



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA / FACULDADE DE CEILÂNDIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU***  
**EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

**AMANDA OLIVEIRA DO VALE LIRA**

*Orientador: Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior*

**Brasília - DF, Agosto de 2021**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA / FACULDADE DE CEILÂNDIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM**  
**CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

ASPECTOS MORFOFUNCIONAIS DO SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO EM  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO  
REDUZIDA E PRESERVADA: DESEMPENHO, ARQUITETURA MUSCULAR E  
EXTRAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO

**AMANDA OLIVEIRA DO VALE LIRA**

*Orientador: Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior*

*Dissertação apresentada à Faculdade da Ceilândia da Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do Grau de Mestra em Ciências da Reabilitação.*

**Área de Concentração:** Fundamentos da Avaliação e Intervenção em Reabilitação. **Linha de Investigação:** Tecnologias Assistivas Associadas ao Processo de Reabilitação. **Temática:** Fisiologia Clínica do Exercício e Reabilitação Cardiorrespiratória.

**Brasília - DF, Agosto de 2021**



**AMANDA OLIVEIRA DO VALE LIRA**

**ASPECTOS MORFOFUNCIONAIS DO SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO EM  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO  
REDUZIDA E PRESERVADA: DESEMPENHO, ARQUITETURA MUSCULAR E  
EXTRAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO**

*Dissertação aprovada como requisito para  
obtenção ao Título de Mestra em Ciências da  
Reabilitação da Universidade de Brasília pelo  
Programa de Pós-Graduação da Faculdade de  
Ceilândia.*

Banca Examinadora:

---

*Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior (Presidente)*

Universidade de Brasília - UnB/FCE  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação - PPGCR

---

*Prof. Dr. Vinícius Zacarias Maldaner da Silva (Examinador Externo)*

Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS/DF  
Orientador no Programa de Ciências da Saúde - FEPEC/DF  
Secretaria de Saúde do Distrito Federal - SES/DF

---

*Prof. Dr. César Augusto Melo e Silva (Examinador Externo)*

Universidade de Brasília - UnB/FM  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PPGCM

---

*Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita de Cássia Marqueti Durigan (Examinadora Suplente)*

Universidade de Brasília - UnB/FCE  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação - PPGCR

**Brasília - DF, Agosto de 2021**

*"A Ciência atua na fronteira entre o conhecimento e a ignorância sem medo de admitir que não sabemos. Não há nenhuma vergonha nisso. A única vergonha é fingir que temos todas as respostas."*

***Neil deGrasse Tyson***

*"A ausência da evidência não significa evidência da ausência."*

***Carl Sagan***

Aos professores e pesquisadores, especialmente aos que me ensinaram diretamente e me formaram. Educação de qualidade é o caminho!

À sociedade como um todo, especialmente aos pacientes que participaram desse estudo. A pesquisa também é feita pensando em vocês.

À minha família, pois eu não teria as mesmas oportunidades se não fosse por vocês!

## Agradecimentos

O que mais tenho aprendido nessa vida é que não conseguimos nada sozinhos. E mesmo que conseguíssemos, acredito que não teria a mesma graça. A melhor parte é compartilhar nossas alegrias com as pessoas que estiveram com a gente, mesmo que de longe, por mais difícil que tenha sido. Por isso, sou imensamente grata a todos que estiveram comigo, longe ou perto, me incentivando, me ensinando ou me ouvindo. Mas, eu seria ingrata, e até injusta, se não reconhecesse todos os meus privilégios que me proporcionaram todas as oportunidades que me levaram até aqui. E, isso me faz lembrar diretamente do quanto ainda representamos pouco. Estar na Pós-Graduação é privilégio! Ter acesso à educação de qualidade é privilégio! E, ainda assim, eu não teria o mesmo entendimento de tudo que aprendi e não seria a mesma pessoa se não tivesse perto de mim pessoas tão incríveis.

*Família*, eu sei que é super clichê escrever (ou dizer) que sem vocês eu nada seria. Mas, tem tanta verdade nessa frase que eu não consegui pensar em outra para demonstrar minha gratidão a vocês! Especialmente à minha Mãe (Marcia), Vovó (Rita) e Tia (Mazelia). Sou completamente incapaz de mensurar o quanto são mulheres incríveis e persistentes, apesar de qualquer adversidade. São meu espelho! Obrigada por tudo! Bianca, minha Sis, minha metade, minha companheira, obrigada por nunca me deixar sentir que estou sozinha! Irmão (Themy), obrigada pelo apoio de sempre e pela vida dos meus sobrinhos! Amo tanto todos vocês! E à Família do meu amor, Eduardo, que também é minha: obrigada por todo acolhimento e carinho comigo! Vocês também são parte de mim! Obrigada! Amo todos vocês! Edu, acho que não consigo expressar o nosso sentimento de crescer juntos e isso não nada a ver com estar acima do outro. É o que eu acho de mais incrível na nossa relação. Obrigada por ser você! Obrigada pelo cuidado de todo dia e por me lembrar que eu consigo realizar qualquer coisa!

*Natália Turri da Silva*, você foi e ainda é essencial! Foi a primeira pessoa, depois de mim mesma, a me dizer que eu deveria estar na Pós-Graduação. A gente tem uma boa sintonia de trabalho e de amizade também. Tudo fica mais divertido, mesmo quando o trabalho está chato. Estou escrevendo o seu nome completo porque quem ainda não conhece o seu nome, vai conhecer! Você tem um brilho especial e uma paixão nata por pesquisar e buscar saber (não sei se cabe dizer que tem talento, mas talvez seja isso mesmo). A comunidade científica merece demais ter você! Obrigada por tanto!

*Professor Gerson Cipriano*, ainda lhe admiro da mesma forma quando eu apenas assistia as suas palestras, antes de ser sua aluna, e ficava maravilhada com tanto conhecimento.

Obrigada por me aceitar como sua aluna e multiplicadora do conhecimento e da pesquisa! Obrigada pelos ensinamentos! Obrigada pela sua contribuição de qualidade para a Ciência!

*Tatiana Rondinel e Júlio Zago*, obrigada por terem mudado de Estado e por estarem aqui. Ter conhecido vocês e aprendido juntos fez toda a diferença para mim! Obrigada pela amizade, por tornarem tudo mais leve, mesmo com tanta seriedade e o compromisso de sempre! *Robson Borges*, obrigada demais pelo incentivo, por dividir seu conhecimento, pela ajuda em recrutar pacientes e pela companhia nessa caminhada! E também por me ouvir quando eu só queria desabafar ou reclamar de alguma coisa! *Jéssica Maíssa*, uma pena que nossos caminhos se desencontraram. Começamos juntas aqui e gostaria de termos finalizado juntas também. Mas, obrigada por ter sonhado comigo!

