

A ventilação por pressão positiva auxilia a ventilação pela entrega de gás pressurizado para as vias aéreas, pois produz aumento da pressão transpulmonar e insuflação dos pulmões. A exalação ocorre por meio do recolhimento elástico dos pulmões e de alguma força exercida pelos músculos expiratórios. A maior diferença entre o modo de ventilação invasivo e não-invasivo é o uso de interfaces ou máscaras. Estes são dispositivos que conectam o tubo de ventilação à face do paciente e facilitam a entrada do gás pressurizado nas vias aéreas, mantendo uma determinada pressão enquanto fornecem adequado fluxo, de acordo com a necessidade do paciente.⁽⁴¹⁾

Uma variação do CPAP é a pressão positiva das vias aéreas em duplo nível (figura 4). Enquanto o CPAP utiliza um único nível de pressão, o duplo-nível utiliza dois: (1) a

pressão inspiratória positiva das vias aéreas e (2) a pressão expiratória positiva das vias aéreas. Em modo espontâneo, o duplo-nível responde ao fluxo do próprio paciente e oscila entre pressão mais alta (inspiração) e pressão mais baixa (expiração). Quando a inspiração é detectada, a pressão mais alta é entregue em um tempo fixo ou até a taxa de fluxo cair abaixo de um nível limiar. ⁽³⁰⁾ O modo espontâneo de pressão duplo-nível é similar à idéia de pressão suporte. A terminologia difere, entretanto, pois no modo duplo-nível a pressão expiratória é equivalente à PEEP e na pressão inspiratória é equivalente à soma da PEEP e nível de pressão suporte. Então, se a pressão é ajustada à 12cmH₂O para pressão inspiratória e 5cm H₂O para pressão expiratória, isto é equivalente ao ajuste de 7cmH₂O para pressão suporte e 5cmH₂O para PEEP. ⁽³⁰⁾

A PEEP é utilizada rotineiramente no suporte ventilatório de pacientes para aumentar a pressão média das vias aéreas e o volume pulmonar. Frequentemente, são utilizados níveis de 3 a 5 cmH₂O para a maioria dos pacientes adultos para prevenir a atelectasia e melhorar o intercâmbio gasoso. A válvula ideal de PEEP é um resistor de limite verdadeiro, que apresenta resistência ao fluxo igual a zero e que gera uma pressão totalmente independente do fluxo. Nenhuma válvula de PEEP atinge este ideal. Todas elas oferecem alguma resistência ao fluxo e, por essa razão, podem impor uma carga adicional de trabalho expiratório ao paciente. As contra-indicações da PEEP incluem hipotensão, pneumotórax não tratado, pressão intracraniana elevada, pressão máxima de insuflação e pressões de sustentação da insuflação máximas (isto é, $\approx 35\text{cmH}_2\text{O}$) excessivas. ⁽³⁰⁾

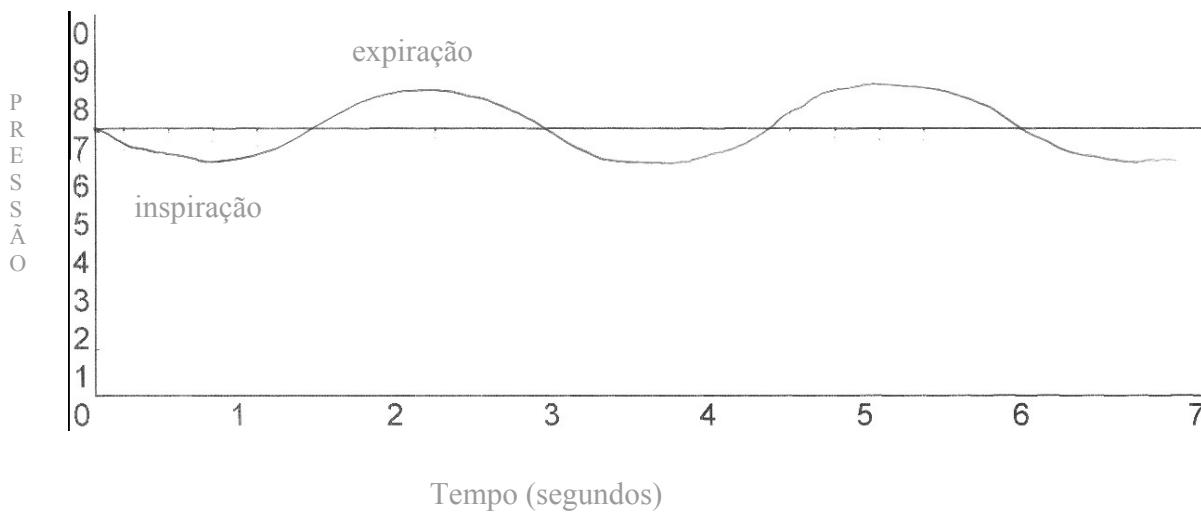
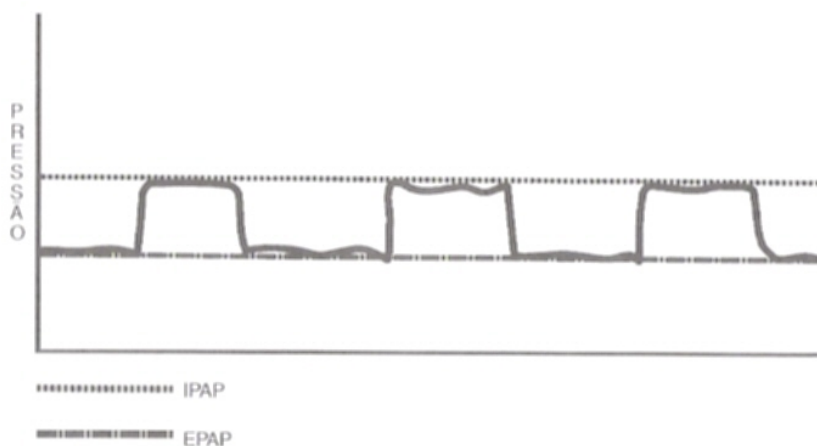


Figura 3: Onda da pressão das vias aéreas mostrando o modo CPAP (modificado de Chatburn e Scanlan, 2000) ⁽⁴²⁾



IPAP: pressão inspiratória positiva das vias aéreas; EPAP: pressão expiratória positiva das vias aéreas.

Figura 4: Onda da pressão positiva contínua das vias aéreas em Duplo-nível (modificado de Chatburn e Scanlan, 2000) ⁽⁴²⁾

Efeitos hemodinâmicos do uso da pressão positiva

O pulmão, quando submetido à pressão positiva, aumenta a pressão intratorácica e conduz a mudanças no volume pulmonar. Tal variação volumétrica acarreta alteração significativa da resistência e capacitância vascular pulmonar. Variações de volume e

alterações hemodinâmicas ocorrem pela compressão do coração no mediastino. Todos esses efeitos podem ser descritos em processos que afetam a contratilidade e a pré e pós-carga de ventrículo direito (VD) e VE. ⁽⁴¹⁾ Entretanto, os efeitos hemodinâmicos agudos da pressão positiva no cardiopata estável são controversos, um exemplo é o efeito sobre o débito cardíaco, que pode aumentar diminuir ou ficar inalterado. Essas diferenças refletem as variadas populações de pacientes estudadas.

Baratz e colaboradores ⁽²⁹⁾ estudaram os efeitos hemodinâmicos agudos do uso do CPAP com pressão incremental de 5, 10, 15 cm H₂O por 20 minutos em 13 pacientes com IC compensada. Foi observado aumento no DC de 400 ml ou mais em sete dos 13 pacientes após o uso do CPAP. Entre os seis pacientes que responderam ao CPAP houve uma tendência em apresentar frequência cardíaca (FC) mais baixa e FEVE mais alta em comparação ao grupo não respondente. ⁽²⁹⁾

O estudo de Bradley ⁽⁴³⁾ relatou o uso de CPAP por máscara nasal em 22 pacientes com cardiomiopatia idiopática e FEVE < 45% internados para avaliação hemodinâmica através de cateterismo cardíaco. Houve divisão dos pacientes incluídos em 2 grupos; o grupo de pacientes com pressão capilar pulmonar (PCP) ≥ 12 mmHg e com PCP < 12mmHg. Foram mostradas respostas hemodinâmicas muito diferentes nos dois grupos de PCP. Entre os pacientes com PCP ≥ 12 mmHg (n=11), houve aumento no índice cardíaco e índice de trabalho sistólico após a aplicação de CPAP. Entretanto, na maioria dos pacientes com PCP < 12 mmHg houve redução do IC e do índice de trabalho sistólico. ⁽⁴³⁾ Nesse mesmo estudo foi observada diminuição significativa na resistência venosa sistêmica nos pacientes com PCP ≥ 12 mmHg, indicando uma redução na impedância à ejeção do VE. Os resultados vistos derivaram, segundo os autores, do fato de que elevadas pressões diastólicas são determinantes da melhora no DC e VS com uso VNI. Pois, produzem diminuição na pré e

pós-carga do VE e a melhora na mecânica miocárdica.⁽⁴³⁾

Naughton e colaboradores mostraram os efeitos do CPAP na pressão intratorácica e pressão transmural do VE, comparando indivíduos saudáveis e pacientes com IC. Nesse estudo foi observado que os músculos inspiratórios de pacientes com IC crônica geravam força maior a cada respiração e que pressão esofágica na sístole, usada para estimar a pressão extra-cardíaca, contribuiu para uma maior pressão transmural no VE. Desta forma, o uso do CPAP diminuiu o trabalho dos músculos inspiratórios por aumentar pressão intratorácica em pacientes com IC, e reduziu a pré-carga do VE sem comprometer o índice cardíaco.⁽³¹⁾

Efeitos da VNI no desempenho ao exercício

Há evidências de dois efeitos na resposta cardiovascular em condições subnormais de exercício máximo, como ocorre em pacientes com IC: 1) uma parte substancial do DC (acima de 14-16%) é dirigida aos músculos respiratórios para auxiliar na demanda metabólica; e 2) fluxo sanguíneo é reduzido aos músculos locomotores em razão do vasoconstricção simpaticamente induzida originada pela musculatura respiratória.⁽⁴⁴⁾ Utilizando-se da hipótese de que a aplicação de pressão positiva produziria uma descarga dos músculos respiratórios durante o exercício máximo, Harms, e colaboradores⁽⁴⁴⁾ realizaram estudo comparando o uso da pressão positiva com o uso da resistência respiratória aumentada por carga inspiratória em 8 atletas ciclistas. Com a descarga dos músculos respiratórios (via assistência ventilatória), o DC e o VO₂ total foram reduzidos, refletindo menor trabalho muscular. Ocorreu aumento do fluxo sanguíneo e do VO₂ para as pernas devido à diminuição na resistência vascular dessas. Sendo que, no grupo de resistência inspiratória aumentada houve aumento da resistência vascular dos músculos locomotores.⁽⁴⁴⁾

Miller e colaboradores ⁽⁴⁵⁾ pesquisaram se o aumento na pressão intratorácica inspiratória (PTI) produzida durante o exercício contribui para melhora na resposta cardíaca e fluxo sanguíneo dos membros locomotores observada na IC. Cinco cães saudáveis exercitaram-se em esteira e também após a indução de IC. Foi observado que a remoção de aproximadamente 70% da excursão inspiratória da PTI produzida normalmente durante o exercício (15 cmH₂O) reduziu o VS em animais saudáveis por $5 \pm 2\%$, porém aumentou o VS e DC em animais com IC por $5 \pm 1\%$. A remoção de grande parte da excursão inspiratória obtida pela pressão positiva não mostrou efeito significativo na distribuição de fluxo sanguíneo em animais saudáveis, mas aumentou o fluxo sanguíneo dos membros inferiores ($9 \pm 3\%$) nos animais após a indução de IC. ⁽⁴⁵⁾

O'Donnell e colaboradores ⁽¹⁸⁾ sugeriram que em pacientes com IC durante o exercício, a assistência ventilatória, por simular uma descarga dos músculos ventilatórios, melhorou o desempenho cardíaco e aumentou o fluxo sanguíneo do músculo periférico. Essas alterações mostraram efeitos benéficos sobre a dispnéia e no desconforto das pernas. O tempo de exercício total aumentou significativamente com o uso de pressão suporte (PS) ($2,8 \pm 0,8$ min ou $43 \pm 14\%$; $p=0,004$), mas modestamente com CPAP ($1,4 \pm 0,7$ min ou $28 \pm 5\%$; $p=0,079$) comparado com o grupo controle. Apesar das diferenças no tempo de exercício, o pico da escala de Borg da dispnéia e o desconforto nas pernas não alteraram em resposta ao CPAP e PS. O declive na escala de Borg para o desconforto das pernas sobre o tempo foi significativamente reduzido em resposta a PS comparada com grupo controle, mas não mudou com uso do CPAP. Declives da escala de Borg para dispnéia sobre o tempo não diferenciaram entre o grupo controle, PS nem CPAP. O trabalho muscular respiratório foi diminuído do controle em $39 \pm 4\%$ e $25 \pm 4\%$ durante PS e CPAP, respectivamente. ⁽¹⁸⁾

Em resumo, neste estudo foi encontrado melhora no desempenho de exercício e taxa de

percepção à dispnéia como resultado da aplicação da VNI. O alívio do desconforto das pernas ao esforço foi o principal contribuinte e correlacionou-se bem com a descarga dos músculos inspiratórios.

Desta forma, a VNI pode ser utilizada como uma ferramenta útil para facilitar a reabilitação de pacientes com IC sob condições supervisionadas.

De acordo com os estudos discutidos, poucos avaliaram a resposta hemodinâmica pela ecocardiografia em pacientes com IC por diferentes etiologias, como exemplo, pacientes com IC por disfunção diastólica. As evidências são escassas em relação às modificações evolutivas nos índices de avaliação da função de enchimento por Doppler Tissular e em outros parâmetros hemodinâmicos como: função contrátil, geometria ventricular e atrial esquerda, análise das câmaras direitas e veia cava inferior e pressão arterial pulmonar, após a aplicação de pressão positiva intratorácica. Também há poucos estudos que comparam os tipos de VNI em pacientes com IC compensados.

A partir da evidência de que o uso da VNI pode causar diminuição no trabalho respiratório, hipotetiza-se que após o uso da pressão positiva durante 60 minutos em repouso, os pacientes com IC podem melhorar sua capacidade ao exercício como resultado do alívio na dispnéia. No presente estudo objetiva-se avaliar os efeitos agudos da VNI em pacientes com IC pós-episódio de descompensação hemodinâmica. Avaliando então parâmetros da função sistólica e diastólica do VE, bem como diâmetros e volume do átrio esquerdo, diâmetros do ventrículo direito e da veia cava inferior por ecocardio com Doppler tissular e capacidade funcional através do teste de caminhada dos 6 minutos entre os modos ventilatórios CPAP versus a pressão positiva nasal duplo-nível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bocchi, E. A., et al., I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Descompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*,2005. 85 Suppl 3: p.49-94;1-48.
2. Ho,K.K.,et al., The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*,1993. 22 (4 Suppl A): p.6A-13A.
3. Ministério da Saúde. Informações de saúde: estatísticas gerais, mortalidade e nascidos vivos. 2008 jun[capturado em 2008 jun 15]: disponível em <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B378C5D0E0FG22H0IJr0L1M0N&VInclude=../site/infsaude.php&PB=0>.
4. Brutsaert, D.L., Cardiac dysfunction in heart failure: the cardiologist's Love affair with time. *Prog Cardiovasc Dis*, 2006. 49 (3): p. 157-81.
5. Francis, D.P.,Davies, and A.J.Coats, Diagnostic exercise physiology in chronic heart failure. *Heart*, 2001. 86 (1): p.17-20.
6. Drexler,H. and A.J.Coats, Explaining fatigue in congestive heart failure. *Annu rev Med*, 1996.47:p.241-56.
7. Tikunov, B., S. Levine, and D. Mancini, Chronic congestive heart failure elicits adaptation of endurance exercise in diaphragmatic muscle. *Circulation*, 1997. 95 (4): p.910-6.
8. Mancini, D.M., et al., Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*, 1992. 86 (3); p. 909-18.
9. Forgiarini, L.A., et al., Evaluation os respiratory muscle strength and pulmonary function in heart failure patients. *Arq Bras Cardiol*, 2007. 89 (1): p.36-41.
10. Kirkpatrick, J.N., et al., Echocardiography in heart failure: application, utility, and new horizons. *J am Coll Cardiol*, 2007. 50 (5): p. 381-96.
11. Swedberg, K., at al., Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of

- Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005. 26 (11): p. 1115-40.
12. Vasan, R.S., et al., Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*, 1999. 33 (7): p.1948-55.
 13. Zipes, D.P., et al., Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: 7ª edição. 2001.
 14. Nagueh,S.F.,et al., Doppler tissue imaging; a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30 (6):p. 1527-33.
 15. Danzmann, L.C., A relevância do remodelamento atrioventricular na avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca: um estudo de ecocardiografia com Doppler. 66 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares/UFRGS. Porto Alegre, 2006.
 16. Ommen, S.R., Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 2000. 102 (15): p. 1788-94.
 17. Nagueh, S.F., et al., Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation*, 1998. 98 (16): p.1644-50.
 18. O'Donnell, D.E., et al., *Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(6): p. 1804-11.
 19. Mancini, D.M., et al., Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*, 1992. 85 (4): p. 1364-73.

20. Clark, A.L., J.L.Sparrow, and A.J. Coats, Muscle fatigue and dyspnea in chronic heart failure: two sides of the same coin? *Eur Heart J*, 1995. 16 (1): p.49-52.
21. Mancini, D.M., et al., Effect of dobutamine on skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1990. 65 (16): p.1121-6.
22. Mancini, D., L. Donchez, and S. Levine, Acute unloading of the work of breathing extends exercise duration in patients with heart failure. *J am Coll Cardiol*, 1997. 29 (3): p.590-6.
23. Ribeiro, J.P., et al., Periodic breathing during exercise in severe heart failure. Reversal with milrinone or cardiac transplantation. *Chest*, 1987. 92 (3): p. 555-6.
24. Piepoli, M. F., et al., Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure. Do Cheyne and Stokes have an important message for modern-day patients with heart failure? *Eur Heart J*, 1999. 20 (13): p. 946-53.
25. Dall'Ago, P., et al., Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47 (4): p. 757-63.
26. Ingle, L., et al., Prognostic value of the 6 min walk test and self-perceived symptom severity in older patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2007. 28 (5): p.560-8.
27. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166 (1): p.111-7.
28. Fleg, J.L., et al., assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 2000. 102 (13): p. 1591-7.
29. Baratz, D.M., et al., Effect of nasal continuous positive airway pressure on cardiac output and oxygen delivery in patients with congestive heart failure. *Chest*, 1992. 102 (5): p.1397-401.
30. Hillberg, R.E., and D.C. Johnson, Noninvasive ventilation. *N Engl J Med*, 1997. 337 (24): p. 1746-52.

31. Naughton, M.T., et al., Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1995. 91(6): p.1725-31.
32. Criley, J.M., A.H. Blaufuss, and G.L. Kissel, Cough-induced cardiac compression. Self-administered form of cardiopulmonary resuscitation. *Jama*, 1976. 236 (11); p.1246-50.
33. Agarwal, R., et al., Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J*, 2005. 81 (960): p. 637-43.
34. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, Sen A, Hawkes CA, Soares B, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD005351.
35. Peter, J.V., et al., Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet*, 2006. 367 (9517): p.1155-63.
36. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359(2):142-51.
37. Ryan, C.M., et al., Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 2005. 60 (9): p. 781-5.
38. Krachman, S.L., et al., Effect of nasal continuous positive airway pressure on oxygen body stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure. *Chest*, 2003. 123 (1): p.59-56.
39. Sin, D.D., et al., Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*, 2000. 102(1): p. 61-6.
40. Bradley, T.D., et al., Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*, 2005. 353 (19): p. 2025-33.

41. Mehta S. and N.S. Hill, Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163 (2): p. 540-77.
42. Scanlan, C.L., Wilkins, R.L., Stoller, J.K., *Fundamentos da terapia respiratória de EGAN*. São Paulo: Ed Manole, 7ª edição. 2000.
43. Bradley, T.D., et al., Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*, 1992. 145(2 Pt 1): p. 377-82.
44. Harms, C.A., et al., Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol*, 1998. 85 (2): p. 609-18.
45. Miller, J.D., et al., The effects of inspiratory intrathoracic pressure production on the cardiovascular response to submaximal exercise in health and chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007. 292(1): p. H580-92.

CAPÍTULO II: Artigo

AVALIAÇÃO FUNCIONAL E ECOCARDIOGRÁFICA POR ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DOS EFEITOS AGUDOS DE DOIS MODOS DE VENTILAÇÃO NÃO- INVASIVA NASAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença multi-sistêmica com manifestações que vão além do sistema cardiovascular. A detecção objetiva de limitação da capacidade ao exercício aeróbico na IC é uma unificação dos principais conceitos dessa doença, e não somente um aspecto.^[1] A fadiga é o fator contribuinte mais importante e está presente em aproximadamente 10-20% dos novos casos de IC.^[2]

Os principais objetivos do tratamento da IC têm sido o prolongamento na vida dos pacientes e melhora da qualidade, e como condição crônica, o controle dos seus sintomas e o efeito na capacidade funcional e qualidade de vida são importantes objetivos de tratamentos.

Os pacientes com IC apresentam extensas anormalidades estruturais e funcionais dos músculos esqueléticos, por exemplo, a resposta hemodinâmica anormal, a disfunção endotelial e vascular do músculo liso em repouso e ao exercício, além das intrínsecas mudanças nestes músculos. Alterações nos níveis de neurohormônios na IC resultam em elevação das catecolaminas, da angiotensina, do fator natriurético atrial, do fator de necrose tumoral e de outras citocinas.^[3] Quanto aos músculos respiratórios de pacientes com IC,

por serem músculos esqueléticos, são observadas as seguintes alterações: 1) resistência muscular respiratória reduzida, 2) desoxigenação dos músculos respiratórios, 3) alterações na histologia diafragmática, 4) aumento do trabalho diafragmático.^[4]

O CPAP e Duplo-nível têm grau I de recomendação e nível B de evidência de medida geral de tratamento de pacientes com congestão pulmonar e edema agudo de pulmão que não responderam às condutas iniciais de acordo com a Diretriz Latino-Americana de IC Descompensada.^[5] O CPAP tem mostrado também evidências de ser um seguro e efetivo tratamento noturno adjunto para pacientes com distúrbios relatados de sono.^[6-8] Porém, quando tratam-se de pacientes compensados, sem distúrbio relatado ao sono, os resultados de estudos atuais são conflitantes quanto aos benefícios dessa técnica. Igualmente, se a escolha de um modo ventilatório pode trazer benefícios.

A assistência ventilatória mostrou melhorar o desempenho no exercício e a taxa de percepção à dispnéia em pacientes com IC.^[9] A partir da evidência de que o uso da VNI pode causar diminuição no trabalho respiratório nossa hipótese de estudo é que a aplicação de pressão positiva durante 60 minutos em repouso em pacientes com IC crônica pode melhorar a capacidade ao exercício desses como resultado do alívio na dispnéia, melhora na ventilação e oxigenação sangüínea.

O objetivo do presente estudo é avaliar os efeitos da VNI nasal, imediatamente após 60 minutos, por modo ventilatório CPAP comparado o Duplo-nível em pacientes com IC pós alta de internação hospitalar através da capacidade funcional pelo teste da caminhada dos 6 minutos (TC6m) e em parâmetros ecocardiográficos da função cardíaca.

Métodos

Delimitação. Estudo clínico randomizado realizado no período de fevereiro de 2007 até março de 2008 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - RS.

Considerações éticas. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do mesmo hospital sob número de inscrição 06.353, aprovado em abril de 2006.

Financiamento. O estudo recebeu verba do fundo de incentivo à pesquisa (FIPE) do HCPA para realização de exames ecocardiográficos, TC6m e eletrocardiograma.

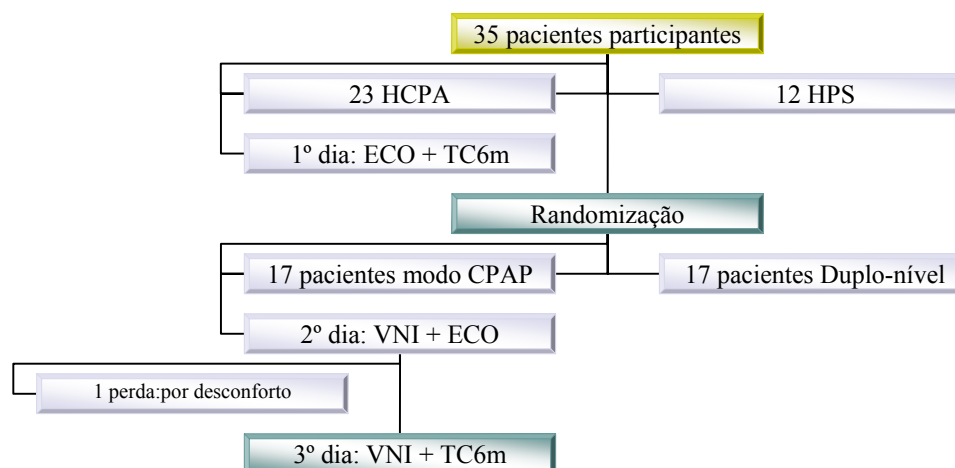
Seleção da amostra. Foram encaminhados aos pesquisadores 47 pacientes de acordo com critérios de Framingham^[10] para IC, recrutados do serviço de Emergência do HCPA e Unidade Clínica Cardiológica do Hospital de Pronto Socorro (HPS) de Porto Alegre/RS após a alta hospitalar. Após serem avaliados clinicamente, os pacientes eram convidados a participar do estudo.

Os critérios de exclusão foram pacientes que apresentassem síndrome coronariana aguda pelo período de duas semanas anteriores, infecções, derrame pericárdico, lesões graves das válvulas mitral/aórtica, arritmias e marcapasso artificial, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, cirurgia cardíaca dentro de 3 meses antes do estudo, e estado mental alterado.

Trinta e cinco pessoas preencheram os critérios de inclusão, 23 foram oriundos da Emergência do HCPA e 12 no HPS.

Os pacientes realizaram ecocardiografia e TC6m como exames basais. Em um segundo momento, após randomização para um dos modos ventilatórios (CPAP ou Duplo-nível), os pacientes receberam a intervenção (VNI) com 60 minutos de duração, conforme

mostrado no fluxograma abaixo. A pressão inicial de aplicação nas Vias Aéreas do CPAP foi de 4 cmH₂O, sendo aumentada após 15 minutos para 8 cmH₂O. As pressões inspiratória e expiratória com modo ventilatório Duplo-nível iniciavam em 7 cmH₂O e 3 cmH₂O, e aos 15 minutos passava-se para 8 cmH₂O e 4 cmH₂O, um consenso dos pesquisadores de acordo com estudos prévios.^[19,20]



Fluxograma das etapas e pacientes participantes do estudo

A randomização foi elaborada pelo gerador de planilhas Excel para modo contínuo (CPAP) ou modo Duplo-nível. O intervalo entre a intervenção e os exames (Eco e TC6m) não foi superior a sete dias.

Protocolo do estudo. O estudo foi sempre conduzido em uma sala da Unidade de Métodos Não-Invasivos do serviço de Cardiologia do HCPA por um período de 60 minutos, na posição sentada. Durante a avaliação inicial, todos os pacientes realizavam o eletrocardiograma para verificação do ritmo cardíaco, espirometria para excluir os pacientes com doença pulmonar obstrutiva (DPOC) grave. As medidas de capacidade vital forçada e volume expiratório forçado no primeiro segundo foram obtidas pelo espirômetro Flowmate version 2.0, da marca Spirometrics Inc., seguindo as recomendações da

American Thoracic Society^[11], e os resultados foram expressos em percentual do previsto. A DPOC grave foi considerada quando houve apresentação $VEF_1 \leq 50\%$.

Com a medida do peso corporal em quilogramas e altura em metros foi calculado o índice de massa corporal (IMC), através da fórmula: $IMC = \text{Peso}/(\text{altura})^2$. A superfície da área corporal foi calculada através da fórmula clássica disponível no equipamento^[12].