*GPRC*, obrigada pelas reuniões, pelo conhecimento adquirido em grupo e pelos momentos divertidos! Torcendo sempre para o Grupo extrapolar os muros da Universidade, cada vez mais! Obrigada a vocês pelo acolhimento também! *Ao PRECAP*, pela experiência com estudantes tão maravilhosos e pacientes tão determinados em melhorar a saúde! Isso me fez sentir que esse é o meu lugar. Vocês são estudantes incríveis e serão Fisioterapeutas incríveis também, na área que escolherem seguir. Torcendo muito pelo sucesso de vocês! E aos pacientes que participaram do estudo: vocês acreditam na Ciência tanto quanto nós! Obrigada!

Obrigada também à Universidade de Brasília e aos funcionários que fazem a Universidade funcionar todos os dias com dedicação! Obrigada, ainda, pelo apoio financeiro proporcionados a mim: CAPES, DPG/UnB e FAP/DF! E ainda, obrigada ao Laboratório de Treinamento e Força/FEF, representado pelo Professor Martim Bottaro, por ter me acolhido e cedido o espaço para mim.

Obrigada também aos meus colegas de trabalho, de plantões. O que mais temos em comum é o nosso desejo de melhorar nossos atendimentos e oferecer o melhor tratamento! Eu sei que isso nos move, no hospital em que estivermos ou fora dele!

*Dominique Hansen, Kenneth Verboven, João Durigan and Gaspar Chiappa: thanks to all of you for collaborating on our paper and for being such amazing researchers!*

De verdade, obrigada a cada pessoa que acredita na Ciência, que defende e luta pelo acesso aos direitos básicos de vida, e isso inclui educação de qualidade! Obrigada ainda a todas as mulheres que lutaram para que mulheres pudessem também praticar pesquisa! Apenas mulheres entendem esse sentimento de gratidão!

Por fim, agradeço a mim. O Mestrado também é uma realização pessoal, e ainda assim, poderia ter desistido. Estou orgulhosa de mim!

## RESUMO

**Introdução:** Prevalente tanto em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) quanto em preservada (ICFEp), a intolerância ao exercício está intimamente relacionada à diminuição de força muscular esquelética, determinante para a redução da capacidade funcional, reconhecida como fator prognóstico independente. Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela redução da tolerância ao exercício naqueles com ICFEp ainda não é consenso na literatura científica. **Objetivos:** Analisar a arquitetura e a extração muscular de oxigênio em pacientes com ICFEp em comparação a pacientes com ICFER. E correlacionar as variáveis de arquitetura muscular com o consumo de oxigênio pico ( $\dot{V}O_2$  pico, ml/min) e o pico de torque isocinético (PT, Nm). **Materiais e Métodos:** Estudo preliminar, observacional, transversal, incluindo 32 pacientes clinicamente estáveis que realizaram avaliação clínica prévia (composição corporal, ecocardiograma, teste cardiopulmonar de exercício), seguido de análise da arquitetura muscular, por meio da avaliação da espessura muscular (cm) do músculo reto femoral, (RF), quadríceps femoral (QD) e vasto lateral (VL) e da ecointensidade dos músculos RF e VL (0-255 pixels), e da oxigenação muscular (oxihemoglobina,  $O_2Hb$ ), desoxigenação (desoxihemoglobina,  $HHb$ ) e taxa de saturação tecidual ( $TSI$ ) do músculo vasto lateral durante teste de avaliação da força muscular isométrica e isocinética. Os dados contínuos foram analisados quanto à normalidade e descritos por média, desvio padrão e frequências. As comparações das variáveis dependentes foram realizadas pelo teste *t* de Student ou teste de Mann-Whitney e para as variáveis categóricas, os testes de *Kruskal-Wallis*, exato de Fisher e homogeneidade de Qui-quadrado. Considerado para todo o estudo *p* valor <0.05. **Resultados:** Quanto às características dos grupos, verificamos maior prevalência do sexo masculino em ambos os grupos, idade (anos) de 53,2±9,1 no grupo ICFER e de 56,4±10,8 no ICFEp (*p*=0,398), sendo 75% em Classe Funcional II e III (NYHA) no grupo ICFER e 40% no ICFEp. Os grupos foram semelhantes quanto à composição corporal e índice de massa corporal (28,9±5,4 no grupo ICFER e de 31,1±5,1 no ICFEp; *p*=0,273). Também foram semelhantes quanto à força muscular isocinética (100,1±44,7 no grupo ICFER e de 105,8±41,7 no ICFEp (*p*=0,721). Porém, quanto à capacidade cardiorrespiratória, o grupo ICFEp apresentou maior  $\dot{V}O_2$  Pico, ml/min (1625,9±443,9 vs. 1315,5±368,4; *p*=0,051). Quanto à análise da arquitetura muscular, os grupos foram semelhantes em relação à espessura muscular do RF (ICFER: 1,7±0,5; ICFEp: 1,9±0,5; *p*=0,255), QD (ICFER: 3,2±0,9; ICFEp: 3,5±0,7; *p*=0,454) e VL (ICFER: 1,8±0,5; ICFEp: 2,0±0,3; *p*=0,146). Enquanto o grupo ICFEp apresentou maior valor de ecointensidade do RF (ICFER 13,9±5,9 e ICFEp 20,3±12,2; *p*=0,075). Quanto à análise da extração muscular, o grupo ICFEp apresentou menor concentração de  $HHb$  durante a recuperação após a primeira contração da avaliação de força muscular isométrica (ICFER 5,1±4,5 e ICFEp 2,1±3,1; *p*=0,059), apesar de ter apresentado menor fadiga, durante avaliação de força muscular isocinética (ICFER 42,9±7,3 e ICFEp 34,5±13,6; *p*=0,037). Verificamos