Exame ecocardiográfico. Os pacientes, em seguida, realizavam no local, o ecocardiograma completo por um profissional habilitado pelo Departamento de Ecocardiografia (DEPECO) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). As imagens foram registradas no disco rígido do aparelho. Os equipamentos utilizados foram dois: 1) modelo EnVisor HD Philips (USA) e 2) modelo VIVID 3 General Electric Inc. (USA), com transdutores de banda multifrequencial. As imagens foram obtidas nas vistas longitudinal e transversal paraesternal, apicais 2-, 4-, câmaras e adquiridas os dados convencionais de análise unidimensional e bidimensional e Doppler Tissular, segundo critérios da *American Society of Echocardiography*^[13]. Foram realizadas medidas de dimensões diastólicas, sistólicas, volumes, cálculo da FEVE por Teicholz e Simpson modificado, débito cardíaco (DC) e diâmetro da veia cava inferior (VCI). Adicionalmente, os pacientes foram classificados com base na presença de função sistólica preservada ($FEVE \geq 50\%$) ou anormal ($FEVE < 50\%$)^[14].

Geometria ventricular. A avaliação geométrica do VE foi calculada a partir da relação da espessura da parede ventricular esquerda (REP) e do índice de massa do VE (IMVE). A REP foi definida como a razão de duas vezes a espessura da parede posterior do VE no final da diástole dividida pelo diâmetro do VE no final da diástole^[15], sendo considerado aumentado quando a medida encontrada foi ≥ 0.45 . A massa ventricular

esquerda foi calculada utilizando-se a fórmula de Devereux e colaboradores^[12], e normalizada para a área de superfície corporal (IMVE, em g/m^2) a partir dos dados da massa ventricular mensurados e da informação registrada de peso e altura do paciente. O aumento do IMVE foi definido como $>131\text{g}/\text{m}^2$ para homens e $>100\text{g}/\text{m}^2$ para mulheres. Os padrões geométricos foram divididos em quatro grupos: geometria normal (N), hipertrofia concêntrica (HC), remodelamento hipertrófico (RH) e hipertrofia excêntrica (HE).

Análise do Doppler. O registro do fluxo transmitral foi obtido na vista apical 4-câmaras do VE, nos bordos livres dos folhetos da valva mitral. Foi utilizada uma média de três batimentos representativos. Os índices destacados foram: o pico de velocidade diastólica precoce (E), o pico de velocidade sistólica atrial (A), a razão E/A, o tempo de desaceleração da onda E (TDE) e Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (TRIV). O registro do Doppler pulsátil tissular para análise das velocidades de deslocamento miocárdico durante o ciclo cardíaco, foi obtido no segmento miocárdico basal do septo interventricular posterior de VE junto ao anel valvar mitral numa média a partir de 3 ciclos cardíacos. As variáveis selecionadas foram: as ondas de deslocamento diastólico precoce (E'), tardio (A') e Índice E/E'. A pressão capilar pulmonar (PCP) foi calculada através da equação $\text{PCP}=1,55+1,47(\text{E}/\text{E}')$ proposta no estudo de Nagueh e colaboradores^[16].

Avaliação da capacidade funcional. Os pacientes realizaram o TC6 m para avaliação da capacidade ao exercício nas atividades de intensidade submáxima. A distância caminhada e as variáveis coletadas no início e final do teste foram os desfechos observados.

Os testes foram realizados em um corredor plano disponível somente para o teste com uma distância de 30 metros com marcações a cada 3 metros, conforme orientações das diretrizes para TC6m^[17]. Antes de iniciar, o paciente permanecia em repouso por aproximadamente 5 minutos. Era solicitado ao paciente avaliar sua dispnéia ao repouso

através do escore de dispnéia pela escala de Borg, como também, coletados dados da Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR) e Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD). Após as coletas, era instruído ao paciente andar em sua capacidade máxima, mas sem correr. O teste era considerado encerrado quando o paciente completasse os 6 minutos propostos. Era permitido ao paciente parar a caminhada para descansar. O pesquisador contava cada volta completa assim que o paciente a finalizasse. A determinação da distância percorrida, a medida da dispnéia e as aferições eram realizadas imediatamente após o término do teste.^[18]

Intervenção. Os pacientes realizaram exame ecocardiográfico e TC6m no primeiro dia. Em um segundo dia, os pacientes foram randomizados para aplicação de VNI no modo contínuo (CPAP) ou VNI pelo modo Duplo-nível. A interface utilizada entre o ventilador e o paciente foi uma máscara nasal. Em um período de 5 minutos antes do início da VNI, os pacientes respiraram somente com a máscara nasal aberta para adaptação a esse dispositivo. O aparelho utilizado de modelo CPAP Bi-Level da marca Horizon Devilbiss foi fornecido pela empresa Oximed®. A pressão inicial de aplicação nas Vias Aéreas do modo ventilatório CPAP foi de 4 cmH₂O, sendo aumentada após 15 minutos para 8 cmH₂O. As pressões inspiratória e expiratória com modo ventilatório Duplo-nível iniciavam em 7 cmH₂O e 3 cmH₂O, e recebiam incremento para 8 cmH₂O e 4 cmH₂O aos 15 min de intervenção. Durante a aplicação da VNI eram aferidos a PAS e PAD inicial e aos 15, 30, 45 e 60 minutos de intervenção, e a FR aos 10, 20 e 40 minutos.

Análise Estatística. Os valores estão apresentados com média \pm desvio padrão (dp). As características dos sujeitos e os dados basais de variáveis contínuas foram comparados por meio do teste t de Student para amostras independentes. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste qui quadrado. Após a análise descritiva, os dados foram

analisados através da análise de variância para medidas repetidas, seguido do teste de comparações múltiplas de Tukey. Os pacientes foram categorizados pela variável FEVE dentro de cada grupo. O delineamento usado dentro das variáveis do exame ecocardiográfico corresponde a um modelo fatorial com dois fatores (Grupo e FEVE) com medidas repetidas (pré/pós). A análise dos dados do TC6m corresponde a um modelo fatorial com dois fatores (Grupo e FEVE) com medidas repetidas (pré/pós e 0/6min).

Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para verificação de possíveis associações. Para controle de erros aleatórios foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$. Os testes foram executados pelo programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 13.0 para Windows.

Resultados

Características da amostra. Trinta e quatro pacientes completaram o estudo. Destes, 16 eram homens com idade média de $60,2 \pm 12,8$ anos (mínima de 41 anos e máxima de 84 anos) e IMC médio de $27,9 \pm 5$ g/m² (mínimo de 19g/m² e máximo de 36,6g/m²). A idade média das mulheres (n=18) foi de 65 ± 12 anos (mínima de 36 anos e máximo de 83 anos) e IMC médio de $28,7 \pm 6$ g/m² (mínimo de 18,36g/m² e máximo de 39 g/m²). Os dados são apresentados na tabela demográfica.

Tabela 1: Características clínicas e demográficas da amostra

Características	CPAP n=17 (média ± DP)	DUPLO-NÍVEL n=17 (média ± DP)	Valor p
<i>Sexo (Masculino:Feminino)</i>	10:7	6:11	0,303
<i>Idade, anos</i>	62,6 ± 14,5	63,4 ± 11	0,864
<i>Peso, kg</i>	75 ± 21	74,7 ± 15	0,935
<i>Altura, m</i>	1,65 ± 0,12	1,58 ± 0,09	0,106
<i>Índice Massa Corporal, Kg/m²</i>	27 ± 5,9	29,5 ± 5,3	0,225
<i>Pressão Arterial Sistólica, mmHg</i>	123 ± 25	120 ± 19	0,691
<i>Pressão Arterial Diastólica, mmHg</i>	77,4 ± 16	79,4 ± 15,9	0,719
<i>Frequência Cardíaca, bpm</i>	76,7 ± 17,3	74,6 ± 15,1	0,706
Função Pulmonar			
<i>VEF₁, % predito</i>	61,5 ± 20	52,5 ± 19,8	0,238
<i>CVF, % predito</i>	63,4 ± 21	56 ± 19,3	0,342
<i>VEF₁/CVF,%</i>	100 ± 12	96,7 ± 10,6	0,368
Etiologia da IC, n (% de pacientes)			
<i>Hipertensiva</i>	8(47,1)	3 (17,6)	0,071
<i>Isquêmica</i>	3 (17,3)	8(47,1)	0,071
<i>Hipertensiva + isquêmica</i>	1 (5,9)	4 (23,4)	0,168
<i>Cardiopatia periparto</i>	1 (5,9)	(0)	0,500
<i>Cardiopatia alcoólica</i>	3 (17,6)	1(5,9)	0,301
<i>Cardiomiopatia dilatada</i>	2 (11,8)	(0)	0,242
Medicações, n (% de pacientes)			
<i>Diurético</i>	15 (88,2)	16 (94,1)	1,000
<i>Digitálicos</i>	7 (41,2)	5(29,4)	0,721
<i>Inibidores – ECA</i>	15 (88,2)	14 (82,4)	0,500
<i>Bloqueadores adrenérgicos</i>	8 (47,1)	11 (64,7)	0,245
<i>Antagonista Cálcio</i>	3 (17,6)	4 (23,5)	0,500
<i>Estatina</i>	6 (35,3)	12 (70,6)	0,042

Valor p: teste T para amostras independentes. VEF₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo), CVF (capacidade vital forçada), i-ECA (inibidor da enzima conversora angiotensina)

A co-morbidade mais frequente foi hipertensão arterial (HAS) em 97,1% (33) dos pacientes, seguido do diabetes melito em 14 (41,2%) pacientes. Os dados ecocardiográficos analisados e sua distribuição por grupos são demonstrados na tabela 2.

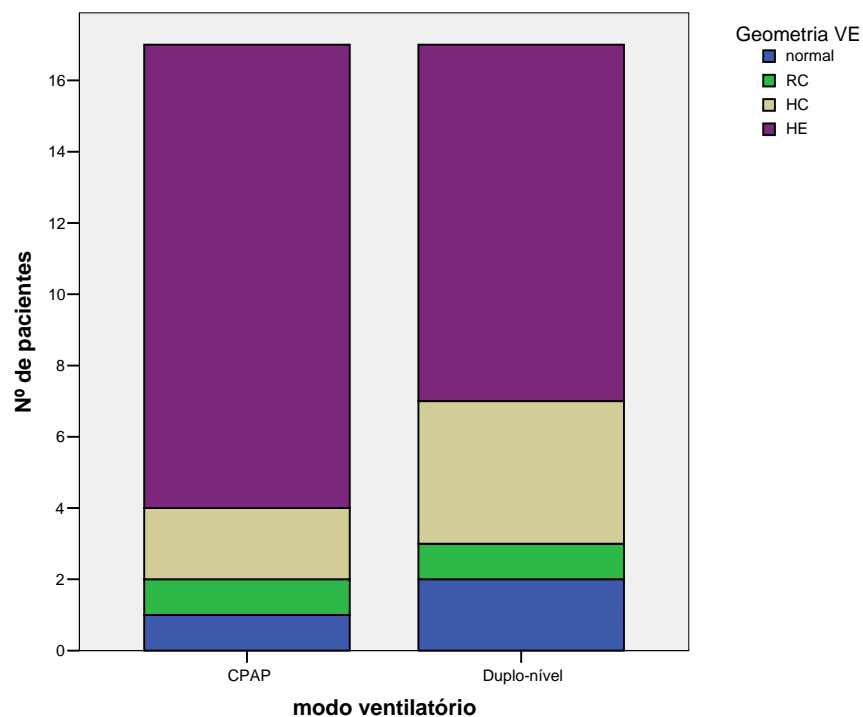
Tabela 2: Dados ecocardiográficos basais, dimensões do VE, AE, função diastólica e capacidade funcional

Características	CPAP		DUPLO-NÍVEL		Valor p
	(n=17)		(n=17)		
	Média	DP (±)	Média	DP (±)	
<i>Volume Diastólico Final VE, cm³</i>	132,6	58	106,1	39	0,306
<i>Volume Sistólico Final VE, cm³</i>	70,8	51	62,8	32,5	0,339
<i>FEVE, %</i>	43,9	17,9	48,9	21,2	0,465
<i>Fração Encurtamento, %</i>	23	11	26	13,3	0,484
<i>Débito Cardíaco, litros/min</i>	3,62	1,83	3,27	1,63	0,565
<i>Massa do VE, g</i>	301,44	99,5	243,9	62,9	0,053
<i>IMVE, g/m²</i>	167	47,2	138,8	33,7	0,053
<i>Volume AE, mm</i>	94,81	39,17	82,9	20,1	0,296
<i>Diâmetro AE, mm</i>	42,3	8,8	45,8	4,8	0,163
<i>Onda E</i>	74,8	19,6	90	28	0,108
<i>Onda A</i>	78	26,6	81	30	0,771
<i>Relação E/A</i>	1,16	0,73	1,36	0,93	0,525
<i>TDE, msec</i>	265,2	133	230,3	76	0,406
<i>TRIV</i>	123,8	40,85	109,3	26,8	0,307
<i>Onda E'</i>	6,65	2,9	5,1	1,5	0,093
<i>Onda A'</i>	6,8	2,5	6,9	2,7	0,922
<i>Índice E/E'</i>	13	5,5	19,7	10	0,054
<i>Diâmetro diastólico VD, mm</i>	23,58	5,5	26,4	6,7	0,187
<i>Diâmetro Veia Cava Inferior, mm</i>	15,47	7,2	15,1	6,1	0,871
<i>BORG 6 minutos</i>	3,88	3,1	4,9	2,5	0,294
<i>Distância TC6m</i>	385	90	319,1	111	0,074

Valor p: teste T para amostras independentes. IMVE (índice de massa do VE), FEVE (fração de ejeção do VE), VD (ventrículo direito), AE (átrio esquerdo), TDE (tempo de desaceleração da onda E), TRIV (tempo de relaxamento iso-volumétrico).

Os pacientes com função sistólica anormal ($FEVE < 50\%$), referidos no presente estudo com categoria 1, corresponderam a 61,8% da amostra ($n=21$), e aqueles com função sistólica preservada ($FEVE \geq 50\%$), categoria 2, corresponderam a 38,2% da amostra ($n=13$).

O padrão geométrico de RH esteve presente em seis pacientes (18%). Quanto à remodelação do VE, 23 pacientes configuraram perfil de HE (68%). Dois pacientes tiveram HC e três pacientes apresentaram padrão normal, conforme mostrado na figura 1.



VE: ventrículo esquerdo RC: remodelamento concêntrico; HC: hipertrofia concêntrica ; HE: hipertrofia excêntrica.