uma associação entre a espessura do QD e  $\dot{V}O_{2\text{ Pico}}$  em ambos os fenótipos (ICFER:  $p=0,001$ ;  $r=0,824$ ; ICFEp:  $p=0,800$ ;  $r=0,0003$ ), além de associação entre a espessura do QD e PT isocinético no grupo ICFER ( $p = 0,0002$ ;  $r = 0,879$ ) e moderada no grupo ICFEp ( $p = 0,005$ ;  $r = 0,684$ ). E ainda, observamos associação entre a ecointensidade do RF e  $\dot{V}O_{2\text{ Pico}}$  apenas no grupo ICFEp ( $p=0,005$ ;  $r=-0,646$ ). Por fim, houve associação entre associação da ecointensidade do RF com PT isocinético no apenas no grupo ICFEp ( $p=0,008$ ;  $r=-0,621$ ). **Conclusão:** Neste estudo preliminar, observamos semelhança entre os grupos quanto à arquitetura muscular, enquanto a ecointensidade foi ligeiramente pior no grupo ICFEp. Similarmente, apesar de semelhantes quanto ao desempenho muscular, o grupo ICFEp apresentou menor fadiga e melhor recuperação da extração muscular de oxigênio após contração muscular isométrica. Dentre as variáveis de arquitetura muscular, a espessura muscular apresentou forte associação positiva com o consumo de oxigênio pico e com a força muscular isocinética, enquanto a ecointensidade apresentou forte associação negativa, apenas no grupo com ICFEp. O significado clínico do presente trabalho, reforça a contribuição do sistema muscular nos mecanismos de intolerância ao exercício na IC, cujos mecanismos parecem ocorrer de forma similar quanto à espessura muscular, mas para ecointensidade e extração muscular de oxigênio parece haver uma ligeira diferença entre os fenótipos. Mais estudos devem ser realizados a cerca desta temática.

**Palavras-chave:** ultrassonografia muscular, força muscular, espectroscopia de luz próxima ao infravermelho, fração de ejeção ventricular, insuficiência cardíaca.

## **ABSTRACT**

**Background:** Exercise intolerance is closely related to prognosis in HF patients. The decrease in skeletal muscle strength contributes to the reduction of functional capacity present in both HF phenotypes: reduced ejection fraction (HFrEF) and preserved (HFpEF). However, the pathophysiological mechanisms responsible for the reduction of exercise tolerance in HFpEF is still not a consensus in the scientific literature. **Purpose:** To analyze the architecture and muscle oxygen extraction in patients with HFpEF in comparison to patients with HFrEF. And to correlate muscle architecture variables with peak oxygen consumption (peak  $\dot{V}O_2$ , ml/min) and peak isokinetic torque (PT, Nm). **Methods:** This is an observational, preliminary cross-sectional study, including 32 clinically stable patients who underwent clinical assessments (body composition, echocardiography, cardiopulmonary exercise test), followed by analysis of the muscle architecture, the muscle thickness (cm) of the rectus femoris muscle, (RF), quadriceps femoris (QD) and vastus lateralis (VL) and the echo intensity of the RF and VL muscles (0-255 pixels), further the muscle oxygenation (oxyhemoglobin, O<sub>2</sub>Hb), deoxygenation (deoxyhemoglobin, HHb) and tissue saturation index (TSI) of the VL during a test to assess isometric and isokinetic muscle strength. Continuous data were analyzed for normality and described by mean, standard deviation (SD) and frequency (%). Comparisons of dependent variables were performed using Student's t test or Mann-Whitney test, and for categorical variables, Kruskal-Wallis, Fisher's exact and Chi-square homogeneity tests. There was considered a *p* value <0.05 for all study. **Results:** In both groups, males overlap in relation to females with a mean age (years) of 53.2±9.1 in the HFrEF group and 56.4±10.8 in the HFpEF (*p* = 0.398). Regarding the NYHA functional class, 75% of the HFrEF group were NYHA classes II and III and 40% of the HFpEF group. The groups were similar in terms of body composition, body mass index (*p*>0.05) and muscle strength regarding isokinetic muscle strength (100.1±44.7 in HFrEF group and 105.8±41.7 in HFpEF; *p*=0.721). However, regarding cardiorespiratory fitness, the HFpEF group presented higher peak  $\dot{V}O_2$ , ml/min (1625.9±443.9 vs. 1315.5±368.4; *p*=0.051). Regarding the analysis of muscle architecture, the groups were similar in relation to the muscle thickness of the RF (HFrEF: 1.7±0.5; HFpEF: 1.9±0.5; *p*=0.255), QD (HFrEF: 3.2±0.9; HFpEF: 3.5±0.7; *p*=0.454) and VL (HFrEF: 1.8±0.5; HFpEF: 2.0±0.3; *p*=0.146). While the HFpEF group had a higher RF echo intensity value (HFrEF 13.9±5.9 and HFpEF 20.3±12.2; *p*=0.075). In relation to the analysis of muscle extraction, the HFpEF group had a lower concentration of HHb during recovery after the first contraction of the isometric muscle strength assessment (HFrEF 5.1±4.5 and HFpEF 2.1±3.1; *p*=0.059), despite having less fatigue during isokinetic muscle strength assessment (HFrEF 42.9±7.3 and HFpEF 34.5±13.6; *p*=0.037). We verified an association between QD thickness and peak  $\dot{V}O_2$  in both phenotypes (HFrEF: *p*=0.001; *r*=0.824; HFpEF: *p*=0.800; *r*=0.0003), in addition to an association between QD thickness and isokinetic PT in the HFrEF group (*p*=0.0002; *r*=0.879) and moderate in the HFpEF group (*p*=0.005; *r*=0.684). Furthermore, we observed an

association between RF echo intensity and peak  $\dot{V}O_2$  only in the HFpEF group ( $p=0.005$ ;  $r=-0.646$ ). Finally, there was an association between the RF echo intensity with isokinetic PT only in the HFpEF group ( $p=0.008$ ;  $r=-0.621$ ). **Conclusions:** In this preliminary study, regarding muscle architecture, the groups were similar in terms of muscle thickness, while echo intensity was slightly worse in the HFpEF group. Also, despite similar muscle performance, the HFpEF group showed less fatigue and better recovery of muscle oxygen extraction after isometric muscle contraction. Among the muscle architecture variables, muscle thickness showed a strong positive association with peak oxygen consumption and isokinetic muscle strength, while echo intensity showed a strong negative association, only in the group with HFpEF. The clinical significance of the present study reinforces the contribution of the muscular system in the mechanisms of exercise intolerance in HF, whose mechanisms seem to occur in a similar way regarding muscle thickness, but for echo intensity and muscle oxygen extraction there seems to be a slight difference between the phenotypes. More studies should be carried out on this theme.