Figura 1: Distribuição dos pacientes conforme a geometria do VE

A função diastólica foi classificada em tipo restritivo em 5 pacientes (17,9%). Cinco pacientes apresentaram padrão pseudonormal pelos dados de análise de fluxo transmitral

(35,2%), porém todos estes pacientes apresentavam AE de tamanho elevado (>40mm). O déficit de relaxamento esteve presente em 64,3% dos pacientes (n=18). Os seis pacientes restantes não foram classificados por apresentar apenas uma onda de enchimento diastólico no Doppler transmitral, e foram excluídos das análises da função diastólica. A tabela 3 apresenta o detalhamento das medidas ecocardiográficas de análise da função sistólica, diastólica e capacidade funcional por grupos.

Tabela 3: Medidas ecocardiográficas de análise da função cardíaca e capacidade funcional por grupos

Características	CPAP		DUPLO NÍVEL	
	(n =17)		(n =17)	
Medidas Ecocardiográficas	Pré-VNI	Pós-VNI	Pré-VNI	Pós-VNI
<i>Diâmetro VD, mm</i>	23,6 ± 5,5	22,6 ± 6,7	26,4 ± 6	23,3 ± 5
<i>Diâmetro Veia Cava Inferior, mm</i>	15,4 ± 7	12,1 ± 6*	15,1 ± 6	15,6 ± 6
<i>Diâmetro Diastólico Final VE, mm</i>	59,8 ± 11	56,7 ± 11	56,1 ± 9	56,8 ± 7
<i>Diâmetro Sistólico Final VE, mm</i>	46,8 ± 13	44 ± 13	42,2 ± 13	42,6 ± 12
<i>Volume AE, mm</i>	94,8 ± 39	85,4 ± 29,7	82,6 ± 20	86,7 ± 21
<i>Volume Diastólico Final VE, cm³</i>	132,6 ± 58	128 ± 57	106,1 ± 39	111 ± 42,9
<i>Volume Sistólico Final VE, cm³</i>	70,8 ± 51	68 ± 52	62,8 ± 32,5	64,9 ± 43,7
<i>FEVE, % (teicholz)</i>	43,9 ± 18	46,5 ± 19	48,9 ± 21	48,6 ± 23
<i>Fração Encurtamento, %</i>	23 ± 11	24 ± 12	26 ± 13	26,6 ± 14
<i>DC, litros/min</i>	3,62 ± 1,83	3,44 ± 1,88	3,27 ± 1,63	3,4 ± 1,81
<i>Onda E</i>	74,8 ± 19,6	75,9 ± 14,4	90 ± 28	91,3 ± 29,3
<i>Onda A</i>	78 ± 26	83 ± 27	81 ± 30	70,6 ± 27,6*
<i>Relação E/A</i>	1,16 ± 0,7	1,13 ± 0,7	1,36 ± 0,9	1,6 ± 1,1
<i>TRIV</i>	123,8 ± 40,8	121,8 ± 39	109,3 ± 26	102,4 ± 27
<i>Tempo desaceleração onda E</i>	265,2 ± 133	234 ± 90,8	230 ± 76	239 ± 138
<i>Onda E'</i>	7,17 ± 3,3	5,38 ± 2	5,11 ± 1,5	5,5 ± 1,9
<i>Onda A'</i>	6,16 ± 2,9	6,54 ± 3	6,9 ± 2,7	5,8 ± 2,4
<i>Induce E/E'</i>	12,9 ± 5,8	16,1 ± 5,8	19,7 ± 10	18,1 ± 8,7
Capacidade Funcional através do TC6m				
<i>Distância TC6m</i>	385 ± 90	378,9 ± 87	319 ± 111	337 ± 103
<i>BORG 6 minutos</i>	3,8 ± 3,1	3,03 ± 2,5 □	4,9 ± 2,5	4,4 ± 2,3 □

Dados apresentados em média ± dp. Teste estatístico: * p<0,05 ANOVA: efeito do tempo nos grupos, □ p<0,05 ANOVA: efeito da VNI. IMVE (índice de massa do VE), FEVE (fração de ejeção do VE), VD (ventrículo direito), AE (átrio esquerdo), TDE (tempo de desaceleração da onda E), TRIV (tempo de relaxamento iso-volumétrico).

A tabela 4 assinala as medidas ecocardiográficas da função cardíaca e capacidade funcional por categorias.

Tabela 4: Medidas ecocardiográficas de análise da função sistólica, diastólica e de capacidade funcional após VNI por categoria de FEVE

Características	FEVE<50%		FEVE≥50%	
	(n=21)		(n =13)	
Medidas Ecocardiográficas	Pré-VNI	Pós-VNI	Pré-VNI	Pós-VNI
<i>Diâmetro VD, mm</i>	25,4 ± 6	22,9 ± 5,9	24,4 ± 6,7	23 ± 6,2
<i>Diâmetro Veia Cava Inferior, mm</i>	15,4 ± 6,9	13,7 ± 6,8	15 ± 6,3	14,2 ± 6
<i>Diâmetro Diastólico Final VE, mm</i>	63,4 ± 8	60,8 ± 9	49,2 ± 7	50,3 ± 6
<i>Diâmetro Sistólico Final VE, mm</i>	53,1 ± 9	51 ± 10	30,6 ± 6,4	31,5 ± 6,1
<i>Volume AE, mm</i>	96,3 ± 36,4	88,5 ± 29,8	75,6 ± 12	82 ± 16
<i>Volume Diastólico Final VE, cm³</i>	138,7 ± 48	139,2 ± 54	88,9 ± 35,9	90,6 ± 23,8
<i>Volume Sistólico Final VE, cm³</i>	98,2 ± 44,7	88,5 ± 29,8	39,6 ± 21	35,1 ± 13
<i>FEVE, % (teicholz)</i>	33 ± 9,9	33,9 ± 13	68 ± 7,6	69,7 ± 7,4
<i>Fração Encurtamento, %</i>	15,9 ± 5,3	16,1 ± 6	38,3 ± 6,2	40,1 ± 6,2
<i>DC calculado, litros/min</i>	3,17 ± 1,39	3,17 ± 1,95	3,81 ± 2	3,78 ± 1,6
<i>Onda E</i>	87,4 ± 27,5	86,6 ± 26,9	75,9 ± 20,6	79,6 ± 19,9
<i>Onda A</i>	68,2 ± 27,8	71,5 ± 31	94,7 ± 20	83,9 ± 21,3
<i>Relação E/A</i>	1,61 ± 0,96	1,66 ± 1,19	0,79 ± 0,08	0,98 ± 0,28
<i>TDE, msec</i>	220,2 ± 125,9	188,2 ± 77,3	284,5 ± 67	301 ± 126
<i>TRIV</i>	109,9 ± 38	105,4 ± 34,7	124,3 ± 32,7	119,7 ± 34
<i>Índice E/E'</i>	17,82 ± 10,3	19,12 ± 8,6	14,6 ± 6,1	14,4 ± 5
<i>Onda E'</i>	6,16 ± 3	5,18 ± 2,4	5,5 ± 1,1	5,8 ± 1,4
<i>Onda A'</i>	5,9 ± 2,6	5,6 ± 2,2	8,2 ± 1,9	7,6 ± 2,7
Capacidade Funcional através do TC6m				
<i>Distância TC6m</i>	357,9 ± 85,6	376,4 ± 72,9♦	334,1 ± 126,5	321,6 ± 119,6

<i>BORG 6 minutos</i>	3,7 ± 2,8	2,9 ± 2,2	5 ± 2,8	4,5 ± 2,9
-----------------------	-----------	-----------	---------	-----------

Teste estatístico: ♦ $p < 0,05$ ANOVA: efeito do tempo nos grupos por FEVE $< 50\%$;
 IMVE (índice de massa do VE), FEVE (fração de ejeção do VE), VD (ventrículo direito), AE (átrio esquerdo), TDE (tempo de desaceleração da onda E), TRIV (tempo de relaxamento iso-volumétrico).

A figura 2 mostra a redução significativa no diâmetro da Veia Cava Inferior (VCI) nos pacientes que utilizaram modo CPAP de ventilação (pré=15,4 ± 7,2 vs pós=12,1 ± 6,4, n=17, p=0,046).

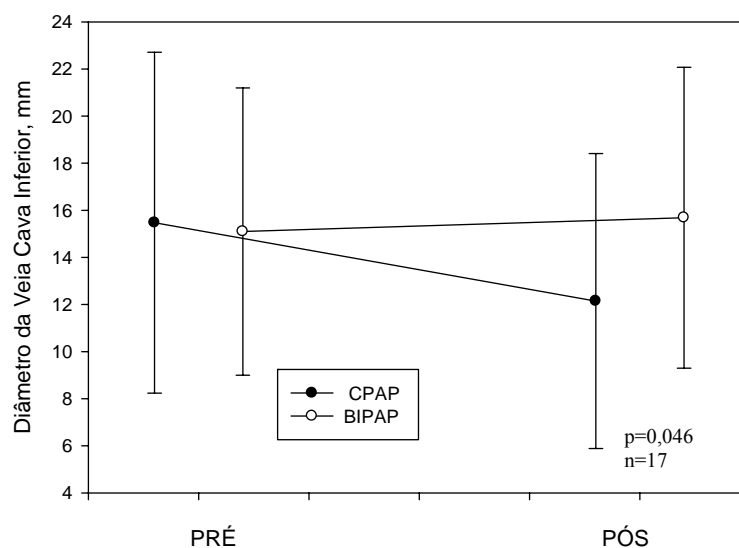


Figura 2: Gráfico de linhas o efeito da VNI no diâmetro da VCI, na qual os pontos representam a média de cada grupo (modo ventilatório) e as barras verticais indicam o desvio padrão.

Foi observada também uma redução significativa na onda de velocidade de fluxo transmitral tardio (onda A) na análise por Doppler Transmitral de $81,2 \pm 30$ para $70,6 \pm 27,6$ no grupo de modo Duplo-nível.

A distância percorrida no TC6m mostrou diferença significativa nos pacientes categorizados por FEVE em $\leq 50\%$ e $> 50\%$ (p=0,006), conforme mostrado na figura 3. Houve aumento significativo de 5,2% (18,5 metros) na distância percorrida nos pacientes

com FEVE<50% (pré=357,9 ± 85,6 metros vs pós=376,4 ± 72,9 metros, n=21, p=0,006). Dados são apresentados como média e desvio padrão.

Foi constatada redução significativa na sensação subjetiva de dispnéia pela Escala de BORG. Esta diminuição na sensação de dispnéia foi relatada ao final da caminhada após uso da VNI (de 4,4 ± 2,8 para 3,7 ± 2,5 n=34, p=,043). Não houve diferença quanto aos grupos de modos ventilatórios comparados.

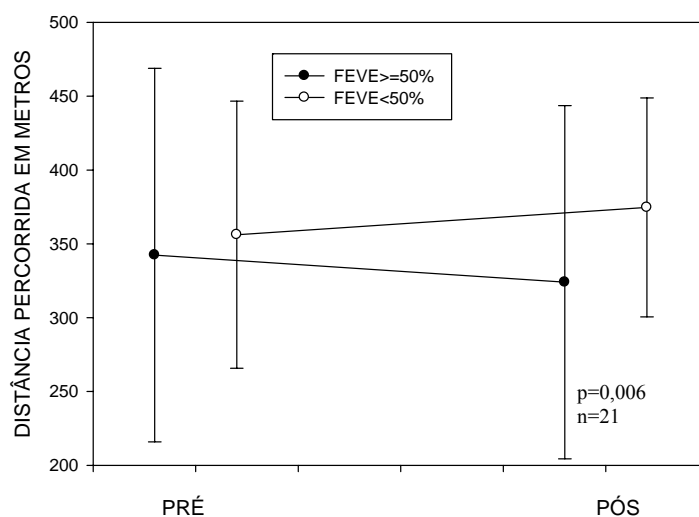


Figura 3: Gráfico de linhas o efeito da VNI na distância percorrida, na qual os pontos representam a média de cada categoria (FEVE) e as barras verticais indicam o desvio padrão.

Nenhuma correlação foi observada entre a variação na distância percorrida no TC6m e a variação na FEVE pré e pós-VNI ($r= 0,088$; $p=0,619$; $n=34$) (Figura 4).

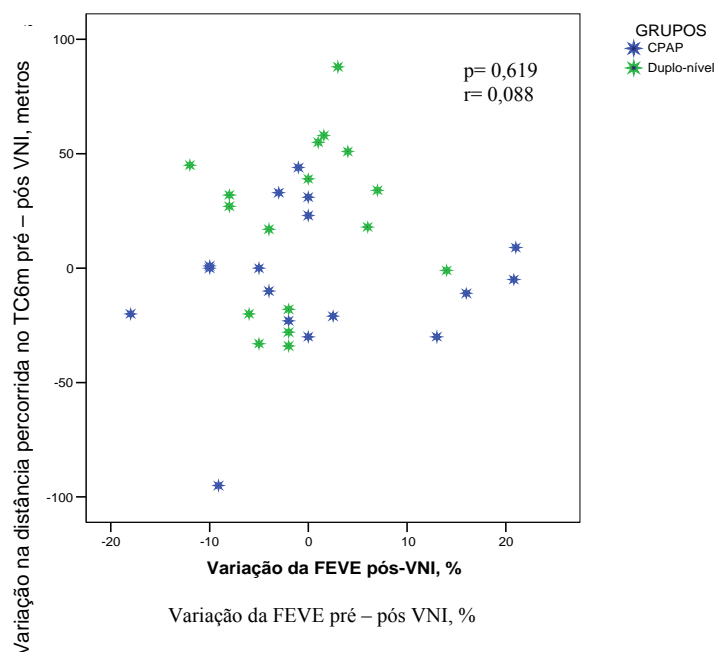


Figura 4: Relação entre a variação da distância percorrida e FEVE pré e pós a VNI.

Discussão

No presente estudo, foram avaliados os efeitos agudos da VNI por pressão positiva contínua (CPAP) e Duplo-nível nas variáveis hemodinâmicas e capacidade funcional de pacientes com IC crônica. Os principais achados do nosso estudo após a VNI foram: diminuição na sensação dispnéia subjetiva e aumento na distância percorrida no TC6m em pacientes com FEVE < 50%.

A melhora da dispnéia ocorreu nos pacientes em geral, sendo que, o aumento na distância percorrida ocorreu somente nos pacientes com função sistólica anormal. Esses resultados concordam com evidências de estudos anteriores de que efeitos causados pela pressão positiva na IC são opostos aos observados em sujeitos saudáveis.^[19, 20] Pinsky e colaboradores (cols)^[21], em meados da década de 80, demonstraram que o aumento na pressão intratorácica em modelo animal saudável reduziu o volume sistólico (VS) do VE,

porém, após a indução da falência ventricular aguda em animais com elevadas pressão de enchimento do VE (≥ 12 mmHg), o VS mostrou aumento.

Estudos em humanos mostram resultados similares após a aplicação de pressão positiva^[19, 20]. Bradley e cols^[19] avaliaram o efeito do CPAP (5cmH₂O) com mensurações do VS, DC e PCP durante realização de cateterismo em 22 pacientes com IC. Foi verificado que entre os pacientes com elevada PCP, houve aumento no índice cardíaco (=DC/superfície corporal) e no índice VS (= IC/FC). Em contraste, no grupo de pacientes com pressões de capilares pulmonares normais, houve redução no índice cardíaco. Em comparação, no presente estudo foi observado que todos os pacientes com FEVE < 50%, apresentaram elevação da PCP (≥ 12 mmHg) estimada pela equação de Nagueh^[16]. Este achado é condizente com o do estudo anterior, pois demonstra que a melhora após aplicação da VNI nos pacientes com IC é dependente de disfunção sistólica do VE e pressão de enchimento elevada.

A melhora na capacidade funcional na IC com FEVE anormal (<55%) após a pressão positiva tem sido observada em estudos experimentais.^[22] Em 5 animais, após a indução de IC, a aplicação de pressão intratorácica positiva (15cmH₂O) produziu aumento do DC, aumento no fluxo sanguíneo aos membros locomotores e aumento no transporte de oxigênio para estes, resultando numa melhora no desempenho ao exercício submáximo. Entretanto, no presente estudo não houve avaliação da resposta da VNI durante o exercício. A realização do TC6m ocorreu após a aplicação da VNI.

O'Donnell e cols^[9] demonstraram que em pacientes com IC durante o exercício, a assistência ventilatória (CPAP e pressão suporte [PS] de 4.8cmH₂O) melhorou o desempenho no exercício e o trabalho respiratório por minuto. A taxa de percepção da dispnéia não mostrou alteração com os modos ventilatórios avaliados. Porém, a melhora no

desempenho ao exercício com CPAP e PS mostrou forte correlação inversa com o desconforto das pernas ao exercício ($r = -0,71$; $p = 0,001$). Segundo os autores, a resistência aumentada ao esforço físico ocorreu em razão de alteração dos sintomas, e não por alterações na mensuração de variáveis fisiológicas cardiovasculares. Em nosso estudo, foi verificado que nos pacientes com FEVE $\geq 55\%$, a melhora na sensação dispnéia induzida pela VNI não foi acompanhada por melhora na capacidade funcional. Em estudo original, Meyer e colaboradores^[23] verificaram associação entre aumentada limitação ao exercício e ventilação ineficaz em pacientes com IC. A ineficaz ventilação foi definida por aumento nos equivalentes ventilatórios para O_2 e CO_2 (pico de VE/VCO_2) e aumentado espaço morto pulmonar. Porém, os pacientes selecionados para esse estudo possuíam FEVE $< 40\%$. Dessa forma, podemos supor que não houve verificação de melhora na capacidade funcional em todos pacientes com IC de nosso estudo, pois diferentemente esse incluiu IC de qualquer FEVE.

Não encontramos correlação entre melhora na medida de capacidade ao exercício e parâmetros das funções sistólica e diastólica cardíaca e das variáveis hemodinâmicas avaliadas como evidenciado em outros estudos.^[24, 25] Uma possível explicação para este achado pode ser encontrado no estudo de Mancini e cols.^[26] Neste estudo as medidas hemodinâmicas não mostraram benefício juntamente à mensuração do pico de VO_2 , para estratificação de risco em pacientes com IC candidatos a transplante cardíaco, pois, segundo os autores, as medidas de capacidade funcional e índices hemodinâmicos cardiovasculares possuem fraca relação. Porém em estudos como, por exemplo, de Acosta e cols^[24], foi verificado aumento significativo no DC e FEVE após uso de 60 minutos de VNI com modo ventilatório Duplo-nível. Fewell e cols^[27], anteriormente também sugeriram que a diminuição no volume diastólico final (VDF) encontrada com uso do

CPAP em sete cães anestesiados resultou em redução na pressão transmural de enchimento diastólico final do VE. Segundo esse último, a diminuição no VDF final do VE durante o CPAP foi consequência do efeito da PEEP, que provocou aumento na pressão ao redor do coração, relativo à pressão na aorta, permitindo um esvaziamento mais completo do coração. Entretanto, são fracas as evidências de relação entre medidas de capacidade funcional e índices cardíacos bem como parâmetros hemodinâmicos. Além disso, a melhora observada na limitação ao exercício em nossos pacientes pode não ter sido secundária aos ajustes dos mecanismos hemodinâmicos centrais durante a VNI. Estudos adicionais tornam-se necessários para maiores esclarecimentos dos mecanismos responsáveis por este aumento observado na distância percorrida após a aplicação aguda VNI.

O presente estudo também demonstrou uma redução significativa do diâmetro da VCI no grupo de pacientes que utilizou o modo ventilatório CPAP. Alguns estudos experimentais^[27] e clínicos^[28] têm demonstrado redução do retorno venoso como efeito da pressão positiva intratorácica. Em estudo mais recente, Jellinek e cols^[28] propuseram que a redução no fluxo sanguíneo induzida pela PEEP, poderia ser resultado de um aumento na resistência ao retorno venoso.^[28] Nesse estudo foi encontrado aumento na pressão média de enchimento sistêmico e na pressão do átrio direito, como também redução no VS e no diâmetro da VCI. No entanto, as mudanças no VS não produziram mudanças no gradiente venoso ou FEVE. Em nossa pesquisa, também foi observada redução do diâmetro da VCI porém não houve evidência significativa de que o CPAP produziu melhora na ejeção ventricular ou no enchimento ventricular através dos parâmetros ecocardiográficos.

Limitações do estudo. Este estudo foi limitado pelo pequeno tamanho de amostra. Além disso, não foi mensurada a sensação de desconforto de membros inferiores com a

escala de BORG, que também é um determinante da limitação ao exercício. Não houve avaliação dos efeitos isolados da pressão expiratória positiva final (PEEP), sendo que não houve na amostra um grupo de pacientes sem intervenção com PEEP, como, por exemplo, ocorre na pressão suporte.

O presente estudo mostrou aumento na distância no TC6m no grupo de pacientes com função sistólica anormal. Porém, isso pode ter decorrido do fato de a ferramenta utilizada produzir maior reprodutibilidade para as variáveis de mensuração de capacidade funcional em pacientes com disfunção sistólica que em pacientes com IC e FEVE preservada. Torna-se importante, contudo, a realização de mais estudos com a avaliação dos efeitos durante a aplicação da VNI, para um real conhecimento destes na capacidade funcional e parâmetros hemodinâmicos de pacientes com IC crônica.

Conclusão

Nenhum dos modos ventilatórios estudados para aplicação de VNI (CPAP versus Duplo-nível), mostrou superioridade na amostra de pacientes pesquisados. O efeito benéfico na distância percorrida no TC6m da VNI mostrou-se relacionado com valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, porém, após a VNI, foi verificada diminuição na percepção subjetiva de dispnéia relatada através da escala de BORG em pacientes com FEVE anormal ($FEVE < 50\%$) e também preservada. Dessa forma, a aplicação aguda da VNI produziu alívio na dispnéia, um dos principais sintomas limitantes na IC, mas somente nos pacientes com $FEVE < 50\%$ que este achado traduziu-se em melhora ao esforço físico submáximo. Essa melhora não foi verificada nas variáveis do VE analisadas pela ecocardiografia e dos parâmetros hemodinâmicos analisados, exceto no diâmetro da veia cava inferior. Estudos adicionais com maior número de amostra tornam-se necessários para

maior entendimento dos mecanismos responsáveis pelos efeitos da VNI observados sobre a capacidade funcional.

Referências Bibliográficas

1. Francis, D.P., L.C. Davies, and A.J. Coats, Diagnostic exercise physiology in chronic heart failure. *Heart*, 2001. 86(1): p. 17-20.
2. Drexler, H. and A.J. Coats, Explaining fatigue in congestive heart failure. *Annu Rev Med*, 1996. 47: p. 241-56.
3. Tikunov, B., S. Levine, and D. Mancini, Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle. *Circulation*, 1997. 95(4): p. 910-6.
4. Mancini, D.M., et al., Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*, 1992. 86(3): p. 909-18.
5. Bocchi, E.A., et al., I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*, 2005. 85 Suppl 3: p. 49-94; 1-48.
6. Ryan, C.M., et al., Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 2005. 60(9): p. 781-5.
7. Krachman, S.L., et al., Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen body stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure. *Chest*, 2003. 123(1): p. 59-66.
8. Sin, D.D., et al., Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*, 2000. 102(1): p. 61-6.
9. O'Donnell, D.E., et al., Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(6): p. 1804-11.
10. McKee, P.A., et al., The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*, 1971. 285(26): p. 1441-6.

11. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(3): p. 1107-36.
12. Devereux, R.B., et al., Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 1986. 57(6): p. 450-8.
13. Schiller, N.B., et al., Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*, 1989. 2(5): p. 358-67.
14. Zipes, D.P., et al., Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: 7^a edição. 2001.
15. Yuda, S., V. Khoury, and T.H. Marwick, Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(7): p. 1311-9.
16. Nagueh, S.F., et al., Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation*, 1998. 98(16): p. 1644-50.
17. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(1): p. 111-7.
18. Enright, P.L., et al., The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*, 2003. 123(2): p. 387-98.
19. Bradley, T.D., et al., Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*, 1992. 145(2 Pt 1): p. 377-82.
20. De Hoyos, A., et al., Haemodynamic effects of continuous positive airway pressure in humans with normal and impaired left ventricular function. *Clin Sci (Lond)*, 1995. 88(2): p. 173-8.
21. Pinsky, M.R., G.M. Matuschak, and M. Klain, Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol*, 1985. 58(4): p. 1189-98.
22. Miller, J.D., et al., The effects of inspiratory intrathoracic pressure production on the cardiovascular response to submaximal exercise in health and chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007. 292(1): p. H580-92.

23. Meyer, F.J., et al., Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic Res Cardiol*, 2000. 95(4): p. 333-42.
24. Acosta, B., et al., Hemodynamic effects of noninvasive bilevel positive airway pressure on patients with chronic congestive heart failure with systolic dysfunction. *Chest*, 2000. 118(4): p. 1004-9.
25. Wittmer, V.L., et al., Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Chest*, 2006. 130(1): p. 157-63.
26. Mancini, D., et al., Coupling of hemodynamic measurements with oxygen consumption during exercise does not improve risk stratification in patients with heart failure. *Circulation*, 1996. 94(10): p. 2492-6.
27. Fewell, J.E., et al., Continuous positive-pressure ventilation decreases right and left ventricular end-diastolic volumes in the dog. *Circ Res*, 1980. 46(1): p. 125-32.
28. Jellinek, H., et al., Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol*, 2000. 88(3): p. 926-32.

ANEXO I: Artigo em inglês

Title: Clinical Test of Acute Effects of Continuous Positive Airway Pressure and Double Level on HF post-descompensation: Assessment Through 6-Minute Walk Test and Echocardiography

Introduction

Heart Failure (HF) is a multi-systemic disorder with manifestations that may be from other parts than the cardiovascular system. The objective detection of capability limitation to the aerobic exercise on HF is the unification of main concepts of this disease, and not only an aspect.^[1] Fatigue is the most important factor, present in approximately 10-20% of HF new cases.^[2]

The main objectives of HF treatments have been extending the patients' lives and life quality improvement, and for the chronic type, the control of symptoms and effect on the functional capability and life quality are important objectives of treatments.

Patients with HF present extensive structural and functional anomalies of skeletal muscles, for instance, abnormal hemodynamic response, endothelial and vascular dysfunction of the smooth muscle at rest and during an exercise, besides the intrinsic changes in these muscles. Alterations to levels of neurohormones in HF lead to elevated catecholamines, angiotensin, atrial natriuretic factor, tumoral necrosis factor and other cytokines.^[3] Regarding the respiratory muscles of HF patients, as they are skeletal muscles, the following alterations are observed: 1) reduced respiratory muscular resistance, 2) deoxygenation of respiratory muscles, 3) alterations in diaphragm histology and 4) increased diaphragmatic work.^[4]

The CPAP and double level present degree I of recommendation and level B of evidence for general measurement in the treatment of patients with pulmonary congestion and acute pulmonary edema that did not present the initial behaviors, according to the Latin-American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure.^[5] In addition, the CPAP has shown evidences of being a safe and effective adjunct night treatment for patients with reported sleep disorders.^[6-8] However, regarding compensation patients without reported sleep disorders, the results of current studies are conflicting in terms of benefits provided by this technique. Likewise, if the selection of a ventilation mode may bring benefits.

The ventilation support contributed to improved performance during the exercise and improved dyspnea perception rate in HF patients during the exercise.^[9] After the evidence that the utilization of NIV may cause reduced respiratory work, our study assumption is that the application of positive pressure for 60 minutes at rest to patients with HF post descompensation may improve their exercise capability as a result of dyspnea relief, improved ventilation and blood oxygenation.

The purpose of this study is to assess the effects of nasal NIV, immediately after a 60-minute period, through CPAP ventilation mode comparing the double level in HF patients in the assessment of the functional capability through the 6-minute walk test (6MWT) and in echocardiographic parameters of the cardiac function.

Methods

Design. Randomized clinical study conducted from February 2007 to March 2008 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - RS.

Ethical considerations. This study was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the hospital mentioned above, under registration number 06.353, approved in April 2006.