**Keywords:** muscle ultrasonography, muscle strength, near-infrared spectroscopy, ventricular ejection fraction, heart failure.

## LISTA DE ABREVIACÕES, NOMENCLATURAS E SÍMBOLOS

<b>IC</b>	Insuficiência Cardíaca
<b>VE</b>	Ventrículo Esquerdo
<b>FE</b>	Fração de Ejeção
<b>ICFer</b>	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
<b>ICFEp</b>	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
<b>ICFEm</b>	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Moderada
<b>FEVE</b>	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
<b>&lt;</b>	Símbolo Matemático: menor
<b>≥</b>	Símbolo Matemático: maior ou igual
<b>%</b>	Símbolo Matemático: porcentagem
<b><math>\dot{V}O_2</math> Pico</b>	Valor pico do consumo de Oxigênio
<b><i>NIRS</i></b>	<i>Near-Infrared Spectroscopy</i>
<b>DC</b>	Débito Cardíaco
<b>≠</b>	Símbolo Matemático: diferente
<b><i>NT pro-BNP</i></b>	<i>Peptídeo Natriurético tipo B</i>
<b>pg/ml</b>	Unidade de Medida: picograma por mililitro
<b>HVE</b>	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
<b>AAE</b>	Aumento do Átrio Esquerdo
<b>AE</b>	Átrio Esquerdo
<b><i>NYHA</i></b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b><i>BREATHE</i></b>	<i>I Brazilian Registry of Heart Failure</i>
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>DAC</b>	Doença Arterial Coronariana
<b><math>\dot{V}O_2</math> Máx</b>	Consumo Máximo de Oxigênio
<b>C[a-v]O<sub>2</sub></b>	Conteúdo da diferença arteriovenosa de oxigênio
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio
<b>x</b>	Sinal Matemático: multiplicação
<b>FC</b>	Frequência Cardíaca

<b>VS</b>	Volume Sistólico
<b>VDF</b>	Volume Diastólico Final
<b>VSF</b>	Volume Sistólico Final
$\dot{V}O_2$	Consumo de Oxigênio
<b>TC6min</b>	Teste de Caminhada de 6 minutos
<b>SNS</b>	Sistema Nervoso Simpático
<b>DEXA</b>	<i>Dual-Energy X-ray Absorptiometry</i>
<b>CVM</b>	Contração Voluntária Máxima
<b>ROI</b>	<i>Region of Interest</i>
<b>1RM</b>	Teste de 1 Repetição Máxima
<b>overshoot</b>	Termo em inglês que significa “passar do limite”
<b>O<sub>2</sub>Hb</b>	Oxihemoglobina ou Hemoglobina ligada ao Oxigênio
<b>HHb</b>	Desoxihemoglobina ou Hemoglobina ligada ao Dióxido de Carbono
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de Carbono
<b>StO<sub>2</sub></b>	Saturação Tecidual de Oxigênio
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>Nm</b>	Unidade de Medida (comprimento): Nanômetro
<b>tHb</b>	Hemoglobina Total
<b>Δ</b>	Delta é a quarta letra do alfabeto grego. Na matemática, representa a diferença entre duas variáveis.
<b>STROBE</b>	<i>STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology</i>
<b>FAPDF</b>	Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TCPE</b>	Teste Cardiopulmonar de Exercício
<b>anamnese</b>	Termo de origem grega que significa o momento de entrevista realizada pelo profissional de saúde ao seu paciente
<b>Modo M</b>	Modo de formação de imagem do ultrassom que fornece informações sobre movimento
<b>doppler</b>	Modo de formação de imagem do ultrassom que fornece informações de velocidade/fluxo sanguíneo

<i>Simpson</i>	Nome do método utilizado para calcular a fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>E/e'</b>	Relação entre a velocidade diastólica precoce do fluxo mitral ao <i>Doppler</i> pulsátil convencional (E) e a velocidade diastólica precoce do anel mitral ao <i>Doppler</i> tecidual (e')
<b>PI<sub>Máx</sub></b>	Pressão Inspiratória Máxima (avaliação estática)
<b>cmH<sub>2</sub>O</b>	Unidade de Medida (pressão): centímetros de água
<i>S-Index</i>	Termo utilizado para a avaliação da pressão inspiratória dinâmica
<b>MHz</b>	Medida de Medida (frequência): um milhão de Hertz, ou seja, um milhão de vezes por segundo
<i>software</i>	Termo em inglês que se refere ao sistema de processamento de dados
<b><math>\dot{V}CO_2</math></b>	Volume Expirado de Dióxido de Carbono
<b>PetO<sub>2</sub></b>	Pressão Expirada de Oxigênio
<b>PetCO<sub>2</sub></b>	Pressão Expirada de Dióxido de Carbono
<b>FR</b>	Frequência Respiratória
<b><math>\dot{V}E</math></b>	Volume Minuto
<b>LA</b>	Limiar Anaeróbio ou Primeiro Limiar
<b>PCR</b>	Ponto de Compensação Respiratório ou Segundo Limiar
<b><math>\dot{V}</math> Slope</b>	Termo utilizado para determinar o limiar anaeróbio que ocorre pela intersecção de duas tangentes traçadas a partir da curva de ascensão do consumo de oxigênio
<b>H</b>	Unidade de Medida (tempo): hora
<b>Min</b>	Unidade de Medida (tempo): minuto
<b>RQ</b>	Quociente Respiratório
<b>W</b>	Unidade de Medida (carga de trabalho): Watts
<b>W/min</b>	Unidade de Medida: watts/minuto
<b>He</b>	Gás Hélio
<b>N</b>	Gás Nitrogênio
<i>pixels</i>	Termo em inglês que surgiu da contração da expressão " <i>picture element</i> " que significa elemento de imagem, ou seja, é a menor unidade de uma imagem digital
<b>cm</b>	Unidade de Medida (comprimento): Centímetro
<b>°/s</b>	Unidade de Medida (ângulo por segundo): Graus por Segundo

<b>S</b>	Unidade de Medida (tempo): segundo
<b>Nm</b>	Unidade de Medida (força): Newton-metro
<b>J</b>	Unidade de Medida (energia mecânica, trabalho): Joules
<b>°</b>	Unidade de Medida (ângulo): Grau
<b>µM</b>	Unidade de Medida (comprimento): micrómetro
<b>TSI</b>	<i>Tissue Saturation Index</i>
<b>Hz</b>	Unidade de Medida (frequência): Hertz
<b>offline</b>	Termo em inglês que significa “não estar ligado ou conectado”
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>IIQ</b>	Intervalo Interquartil
<b>effect size</b>	Do inglês, significa o tamanho do efeito, utilizado para avaliar a significância estatística do teste t de <i>Student</i> , por exemplo
<b>power</b>	Valor utilizado para detectar o poder estatístico
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>Risco <math>\alpha</math></b>	Estatística: corresponde ao erro do tipo I
<b>Risco <math>\beta</math></b>	Estatística: corresponde ao erro do tipo II

## LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

<b>Quadro 1.</b>	Definição da insuficiência cardíaca (IC) e sua classificação em reduzida (ICFEr), moderada (ICFEm) e preservada (ICFEp).....	25
<b>Quadro 2.</b>	Descrição da Classificação Funcional de Insuficiência Cardíaca (IC) segundo a <i>New York Heart Associatio</i> .....	26
<b>Figura 1.</b>	Modelo conceitual dos possíveis influenciadores na redução da tolerância ao exercício na Insuficiência Cardíaca.....	31
<b>Figura 2.</b>	Representação da medida de espessura muscular do quadríceps femoral obtida pelo método da ultrassonografia muscular.....	36
<b>Figura 3.</b>	Representação das técnicas utilizadas para análise da ecointensidade por meio da ultrassonografia muscular.....	37
<b>Figura 4.</b>	Ilustração da realização da avaliação de composição corporal.....	44
<b>Figura 5.</b>	Ilustração da realização do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE).....	46
<b>Figura 6.</b>	Descrição dos protocolos dos testes de força muscular periférica por meio do dinamômetro isocinético com o <i>NIRS</i> , assim como as variáveis analisadas de cada momento.....	48
<b>Figura 7.</b>	Ilustração do posicionamento do <i>NIRS</i> no músculo vasto lateral direito do paciente e posicionamento no dinamômetro isocinético.....	49
<b>Figura 8.</b>	Dispositivo <i>NIRS</i> (Portamon).....	49
<b>Figura 9.</b>	Exemplo dos sinais obtidos com o dispositivo <i>NIRS</i> durante o teste de força muscular isométrica pelo software.....	50
<b>Tabela 1.</b>	Características dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).....	53
<b>Tabela 2.</b>	Caracterização dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp) quanto ao teste cardiopulmonar de exercício.....	55
<b>Tabela 3.</b>	Força muscular isométrica de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).....	56

<b>Tabela 4.</b>	Força muscular isocinética de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF <sub>Er</sub> ) e preservada (ICF <sub>Ep</sub> ).....	56
<b>Tabela 5.</b>	Arquitetura muscular de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF <sub>Er</sub> ) e preservada (ICF <sub>Ep</sub> ).....	57
<b>Tabela 6.</b>	Índice de saturação tecidual (TSI, %) durante o teste de força muscular isométrica considerando o valor em repouso (basal), no exercício (Exer) e recuperação (Rec) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF <sub>Er</sub> ) e preservada (ICF <sub>Ep</sub> ).....	58
<b>Tabela 7.</b>	Mioglobina ligada ao oxigênio (O <sub>2</sub> Hb, μM) durante o teste de força muscular isométrica considerando o valor em repouso (basal), no exercício (Exer) e recuperação (Rec) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF <sub>Er</sub> ) e preservada (ICF <sub>Ep</sub> )....	58
<b>Tabela 8.</b>	Mioglobina ligada ao dióxido de oxigênio (HHb, μM) durante o teste de força muscular isométrica considerando o valor em repouso (basal), no exercício (Exer) e recuperação (Rec) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF <sub>Er</sub> ) e preservada (ICF <sub>Ep</sub> )....	59
<b>Tabela 9.</b>	Índice de saturação tecidual (TSI, %), mioglobina ligada ao oxigênio (O <sub>2</sub> Hb, μM) e mioglobina ligada ao dióxido de oxigênio (HHb, μM) durante o teste de força muscular isocinética considerando o valor em repouso (basal), no exercício (Exer) e recuperação (Rec) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF <sub>Er</sub> ) e preservada (ICF <sub>Ep</sub> ).....	60
<b>Figura 10.</b>	Associações entre a espessura muscular do quadríceps femoral (QD) e consumo pico de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ Pico, ml/min) e pico de torque isocinético (PT, Nm) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF <sub>Er</sub> ) e preservada (ICF <sub>Ep</sub> ).....	61
<b>Figura 11.</b>	Associações entre a ecointensidade do músculo reto femoral (Eco M. RF) e consumo de oxigênio pico ( $\dot{V}O_2$ Pico, ml/min) e pico de torque isocinético (PT, Nm) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF <sub>Er</sub> ) e preservada (ICF <sub>Ep</sub> ).....	62

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>20</b>
1.1.	Contextualização.....	20
1.2.	Objetivos.....	23
1.3.	Organização estrutural.....	24
<b>2.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>24</b>
2.1.	Insuficiência Cardíaca – definição e classificação.....	24
2.2.	Insuficiência Cardíaca – aspectos clínicos e epidemiológicos.....	27
2.3.	Insuficiência Cardíaca – relação com a intolerância ao exercício físico.....	28
2.3.1.	Mecanismos centrais de intolerância ao exercício.....	29
2.3.2.	Mecanismos periféricos de intolerância ao exercício.....	32
2.4.	Prejuízos funcionais e a associação com força muscular esquelética na Insuficiência Cardíaca Crônica.....	33
2.5.	Arquitetura muscular esquelética.....	35
2.6.	Desempenho muscular esquelético e a Insuficiência Cardíaca.....	37
2.7.	Extração muscular de oxigênio.....	39
<b>3.</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>41</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
4.1.	Geral.....	41
4.2.	Específicos.....	41
<b>5.</b>	<b>HIPÓTESES.....</b>	<b>42</b>
<b>6.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>42</b>
6.1.	Delineamento do estudo.....	42
6.2.	Viabilidade técnica e financeira do estudo.....	42
6.3.	Considerações éticas.....	42
6.4.	Amostra.....	43
6.5.	Critérios de inclusão e de exclusão.....	43
6.6.	Locais de pesquisa.....	43
6.7.	Procedimentos e protocolos de avaliações.....	43
6.7.1.	Avaliação clínica e caracterização dos pacientes.....	44
6.7.1.1.	Avaliação da composição corporal.....	44