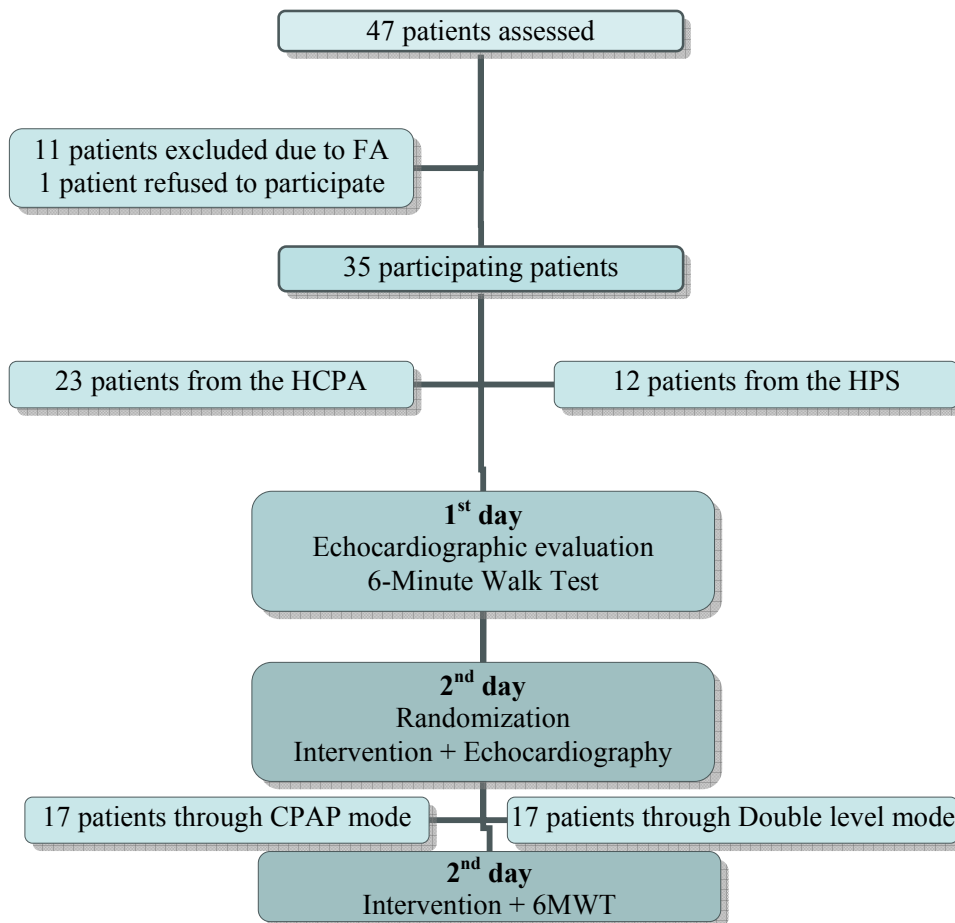
Financial support. This study was supported by the Fund of Incentive to Research (FIPE) of the HCPA for the execution of echocardiographic exams, 6MWT and electrocardiogram.

Sample selection. This study assessed 47 patients that presented Framingham^[10] criteria for HF, recruited from the Emergency Service of the HCPA and Clinical Unit of Cardiology, Hospital de Pronto Socorro (HPS) in Porto Alegre/RS after discharge from hospital. After a clinical assessment, the patients were invited to participate in the study.

The exclusion criteria were: acute coronary syndrome in the two previous weeks, infections, pericardial hemorrhage, severe lesions of mitral/aortic valves, arrhythmias and artificial pacemaker, severe chronic obstructive lung disease, heart surgery in the 3 previous months and altered mental condition.

Thirty-five people fulfilled the inclusion criteria; 23 of them were selected from the Emergency Room of the HCPA and 12 from the HPS.

Echocardiography and 6MWT were performed for all patients as basic exams. Later, after randomization for one of the ventilation modes (CPAP or Dual level), the patients received a 60-minute intervention (NIV), as indicated in the flowchart below. Initially, 4 cmH₂O pressure was applied to Airways of CPAP, and 15 minutes later it was increased to 8 cmH₂O. Inspiratory and expiratory sessions with Dual level ventilation mode started at 7 cmH₂O and 3 cmH₂O, and 15 minutes later they were increased to 8 cmH₂O and 4 cmH₂O.



Flowchart: Study phases and participating patients

Randomization was elaborated by the generator of Excel spreadsheets in continuous mode (CPAP) or Dual level. The interval between the intervention and exams (Echocardiography and 6MWT) did not exceed seven days.

Study protocol. The study was always performed in a room of the Unit of Non-invasive methods, Dept. of Cardiology of the HCPA, for 60 minutes, at sitting position. During the initial assessment, the electrocardiogram was performed for all patients determine the heart pace, as well as spirometry to exclude patients with acute chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Measurements of forced vital capability and forced expiratory volume at the first second were obtained with spirometer Flowmate version 2.0

of Spirometrics Inc., following the recommendations of *American Thoracic Society*^[11], and the results were given in percentage of the expected value. Acute COPD was considered when $FEV_1 \leq 50\%$ was present.

With the measurement of body weight in kilograms and height in meters, the body mass index (BMI) was calculated using the formula: $MIC = \text{Weight}/(\text{height})^2$. The body area surface was calculated using the classic formula available on the equipment^[12].

Echocardiographic exam. After that, the complete echocardiogram was made on-site for all patients by a professional qualified at the Department of Echocardiography, Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). The images were recorded and stored in the hard disc of the equipment. Two devices were utilized: 1) EnVisor HD Philips (USA) and 2) VIVID 3 General Electric Inc. (USA), with multi frequency band transducers. The images were obtained from longitudinal and transversal parasternal views, apical 2-, 4-chamber views and conventional data of one-dimensional and two-dimensional analysis and Doppler Tissue were obtained, according to criteria established by the *American Society of Echocardiography*^[13]. Measurements were performed for diastolic and systolic dimensions, volumes, LVEF calculation through modified Teicholz & Simpson, heart debit (HD) and diameter of inferior vena cava (IVC). Besides, patients were classified according to the presence of preserved systolic function ($LVEF \geq 50\%$) or abnormal systolic function ($LVEF < 50\%$)^[14].

Ventricular geometry. The geometric evaluation of LV was estimated using the left ventricular Wall Thickness Ratio (WTR) and the LV Mass Index (LVMI). WTR was defined as the ratio of twice the posterior wall thickness of the LV at the end of diastole divided by the LV diameter at the end of diastole^[15], and was considered increased when

the measurement obtained was ≥ 0.45 . The left ventricle mass was calculated using the formula of Devereux et al.^[12], and normalized for the body surface area (LVMI in g/m^2) from data obtained in the ventricle mass measurement and information on the patient's weight and height. The increase in LVMI was defined as $>131\text{g}/\text{m}^2$ for men and $>100\text{g}/\text{m}^2$ for women. The geometric patterns were divided into four groups: normal geometry (N), concentric hypertrophy (CH), hypertrophic remodeling (HR) and eccentric hypertrophy (EH).

Doppler Analysis. The record of transmitral flow was obtained from the apical 4-chamber view of the LV, at free edges of the mitral valve flaps. A mean value was obtained from three representative beats. Indexes of relevant importance were: peak of early diastolic velocity (E), peak of atrial systolic velocity (A), E/A ratio, wave E deceleration time (EDT) and Isovolumetric Relaxation Time (IVRT). Doppler pulsatile tissue record for the analysis of myocardium displacement velocities during the cardiac cycle was obtained from the basal myocardium segment of the posterior interventricular septum of the LV close to the mitral valve annulus after average min. 3 cardiac cycles. The selected variables were: waves of early diastolic displacement (E'), delayed diastolic displacement (A') and E/E' index. The Pulmonary Capillary Pressure (PCP) was calculated using the equation $\text{PCP}=1.55+1.47(\text{E}/\text{Em})$ proposed in a study conducted by Nagueh et al.^[16].

Functional capability assessment. The patients performed the 6MWT for the assessment of exercise capability in routine activities. The walked distance and the variables collected in the beginning and at the end of the test were the observed outcomes.

The tests were performed on a level ground corridor available for the test only, on a 30-meter distance, with markings at each 3 meters, according to the 6MWT instructions^[17].

Before starting, the patient was kept at rest for approximately 5 minutes. The patient was requested to score his/her apnea at rest through Borg dyspnea scale, and the following data were collected: Heart Rate (HR), Respiratory Rate (RR) and Systolic Arterial Pressure (SAP) and Diastolic Arterial Pressure (DAP). After data collections, the patient was instructed to walk to his/her maximum capability, but not to run. The test was considered concluded when the patient walked during the proposed 6 minutes. The patient was allowed to stop walking to rest. The investigator counted each completed turn as soon as the patient ended it. The determination of walked distance, dyspnea measurement and other measurements were performed immediately after the test conclusion. The distance walked in meters was also presented in quintiles.^[18]

Intervention. The patients performed the echocardiographic exam and 6MWT on the first day. On the second day, the patients were randomized for the application of NIV in continuous mode (CPAP) or in Dual level mode. The interface utilized between the fun and the patient was a nasal mask. For 5 minutes before starting the NIV, the patients breathed using only open nasal mask for adaptation purpose. The device utilized - CPAP Bi-Level by Horizon Devilbiss - was supplied by Oximed®. Initially, 4 cmH₂O pressure was applied to Airways of CPAP ventilation mode, and 15 minutes later it was increased to 8 cmH₂O. Inspiratory and expiratory sessions with Dual level ventilation mode started at 7 cmH₂O and 3 cmH₂O, and 15 minutes later they were increased to 8 cmH₂O and 4 cmH₂O. During the application of NIV, SAP and DAP were measured in the beginning and at 15, 30, 45 and 60 minutes of the intervention, and RR was measured at 10, 20 and 40 minutes.

Statistical Analysis. The values are presented as mean values \pm standard deviation (SD). The subjects' characteristics and the baseline data of continuous variables were

compared using the Student's t-test for independent samples. Categorical variables were compared using the Chi-square test. After the descriptive analysis, data were evaluated using the analysis of variance for repeated measurements, followed by Tukey multiple comparison test. The patients were categorized according to LVEF variable within each group. The profile determination within the variables of the echocardiographic exam corresponds to a two-factor factorial model (Group and LVEF) with repeated measurements (before/after). The 6MWT data analysis corresponds to a two-factor factorial model (Group and LVEF) with repeated measurements (before/after and 0/6min.).

Pearson's correlation coefficient was utilized to verify possible associations. For the control of random errors, $p < 0.05$ was considered as statistically significant. The tests were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 13.0 for Windows.

Results

Sample characteristics. Thirty-four patients concluded the study. Sixteen of them were male, mean age: 60.2 ± 12.8 years (min. 41 years of age and max. 84 years of age), presenting mean BMI: 27.9 ± 5 g/m² (min. 19g/m² and max. 36.6g/m²). The mean age of women (n=18) was 65 ± 12 years (min. 36 years of age and max. 83 years of age), presenting mean BMI: 28.7 ± 6 g/m² (min. 18.36g/m² and max. 39g/m²). Table 1 shows the demographic data of the sample.

Table 1: Clinical and demographic characteristics of the sample

Characteristics	CPAP n=17 (mean ± SD)	DUAL LEVEL n=17 (mean ± SD)	p Value
<i>Gender (Male:Female)</i>	10:7	6:11	0.303
<i>Age, years</i>	62.6 ± 14.5	63.4 ± 11	0.864
<i>Weight, kg</i>	75 ± 21	74.7 ± 15	0.935
<i>Height, m</i>	1.65 ± 0.12	1.58 ± 0.09	0.106
<i>Body Mass Index, kg/m²</i>	27 ± 5.9	29.5 ± 5.3	0.225
<i>Systolic Arterial Pressure, mmHg</i>	123 ± 25	120 ± 19	0.691
<i>Diastolic Arterial Pressure, mmHg</i>	77.4 ± 16	79.4 ± 15.9	0.719
<i>Heart Rate, bpm</i>	76.7 ± 17.3	74.6 ± 15.1	0.706
Pulmonary Function			
<i>FEV₁, % exp.</i>	61.5 ± 20	52.5 ± 19.8	0.238
<i>FVC, % exp.</i>	63.4 ± 21	56 ± 19.3	0.342
<i>FEV₁/FVC, %</i>	100 ± 12	96.7 ± 10.6	0.368
HF etiology, n (% of patients)			
<i>Hypertensive</i>	8(47.1)	3 (17.6)	0.071
<i>Ischemic</i>	3 (17.3)	8 (47.1)	0.071
<i>Hypertensive + Ischemic</i>	1 (5.9)	4 (23.4)	0.168
<i>Postpartum heart disease</i>	1 (5.9)	(0)	0.500
<i>Alcoholic heart disease</i>	3 (17.6)	1(5.9)	0.301
<i>Dilated cardiomyopathy</i>	2 (11.8)	(0)	0.242
Medication, n (% of patients)			
<i>Diuretic drugs</i>	15 (88.2)	16 (94.1)	1.000
<i>Digitalis drugs</i>	7 (41.2)	5(29.4)	0.721
<i>Inhibiting drugs – ACE</i>	15 (88.2)	14 (82.4)	0.500
<i>Adrenergic blocking agents</i>	8 (47.1)	11 (64.7)	0.245
<i>Calcium Antagonist</i>	3 (17.6)	4 (23.5)	0.500
<i>Statin</i>	6 (35.3)	12 (70.6)	0.042

p Value: T test for independent samples. FEV₁ (forced expiratory volume at the 1st second), FVC (forced vital capability), i-ECA (inhibitor of Angiotensin Converting Enzyme)

The most frequent co-morbidity was systemic arterial hypertension (SAH) in 97.1% (33) of the patients, followed by diabetes mellitus in 14 (41.2%) of the patients. Table 2 shows the echocardiographic data of the groups.

Table 2: Baseline echocardiographic data, LV dimensions, LA, diastolic function and functional capability

Characteristics	CPAP (n=17)		DUAL LEVEL (n=17)		p Value
	Mean	SD (±)	Mean	SD (±)	
<i>LV end diastolic volume, cm³</i>	132.6	58	106.1	39	0.306
<i>LV end systolic volume, cm³</i>	70.8	51	62.8	32.5	0.339
<i>LVEF, %</i>	43.9	17.9	48.9	21.2	0.465
<i>Shortening Fraction, %</i>	23	11	26	13.3	0.484
<i>Heart Debit, liters/min</i>	3.62	1.83	3.27	1.63	0.565
<i>LV Mass, g</i>	301.44	99.5	243.9	62.9	0.053
<i>LVMI, g/m²</i>	167	47.2	138.8	33.7	0.053
<i>LA Volume, mm</i>	94.81	39.17	82.9	20.1	0.296
<i>LA Diameter, mm</i>	42.3	8.8	45.8	4.8	0.163
<i>Wave E</i>	74.8	19.6	90	28	0.108
<i>Wave A</i>	78	26.6	81	30	0.771
<i>E/A Ratio</i>	1.16	0.73	1.36	0.93	0.525
<i>EDT, msec</i>	265.2	133	230.3	76	0.406
<i>IVRT</i>	123.8	40.85	109.3	26.8	0.307
<i>Wave E'</i>	6.65	2.9	5.1	1.5	0.093
<i>Wave A'</i>	6.8	2.5	6.9	2.7	0.922
<i>E/E' Index</i>	13	5.5	19.7	10	0.054
<i>RV diastolic diameter, mm</i>	23.58	5.5	26.4	6.7	0.187
<i>Inferior Vena Cava Diameter, mm</i>	15.47	7.2	15.1	6.1	0.871
<i>BORG - 6 minutes</i>	3.88	3.1	4.9	2.5	0.294
<i>6MWT Distance</i>	385	90	319.1	111	0.074

Valor p: T test for independent samples. LVMI (Left Ventricle Mass Index), LVEF (Left Ventricle Ejection Fraction), RV (Right Ventricle), LA (Left Atrium), EDT (wave E Deceleration Time), IVRT (Isovolumetric Relaxation Time).