6.7.1.2.	Avaliação da estrutura e função cardíaca por meio do ecocardiograma transtorácico.....	45
6.7.1.3.	Avaliação da função pulmonar.....	45
6.7.1.4.	Teste cardiopulmonar de exercício.....	45
6.7.2.	Avaliação da ultrassonografia muscular esquelética (arquitetura muscular).....	46
6.7.3.	Avaliação da força muscular esquelética (desempenho muscular) com análise da extração muscular de oxigênio.....	47
6.8.	Análise estatística e cálculo amostral.....	51
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>62</b>
8.1.	Principais achados.....	62
8.2.	Arquitetura muscular.....	63
8.3.	Desempenho muscular e extração muscular de oxigênio.....	64
8.4.	Associações.....	65
8.5.	Implicações clínicas.....	65
8.6.	Limitações.....	66
<b>9.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>67</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>82</b>
	Anexo A. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa (Termo de Aprovação).....	82
	Anexo B. Emendas aprovadas pelo Comitê de Ética e Pesquisa .....	87
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>89</b>
	Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	<b>89</b>
	Apêndice B – Atividades realizadas no período do Mestrado.....	<b>91</b>
	Apêndice C – <i>Manuscript</i> .....	<b>94</b>

## 1. INTRODUÇÃO

*Este capítulo contextualiza a ideia central e os objetivos e apresenta a forma como foi organizada esta dissertação.*

### 1.1. Contextualização

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica de caráter sistêmico ocasionando disfunção cardíaca importante e sinais clássicos como a pressão venosa jugular elevada, estertores crepitantes na ausculta pulmonar e edema periférico<sup>1,2</sup>. Este comprometimento está relacionado ao suprimento sanguíneo inadequado para atender às necessidades metabólicas tissulares, devido alteração que envolve o débito cardíaco (DC) inadequado e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica, cujas alterações interferem diretamente na perfusão tecidual do indivíduo<sup>1,2</sup>.

A síndrome clínica da IC é caracterizada por sua alta prevalência e alto custo para o sistema público de saúde, baixa tolerância ao exercício, apontada como causa principal de morte desde a década de 1960 e referenciada como principal causa de internação hospitalar em pacientes acima de 60 anos de idade no Brasil<sup>1-4</sup>. Dentre a extensa lista de sintomas, a dispneia e a fadiga são as mais frequentes, causando impacto negativo na capacidade funcional e na qualidade de vida dessa população<sup>1,5</sup>. Apesar desse mecanismo estar atribuído fortemente a gravidade da disfunção cardíaca<sup>6</sup>, as alterações musculares estão intimamente relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos que geram a intolerância ao exercício<sup>3,4</sup>, levando em consideração a classificação clínica de IC.

A IC é classificada com base na presença ou não de disfunção contrátil do ventrículo esquerdo (VE), principalmente por meio da avaliação da fração de ejeção (FE) do VE, a qual tem sido classificada em IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), preservada (ICFEp) e moderada (ICFEm), caracterizados por FEVE <40%, FEVE ≥50% e FEVE entre 40 e 49%, respectivamente, além de considerar outros critérios como os níveis de peptídeos natriuréticos e dados do ecocardiograma<sup>1</sup>. Apesar de a multimorbidade ser comumente relatada nos dois tipos de IC mais frequentes (ICFEr e ICFEp), a ICFEp é considerada mais grave e a proporção de mortes de origem não cardiovascular é maior na ICFEp em comparação à ICFEr e nos pacientes com ICFEp a maioria das mortes é de origem cardiovascular<sup>7</sup>.

A ICFEp está associada à significativa redução da capacidade funcional, morbidade e taxa de hospitalização semelhante àqueles com ICFEr<sup>8</sup>. E ainda, apresenta-se com uma taxa de mortalidade mais elevada em comparação com a população geral<sup>9</sup>. Essa diferenciação é

importante devido às diferentes etiologias, demografia, presença de comorbidades e a resposta às terapias, pois durante longo tempo as terapias demonstraram reduzir a morbidade e mortalidade apenas em pacientes com ICFe<sup>r</sup><sup>1</sup>. Apesar da elevada prevalência da doença, os fatores prognósticos clínicos e biológicos na ICFe<sup>p</sup> continuam a ser mal compreendidos bem como as estratégias de tratamento para esta população<sup>9</sup>. Além disso, os pacientes com ICFe<sup>p</sup> e ICFe<sup>r</sup> normalmente apresentam redução da capacidade cardiorrespiratória similares e pior morbidade, taxa de hospitalização e taxa de mortalidade em 5 anos comparados aos indivíduos saudáveis<sup>1,8</sup>. Entretanto, a limitação ao exercício relacionado aos mecanismos periféricos, na classificação de ICFe<sup>p</sup>, ainda não estão totalmente esclarecidos conhecidos<sup>8-10</sup>.

Dentre os mecanismos periféricos, o músculo esquelético desempenha um papel importante na intolerância ao exercício<sup>9,3,11</sup>. Embora a intolerância ao exercício tenha sido atribuída principalmente ao comprometimento da função cardíaca nas últimas décadas, a contribuição muscular também se torna um fator-chave envolvido na intolerância ao exercício cujos mecanismos diferem de acordo com o fenótipo de IC<sup>4,12</sup> em sua fisiopatologia<sup>13</sup>. No entanto, pouco se sabe sobre a contribuição da microcirculação muscular entre os fenótipos, principalmente quando submetidos ao estresse muscular. Um melhor entendimento sobre isso é fundamental para desvendar ainda mais a fisiopatologia integrativa da intolerância ao exercício. Embora a HF<sup>r</sup>EF tenha sido amplamente explorada, aproximadamente metade de todos os pacientes exibe uma fração de ejeção preservada  $\geq 50\%$ , reforçando a necessidade de compreensão<sup>10</sup>.

Outro fator importante é a sarcopenia, definida como a perda de força e massa muscular (redução do número de fibras do tipo II)<sup>12</sup>, já esperada durante o processo de envelhecimento<sup>14-16</sup>. Em média, relata-se que a massa muscular diminui a uma taxa anual de aproximadamente 1 a 2% após os 50 anos<sup>17,14</sup>. No entanto, a sarcopenia parece ser mais acentuada em indivíduos com IC<sup>1</sup>, tendo sido demonstrada em 19% de 117 pacientes sintomáticos com ICFe<sup>p</sup> por Bekfani e cols<sup>16</sup>. Considerando a plasticidade do músculo esquelético e o potencial de adaptação periférica, as alterações que impactam a funcionalidade muscular (massa muscular, força muscular, qualidade muscular, distribuição do fluxo sanguíneo, função microvascular e capacidade oxidativa) são maiores em comparação às variáveis cardiopulmonares<sup>18,19</sup>.