Patients with abnormal systolic function (LVEF<50%), referred to in this study as category 1, corresponded to 61.8% of the sample (n=21), and patients with preserved systolic function (LVEF \geq 50%), category 2, corresponded to 38.2% of the sample (n=13).

The HR geometric pattern was present in six patients (18%). In terms of LV remodeling, 23 patients presented EH profile (68%). Two patients had CH and three patients presented normal pattern, as illustrated in the figure below:

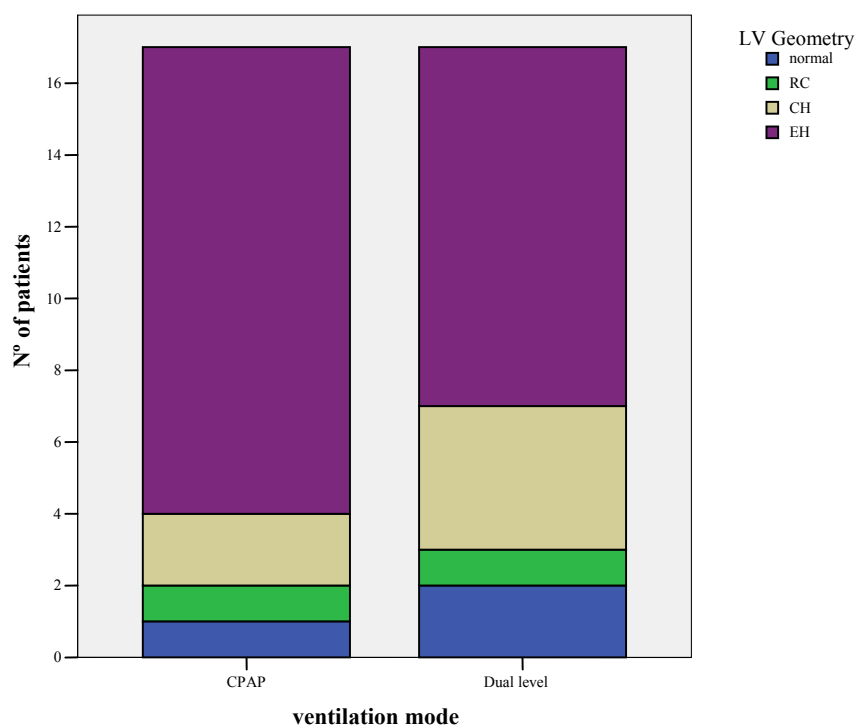


Figure 1: Distribution of patients according to the LV geometry

The diastolic function was classified as restrictive type in 5 patients (17.9%). Five patients presented pseudonormal pattern according to the data from the transmitral flow analysis (35.2%); however, all these patients presented larger LA (>40mm). The relaxation deficit occurred in 64.3% of the patients (n=18). The six remaining patients were not classified, as they presented only one diastolic filling wave in transmitral Doppler and were excluded from the diastolic function analyses. Table 3 shows details of echocardiographic measurements for systolic function, diastolic function and functional capability per group.

Table 3: Echocardiographic measurements for the cardiac function and functional capability per group

Characteristics	CPAP (n =17)		DUAL LEVEL (n =17)	
	Before NIV	After NIV	Before NIV	After NIV
<i>RV Diameter, mm</i>	23.6 ± 5.5	22.6 ± 6.7	26.4 ± 6	23.3± 5
<i>Inferior Vena Cava Diameter, mm</i>	15.4 ± 7	12.1± 6*	15.1± 6	15.6± 6
<i>LV End Diastolic Diameter, mm</i>	59.8 ± 11	56.7± 11	56.1 ± 9	56.8± 7
<i>LV End Systolic Diameter, mm</i>	46.8 ± 13	44± 13	42.2 ± 13	42.6± 12
<i>LA Volume, mm</i>	94.8 ± 39	85.4 ± 29.7	82.6 ± 20	86.7± 21
<i>LV End Diastolic Volume, mm</i>	132.6 ± 58	128± 57	106.1 ± 39	111± 42.9
<i>LV End Systolic Volume, mm</i>	70.8 ± 51	68± 52	62.8 ± 32.5	64.9± 43.7
<i>LVEF, % (Teicholz)</i>	43.9± 18	46.5± 19	48.9±21	48.6 ±23
<i>Shortening Fraction, %</i>	23±11	24±12	26±13	26.6±14
<i>HD, liters/min</i>	3.62 ± 1.83	3.44 ± 1.88	3.27 ± 1.63	3.4 ± 1.81
<i>Wave E</i>	74.8 ± 19.6	75.9 ± 14.4	90 ± 28	91.3 ± 29.3
<i>Wave A</i>	78 ± 26	83 ± 27	81 ± 30	70.6 ± 27.6*
<i>E/A Ratio</i>	1.16 ± 0.7	1.13 ± 0.7	1.36 ± 0.9	1.6 ± 1.1
<i>IVRT</i>	123.8 ± 40.8	121.8 ± 39	109.3 ± 26	102.4± 27

<i>Wave E Deceleration Time</i>	265.2 ± 133	234 ± 90.8	230 ± 76	239 ± 138
<i>Wave E'</i>	7.17 ± 3.3	5.38 ± 2	5.11 ± 1.5	5.5 ± 1.9
<i>Wave A'</i>	6.16 ± 2.9	6.54 ± 3	6.9 ± 2.7	5.8 ± 2.4
<i>E/E' Index</i>	12.9 ± 5.8	16.1 ± 5.8	19.7 ± 10	18.1 ± 8.7
Functional Capability	385 ± 90	378.9 ± 87	319 ± 111	337 ± 103
<i>6MWT Distance</i>				
<i>BORG 6 minutes</i>	3.8 ± 3.1	3.03 ± 2.5 \square	4.9 ± 2.5	4.4 ± 2.3 \square

Data presented as mean ± SD. Statistical test: *ANOVA: effect of time on the groups, \square ANOVA: effect of NIV. LVMI (Left Ventricle Mass Index), LVEF (Left Ventricle Ejection Fraction), RV (Right Ventricle), LA (Left Atrium), EDT (wave E Deceleration Time), IVRT (Isovolumetric Relaxation Time).

Table 4 shows the echocardiographic measurements of the cardiac function and functional capability per category.

Table 4: Echocardiographic measurements for the analysis of systolic function, diastolic function and functional capability after NIV per category of LVEF

Characteristics	LVEF<50%		LVEF≥50%	
	(n=21)		(n =13)	
Echocardiographic Measurements	Before NIV	After NIV	Before NIV	After NIV
<i>RV Diameter, mm</i>	25.4 ± 6	22.9 ± 5.9	24.4 ± 6.7	23 ± 6.2
<i>Inferior Vena Cava Diameter, mm</i>	15.4 ± 6.9	13.7 ± 6.8	15 ± 6.3	14.2 ± 6
<i>LV End Diastolic Diameter, mm</i>	63.4 ± 8	60.8 ± 9	49.2 ± 7	50.3 ± 6
<i>LV End Systolic Diameter, mm</i>	53.1 ± 9	51 ± 10	30.6 ± 6.4	31.5 ± 6.1
<i>LA Volume, mm</i>	96.3 ± 36.4	88.5 ± 29.8	75.6 ± 12	82 ± 16
<i>LV End Diastolic Volume, mm</i>	138.7 ± 48	139.2 ± 54	88.9 ± 35.9	90.6 ± 23.8
<i>LV End Systolic Volume, mm</i>	98.2 ± 44.7	88.5 ± 29.8	39.6 ± 21	35.1 ± 13
<i>LVEF, % (Teicholz)</i>	33 ± 9.9	33.9 ± 13	68 ± 7.6	69.7 ± 7.4
<i>Shortening Fraction, %</i>	15.9 ± 5.3	16.1 ± 6	38.3 ± 6.2	40.1 ± 6.2
<i>HD calculated, liters/min</i>	3.17 ± 1.39	3.17 ± 1.95	3.81 ± 2	3.78 ± 1.6
<i>Wave E</i>	87.4 ± 27.5	86.6 ± 26.9	75.9 ± 20.6	79.6 ± 19.9
<i>Wave A</i>	68.2 ± 27.8	71.5 ± 31	94.7 ± 20	83.9 ± 21.3
<i>E/A Ratio</i>	1.61 ± 0.96	1.66 ± 1.19	0.79 ± 0.08	0.98 ± 0.28
<i>EDT, msec</i>	220.2 ± 125.9	188.2 ± 77.3	284.5 ± 67	301 ± 126
<i>IVRT</i>	109.9 ± 38	105.4 ± 34.7	124.3 ± 32.7	119.7 ± 34
<i>E/E' Index</i>	17.82 ± 10.3	19.12 ± 8.6	14.6 ± 6.1	14.4 ± 5
<i>Wave E'</i>	6.16 ± 3	5.18 ± 2.4	5.5 ± 1.1	5.8 ± 1.4
<i>Wave A'</i>	5.9 ± 2.6	5.6 ± 2.2	8.2 ± 1.9	7.6 ± 2.7
Functional Capability				
<i>6MWT Distance</i>	357.9 ± 85.6	376.4 ± 72.9♦	334.1 ± 126.5	321.6 ± 119.6
<i>BORG - 6 minutes</i>	3.7 ± 2.8	2.9 ± 2.2	5 ± 2.8	4.5 ± 2.9

Statistical test: ♦ ANOVA: effect of time on the groups per LVEF<50%;

LVMI (Left Ventricle Mass Index), LVEF (Left Ventricle Ejection Fraction), RV (Right Ventricle), LA (Left Atrium), EDT (wave E Deceleration Time), IVRT (Isovolumetric Relaxation Time).

Figure 2 shows the significant reduction of the Inferior Vena Cava (IVC) diameter in patients that utilized CPAP ventilation mode (before= 15.4 ± 7.2 vs. after= 12.1 ± 6.4 , $n=17$, $p=0.046$).

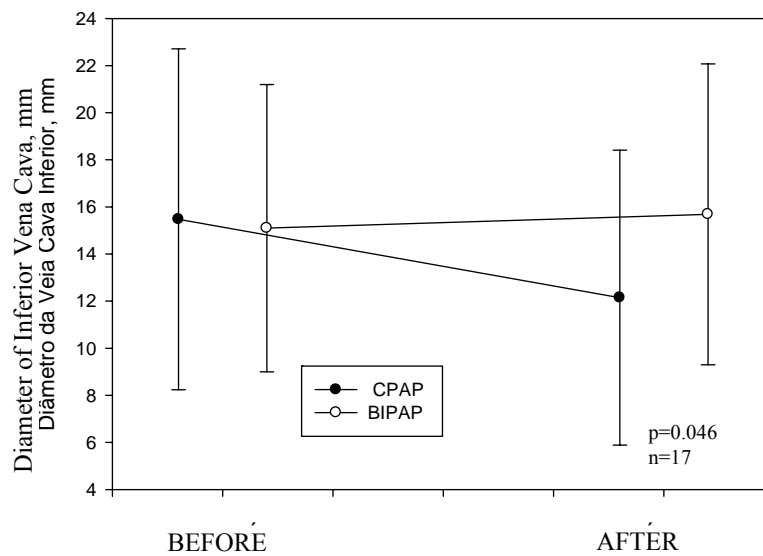


Figure 2: Line graph showing the effect on groups; the points represent mean values of each group and the vertical bars indicate the standard deviation.

A significant reduction was also observed in the wave velocity of delayed transmitral flow (wave A) in the analysis through Transmitral Doppler from 81.2 ± 30 to 70.6 ± 27.6 in the group that utilized the Dual level mode.

The walked distance in the 6MWT showed a significant difference in patients categorized according to the LVEF of $\leq 50\%$ and $>50\%$ ($p=0.006$), as illustrated in Figure 3. A significant increase of 5.2% (18.5 meters) was observed in the distance walked by

patients with LVEF<55% (before=357.9 ± 85.6 meters vs. after=376.4 ± 72.9 meters, n=21, p=0.006). Data were presented as mean values and SD.

A significant reduction was observed in the subjective sensation of dyspnea through BORG Scale. This reduction in dyspnea sensation was reported at the end of the walk after the utilization of NIV (from 4.4 ± 2.8 to 3.7 ± 2.5, n=34, p=.043). No difference was determined regarding the groups of ventilation modes compared.

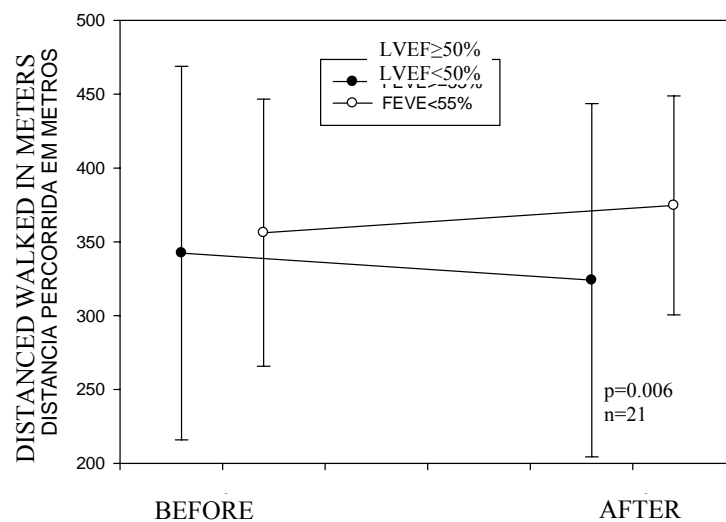


Figure 3: Line graph showing the effect on groups; the points represent mean values of each group and the vertical bars indicate the standard deviation.

No correlation was observed between the variation of walked distance in the 6MWT and the variation of LVEF after NIV ($r= 0.088$; $p=0.619$; $n=34$) (Figure 4).