A capacidade cardiorrespiratória é prejudicada de forma similar em pacientes com ICFe<sup>r</sup> e em pacientes ICFe<sup>p</sup>, quantificada pelo grau de comprometimento do consumo pico de oxigênio ( $\dot{V}O_2$  Pico) e que reflete diretamente na capacidade funcional. Dessa forma, a

limitação da capacidade cardiorrespiratória determinada pelo  $\dot{V}O_2$  Pico em decorrência de uma disfunção primária da musculatura esquelética periférica de pacientes com ICFeP podem ser alvos terapêuticos altamente promissores<sup>18-20</sup>. Fatores periféricos, como a diminuição da reserva vascular, distribuição de fluxo anormal e/ou redução da função muscular esquelética, parecem ter um papel importante na limitação da capacidade ao exercício na ICFeP<sup>11,18,20-22</sup>. Estudo recente<sup>23</sup>, utilizando modelo animal com IC e grupo controle, comparou a capacidade antioxidante, o metabolismo energético e o equilíbrio catabólico e anabólico dos músculos quadríceps e diafragma, e concluiu a existência de semelhanças nas vias de degradação de proteínas e um comprometimento significativo do quadríceps em relação à capacidade antioxidante e ao metabolismo energético, sugerindo que o diafragma está mais protegido contra um efeito de descondicionamento. O aparecimento precoce do metabolismo anaeróbio durante o exercício de pacientes com IC contribui diretamente para a redução da capacidade do exercício e isso se deve às alterações nas variáveis hemodinâmicas e anormalidades da estrutura muscular esquelética de pacientes com IC<sup>21,24-27</sup>.

A migração do tipo I de fibra muscular (contração lenta) em fibras do tipo II (contração rápida) do quadríceps femoral (redução de fibras musculares oxidativas), atrofia de fibras e uma diminuição dos capilares por fibra são importantes informações que contribuem para a severa intolerância ao exercício, que parecer ser minimizada com a realização de exercício físico regular, aumentando a atividade enzimática oxidativa<sup>28</sup>. A atrofia do tipo de fibra I foi encontrada também em modelo animal com ICFeP, além da diminuição da capacidade antioxidante, redução da densidade mitocondrial e aumento da fatigabilidade muscular<sup>29</sup>. Assim, a arquitetura muscular, além de estar diretamente relacionada à geração de força muscular, essa pode estar relacionada a capacidade cardiorrespiratória, e por conseguinte à desfechos clínicos e funcionais<sup>30</sup>.

Dentre as variáveis provenientes da avaliação da força muscular, o pico de toque já se demonstrou capaz de estratificar o prognóstico de pacientes com IC<sup>30</sup>. Adicionalmente, quanto aos métodos de avaliação da massa muscular, o método de ultrassonografia muscular tem sido associado ao desempenho do movimento e produção de força, por meio de medidas como a espessura muscular e parâmetros de ecointensidade, sendo possível avaliar o tamanho do comprimento do músculo e presença de tecido adiposo intramuscular, cujos parâmetros refletem em qualidade do tecido muscular e pode variar de acordo com a idade<sup>31,32</sup>.

Com relação à oxigenação muscular, alguma alteração já foi evidenciada sugerindo que o fornecimento de oxigênio muscular microvascular pode interferir na tolerância ao

exercício em indivíduos com ICfEp<sup>20,33</sup>, sendo um grande contribuinte para a redução do  $\dot{V}O_2$  Pico nessa população<sup>20</sup>, contudo esse entendimento ainda é limitado, especialmente durante a realização de exercício resistido<sup>34</sup>. A hipótese de que a disfunção mitocondrial influencia no metabolismo aeróbico do músculo esquelético de pacientes com ICfEp foi confirmada no estudo de Molina e colaboradores em 2016<sup>35</sup> que observaram as principais proteínas mitocondriais do músculo esquelético por meio de biópsia muscular de pacientes com ICfEp e em indivíduos saudáveis. Associado a isso, a reposta vasodilatadora diminuída em detrimento do aumento do tônus vasomotor periférico parecer potencializar esses efeitos<sup>35</sup>. Uma das formas utilizadas para obter informações sobre a oxigenação muscular periférica é por meio da espectroscopia de luz próxima ao infravermelho ou *NIRS* (do inglês *Near-infrared Spectroscopy*), cuja função, é mensurar a oxigenação muscular por meio da permeabilidade relativa de tecidos biológicos à luz infravermelha e registrar concentrações relativas da hemoglobina desoxigenada e oxigenada<sup>36-38</sup>.

Recursos terapêuticos como o exercício, tem sido utilizado nessa população, com intuito de melhorar a força muscular e a capacidade cardiorrespiratória, podendo impactar na melhora da tolerância ao exercício<sup>39-41</sup>. Entretanto, as evidências científicas atuais ressaltam a existência de lacunas determinantes para o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos do paciente com ICfEp, informações estas fundamentais para determinação de estratégias terapêuticas.

Desta forma, considerando que os pacientes com ICfEp apresentam função sistólica ventricular normal e, ainda assim, apresentam intolerância ao exercício semelhante aos pacientes com ICfEr, acredita-se que existam disfunções periféricas importantes na ICfEp e que estejam relacionadas diretamente à baixa tolerância ao exercício. Nossa hipótese é a de que pacientes com ICfEp apresentem comprometimento importante da arquitetura e extração muscular de oxigênio, justificando a marcada intolerância ao exercício nessa população. A confirmação dessas hipóteses é importante para otimização e definir estratégias terapêuticas para tratamento dessa população.

## 1.2. Objetivos

A presente dissertação objetiva analisar a arquitetura muscular e a extração muscular de oxigênio em pacientes com ICfEp em comparação a pacientes com ICfEr. E correlacionar as variáveis de arquitetura muscular com o consumo de oxigênio pico ( $\dot{V}O_2$  pico, ml/min) e o pico de torque isocinético (PT, Nm).