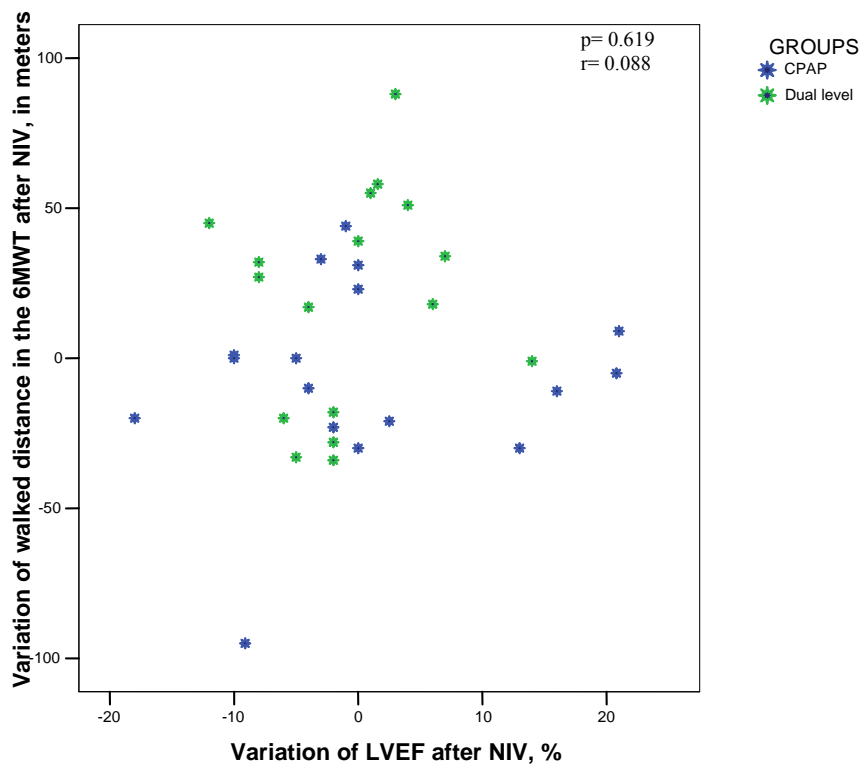


Figure 4: Relation between the variation of walked distance and variation of LVEF after NIV.

Discussion

In this study, we assessed the acute effects of NIV through continuous positive airway pressure (CPAP) and Dual level on hemodynamic variables and functional capabilities of patients with chronic HF. The main findings of our study after NIV were: reduced subjective dyspnea sensation and increased walked distance in the 6MWT in patients with LVEF<50%.

The patients in general presented improved dyspnea. The increased walked distance occurred only in patients with abnormal systolic function. These results agree with evidences from previous studies indicating positive pressure effects in HF are opposite to those observed in healthy individuals^[19, 20]. Pinsky et al.^[21], in mid 1980s, demonstrated

that increased intrathoracic pressure in health animal model reduced the Systolic Volume (SV) of the LV. However, after inducing acute ventricular failure in animals with LV elevated filling pressure (≥ 12 mmHg), an increase in SV was obtained.

Studies in humans have shown similar results after the application of positive pressure^[19, 20]. Bradley et al.^[19] evaluated the effect of CPAP (5cmH₂O) with SV, HD and PCP measurements during catheterism in 22 patients with HF. In patients with elevated PCP, an increase in cardiac index (=HD/ body surface) and in SV index (= HF/HR) was determined. In contrast, the group of patients with normal pressures of pulmonary capillaries presented reduced cardiac index. In comparison, our study observed that all patients with LVEF<55% presented elevated PCP (≥ 12 mmHg) estimated through Nagueh equation^[16]. This finding agrees with that from the previous study, as it demonstrates the improvement after NIV in patients with HF is dependent on the LV systolic dysfunction and elevated filling pressure.

Improved functional capability in HF with abnormal LVEF (<50%) after positive pressure has been observed in experimental studies.^[22] In 5 animals, after HF induction, the application of positive intrathoracic pressure (15cmH₂O) produced increased HD, increased blood flow to locomotor limbs and increased oxygen transport to them, resulting in improved submaximal exercise performance. However, our study did not evaluate NIV response during the exercise. The 6MWT was performed after the application of NIV.

O'Donnell et al.^[9] demonstrated that, in patients with HF during the exercise, the ventilation assistance (CPAP and supporting pressure of 4.8cmH₂O) improved the performance during the exercise and the respiratory work per minute. The dyspnea perception rate did not show any alteration with the ventilation modes evaluated. However, the improved performance during the exercise with CPAP and SP showed a strong inverse

correlation with discomfort of legs during the exercise ($r=-0.71$; $p=0.001$). According to the authors, enhanced resistance to physical effort was due to alteration of symptoms, and not for alterations in the measurement of cardiovascular physiological variables. Our study verified that, in patients with $LVEF \geq 55\%$, the improvement in NIV-induced dyspnea sensation was not followed by an improvement in functional capability. In the original study, Meyer et al.^[23] verified an association between increased limitation to exercise and ineffective ventilation in patients with HF. Ineffective ventilation was defined as an increase in the ventilation equivalent to O_2 and CO_2 (peak of VE/VCO_2) and increased pulmonary dead space. However, the patients selected for this study presented $LVEF < 40\%$. This way, we may assume that no improvement in functional capability was determined in all patients with HF of our study because unlike other studies, it included HF of any LVEF.

No correlation between improved exercise capability measurement and cardiac hemodynamic parameters, as other studies have reported.^[24, 25] One possible explanation for this finding may be found in the study conducted by Mancini et al.^[26] In this study, hemodynamic measurements did not show any benefit along with the measurement of VO_2 peak for the determination of risks in patients with HF that are heart transplantation candidates, as, according to the authors, the measurements of functional capability and cardiovascular hemodynamic indexes present a non-significant relation. However, studies such as that of Acosta et al.^[24] showed a significant increase of HD and LVEF after the utilization of NIV with Dual level ventilation mode for 60 minutes. Before that, Fewell et al.^[27] also suggested that the reduction of end diastolic volume (FDV) found with the utilization of CPAP in seven anesthetized dogs resulted in reduced end diastolic transmural filling pressure of the LV. According to this study, the reduction in end FDV of the LV during CPAP was a result of the PEEP effect, which caused increased pressure around the

heart, related to the pressure on aorta, allowing a more complete emptying of the heart. However, evidences of a relation between measurements of functional capability and hemodynamic indexes are not significant.

This study also demonstrated a considerable reduction of the IVC diameter in the group of patients that utilized CPAP ventilation mode. Some experimental ^[27] and clinical^[28] studies have demonstrated a reduction in vein return as an effect of the intrathoracic positive pressure. In a more recent study, Jellinek et al.^[28] proposed that the PEEP-induced blood flow reduction may be a result of increased resistance to vein return.^[28] This study reported increased mean systemic filling pressure and right atrium pressure, as well as reduced SV and IVC diameter. However, alterations in SV did not produce alterations in vein gradient or LVEF. Our study also observed a reduction in Vena Cava diameter, but there was no significant evidence that CPAP produced improved ventricular ejection or ventricular filling by means of echocardiographic parameters.

Study limitations. This study was limited by the small sample size. Besides, the discomfort sensation of lower limbs was not measured using BORG scale, which is a determinant factor of exercise limitation. No evaluation was performed of isolated effects from the positive end expiratory pressure (PEEP), and there was no group of patients in the sample without the PEEP intervention, as it may occur with supporting pressure, for instance.

This study showed an increase in the 6MWT distance in the group of patients with abnormal systolic function. However, it may be due to the fact that the tool utilized produces higher reproducibility for variables of the functional capability measurement in patients with systolic dysfunction than in patients with HF and preserved LVEF. However, it should be noted that the execution of additional studies assessing the effects during the

application of NIV is important, for a real determination of such effects on the functional capability and hemodynamic parameters of patients with chronic HF.

Conclusion

None of the ventilation modes studied for the application of NIV (CPAP versus Dual level) showed to be superior in the sample of studied patients. The positive effect on walked distance in the 6MWT of NIV showed to be dependent on a ventricular contractile function up to 50% in our patients. However, after the NIV, a reduction was observed in the subjective dyspnea perception reported by means of BORG scale in patients with abnormal and preserved LVEF. This way, the acute application of NIV produced dyspnea relief, one of the main restrictive symptoms in HF, but only in patients with LVEF<55% this finding reflected improved submaximal physical effort. However, this improvement was not verified in cardiovascular hemodynamic variables through echocardiography, except for the IVC diameters. This way, additional studies involving larger samples are required to have a better understanding of NIV effects on functional capability.

References

1. Francis, D.P., L.C. Davies, and A.J. Coats, Diagnostic exercise physiology in chronic heart failure. *Heart*, 2001. 86(1): p. 17-20.
2. Drexler, H. and A.J. Coats, Explaining fatigue in congestive heart failure. *Annu Rev Med*, 1996. 47: p. 241-56.
3. Tikunov, B., S. Levine, and D. Mancini, Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle. *Circulation*, 1997. 95(4): p. 910-6.
4. Mancini, D.M., et al., Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*, 1992. 86(3): p. 909-18.
5. Bocchi, E.A., et al., I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*, 2005. 85 Suppl 3: p. 49-94; 1-48.
6. Ryan, C.M., et al., Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 2005. 60(9): p. 781-5.

7. Krachman, S.L., et al., Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen body stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure. *Chest*, 2003. 123(1): p. 59-66.
8. Sin, D.D., et al., Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*, 2000. 102(1): p. 61-6.
9. O'Donnell, D.E., et al., Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(6): p. 1804-11.
10. McKee, P.A., et al., The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*, 1971. 285(26): p. 1441-6.
11. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(3): p. 1107-36.
12. Devereux, R.B., et al., Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 1986. 57(6): p. 450-8.
13. Schiller, N.B., et al., Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*, 1989. 2(5): p. 358-67.
14. Kirkpatrick, J.N., et al., Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(5): p. 381-96.
15. Yuda, S., V. Khoury, and T.H. Marwick, Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(7): p. 1311-9.
16. Nagueh, S.F., et al., Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation*, 1998. 98(16): p. 1644-50.
17. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(1): p. 111-7.
18. Enright, P.L., et al., The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*, 2003. 123(2): p. 387-98.
19. Bradley, T.D., et al., Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*, 1992. 145(2 Pt 1): p. 377-82.
20. De Hoyos, A., et al., Haemodynamic effects of continuous positive airway pressure in humans with normal and impaired left ventricular function. *Clin Sci (Lond)*, 1995. 88(2): p. 173-8.
21. Pinsky, M.R., G.M. Matuschak, and M. Klain, Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol*, 1985. 58(4): p. 1189-98.
22. Miller, J.D., et al., The effects of inspiratory intrathoracic pressure production on the cardiovascular response to submaximal exercise in health and chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007. 292(1): p. H580-92.
23. Meyer, F.J., et al., Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic Res Cardiol*, 2000. 95(4): p. 333-42.
24. Acosta, B., et al., Hemodynamic effects of noninvasive bilevel positive airway pressure on patients with chronic congestive heart failure with systolic dysfunction. *Chest*, 2000. 118(4): p. 1004-9.

25. Wittmer, V.L., et al., Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Chest*, 2006. 130(1): p. 157-63.
26. Mancini, D., et al., Coupling of hemodynamic measurements with oxygen consumption during exercise does not improve risk stratification in patients with heart failure. *Circulation*, 1996. 94(10): p. 2492-6.
27. Fewell, J.E., et al., Continuous positive-pressure ventilation decreases right and left ventricular end-diastolic volumes in the dog. *Circ Res*, 1980. 46(1): p. 125-32.
28. Jellinek, H., et al., Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol*, 2000. 88(3): p. 926-32.

ANEXO II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

De um modo geral, pacientes com doença do coração têm sua qualidade de vida prejudicada em função dos vários fatores de funcionamento do coração, limitando algumas atividades simples, como as realizadas em casa ou no trabalho. Para melhorar a função do coração e aliviar sintomas, costuma-se receitar medicamentos que de fato ajudam a melhorar a qualidade de vida de pessoas que têm problemas no coração. Nossa pesquisa tem o objetivo verificar, através de um equipamento de ventilação não-invasiva, se sintomas, como a falta de ar, melhoram, bem como aspectos da função do coração. Para isso, o(a) Senhor(a) será avaliado em dois momentos diferentes. Inicialmente será realizado um exame clínico. Após o exame clínico, o(a) Senhor(a) caminhará em um corredor durante 6 min. Em um outro momento, será realizado um teste de caminhada durante 6 minutos em um corredor. Após esse teste, será realizado um exame da função do coração, a Ecocardiografia. Em seguida será realizado o procedimento com o aparelho de ventilação, que será aplicado durante 60 minutos. Após o procedimento com o equipamento, será feito novamente o teste de caminhada durante 6 minutos para verificar se houve mudanças na resposta ao esforço, bem como o exame para avaliar a função do coração.

Durante o procedimento de ventilação não invasiva o(a) Senhor(a) permanecerá deitado, utilizando uma máscara que envia uma certa quantidade de ar.

Durante o estudo o (a) Senhor(a) poderá sentir sensação de falta de ar durante o teste de caminhada e algum desconforto por falta de adaptação ao ventilador ou à máscara. Durante o teste de caminhada será permitido interrompê-lo na presença dos sintomas. Também será permitido interromper o uso do ventilador durante o uso do mesmo caso haja desconforto. O exame que verifica a função do coração não apresenta riscos ou desconforto, e o(a) Senhor(a) permanecerá deitado durante esse período.

As informações do exame da função do coração serão gravadas em uma fita para serem revisadas e analisadas pelos autores desse estudo.

É permitido ao Senhor(a) desistir de participar desse estudo a qualquer momento, sem que haja constrangimento ou prejuízo no seu tratamento. As informações obtidas durante não identificarão o(a) Senhor(a), garantindo assim o anonimato, e serão usadas para fins científicos.

Eu, _____, autorizo a pesquisadora Lorena Contreras Mundstock (fone 81382837) e Fernanda Machado Balzan (fone 84281744), do curso de Pós Graduação em Cardiologia, a realizar o trabalho de pesquisa intitulado “EFEITOS AGUDOS DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA NASAL COM PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA E DUPLO NÍVEL EM PARÂMETROS DA FUNÇÃO VENTRICULAR, ÍNDICES HEMODINÂMICOS E TESTE DA CAMINHADA DOS 6 MINUTOS EM PORTADORES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA”, estando ciente dos objetivos e procedimentos a serem realizados.

Assinatura do Paciente

Pesquisador Responsável: Marco Antônio Rodrigues Torres

Porto Alegre, ____ de _____ de 2008.