### **1.3. Organização estrutural**

O objeto central do estudo é a insuficiência cardíaca reduzida e preservada e suas relações com a intolerância ao exercício no que diz respeito ao desempenho muscular. Desta forma, a presente dissertação foi devidamente organizada da seguinte maneira:

No **Capítulo 1** foram apresentadas a contextualização, objetivos gerais e a organização estrutural da dissertação.

O **Capítulo 2** refere-se à IC, por meio de um referencial teórico acerca dos seguintes pontos: (1) definição, classificação, aspectos clínicos e epidemiológicos da insuficiência cardíaca, com o objetivo de conceituar e caracterizar a IC, além de atualizar os aspectos de incidência, prevalência e mortalidade no Brasil e no mundo; (2) intolerância ao exercício como consequência da IC e subdividindo em mecanismos centrais e periféricos de intolerância ao exercício nestes pacientes; e por fim (3) os prejuízos funcionais e a relação com a força muscular esquelética na IC.

Dessa forma, é possível entender a fundamentação a respeito das principais alterações relatadas na literatura sobre a insuficiência cardíaca e as lacunas existentes.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. Insuficiência Cardíaca – definição e classificação**

Por definição, a IC é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico que reflete na disfunção cardíaca causando sintomas típicos como dispneia e fadiga, além de sinais clássicos como a pressão venosa jugular elevada, estertores crepitantes na ausculta pulmonar e edema periférico<sup>1,2</sup>. O comprometimento causado pela IC relaciona-se com suprimento sanguíneo inadequado para atender às necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Assim, ocorre alteração hemodinâmica que envolve débito cardíaco (DC) inadequado e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica. Essas alterações interferem diretamente na perfusão tecidual do indivíduo. E provocam ainda distúrbios vasculares, neuro-hormonais e periféricos<sup>1,2</sup>. O comprometimento do DC é visualizado, inicialmente, durante o exercício. À medida que ocorre a progressão da doença ele diminui no esforço até atingir o estado de repouso do indivíduo.

É importante identificar os precursores da IC (disfunção sistólica ou diastólica do VE) com base nas anormalidades da estrutura funcional cardíaca, mesmo antes dos sintomas clínicos se tornarem aparentes, pois estão diretamente relacionados à desfechos ruins. Além

disso, iniciar o tratamento no estágio inicial da doença pode reduzir a mortalidade em pacientes assintomáticos com disfunção sistólica do VE<sup>1</sup>. Geralmente, as anormalidades do miocárdio são os causadores principais das disfunções sistólicas e/ou diastólicas do VE, porém déficits nas válvulas, pericárdio, endocárdio, distúrbios do ritmo e condução, também podem causar a IC.

A disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, pode ser o mecanismo responsável pelos sintomas e sinais clínicos e, pode ainda, acometer um ou ambos os ventrículos. Nos adultos, em aproximadamente 60% dos casos está associada à disfunção ventricular esquerda sistólica e nos restantes 40% à disfunção diastólica, cuja alteração está intimamente relacionada à expectativa de vida populacional<sup>2</sup>.

De acordo com a diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>1</sup>, a IC tem sido classificada com base na presença ou não de disfunção contrátil do VE, principalmente por meio da avaliação da FEVE visto como um marcador fenótipo clinicamente útil<sup>7</sup>, a qual tem sido classificada em ICFEr (FEVE<40%), ICFEp (FEVE ≥50%) e ICFEm (FEVE entre 40 e 49%). Além disso, outros critérios são considerados para classificar a IC, como os níveis de peptídeos natriuréticos e dados do ecocardiograma<sup>1,7</sup>, conforme apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1.** Definição da insuficiência cardíaca (IC) e sua classificação em reduzida (ICFEr), moderada (ICFEm) e preservada (ICFEp).

<b>ICFEr</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sinais ≠ Sintomas<sup>1</sup></li> <li>2. FEVE 40-49%</li> </ol>
<b>ICFEm</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sinais ≠ Sintomas<sup>1</sup></li> <li>2. FEVE 40-49%</li> <li>3. Níveis elevados de BNP (&gt;35 pg/ml e/or NT-proBNP &gt;125 pg/mL)</li> <li>4. Pelo menos um critério adicional:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) doença cardíaca estrutural relevante (HVE e/ou AAE)</li> <li>b) disfunção diastólica</li> </ol> </li> </ol>
<b>ICFEp</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sinais ≠ Sintomas<sup>1</sup></li> <li>2. FEVE ≥50%</li> <li>3. Níveis elevados de BNP (&gt;35 pg/ml e/or NT-proBNP &gt;125 pg/mL)</li> <li>4. Pelo menos um critério adicional:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) doença cardíaca estrutural relevante (HVE e/ou AAE)</li> <li>b) disfunção diastólica</li> </ol> </li> </ol>

**Legenda:** NT-proBNP (peptídeo natriurético tipo B); FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo); HVE (hipertrofia do ventrículo esquerdo); AAE (aumento do átrio esquerdo); <sup>1</sup> Os sinais podem não ser apresentados nos estágios iniciais da IC (especificamente da ICFEp) e nos pacientes tratados com diuréticos. *Adaptado de Ponikowski e colaboradores, 2016<sup>1</sup>.*

Conforme relatado pela Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>1</sup>, diagnosticar a IC FEp é mais desafiador do que IC FEr, pois os pacientes com IC FEp geralmente não apresentam o VE dilatado, mas apresentam aumento na espessura da parede do VE e/ou tamanho do átrio esquerdo (AE) e isso traduz-se em maior pressão de enchimento. Porém, pela dificuldade em determinar o diagnóstico de IC FEp pela disfunção diastólica, pois alguns pacientes com IC FEr também apresentam disfunção diastólica apesar de serem mais caracterizados com a disfunção sistólica, optaram por classificar pela redução da função sistólica, observada pela FEVE, em preservada ou reduzida. Os pacientes com IC FEr representam uma “área cinza” e ainda são pouco estudados.

A intensidade dos sintomas tem sido utilizada para classificar a IC crônica de acordo com quatro classes propostas pela classificação segundo a *New York Heart Association (NYHA)*<sup>42</sup> que estratifica o grau de limitação imposto pela doença para atividades cotidianas (Quadro 2). Além disso, a categorização desses sintomas reflete também na qualidade de vida dos indivíduos, avaliação da resposta terapêutica e determinação do melhor momento para as intervenções, permitindo uma compreensão evolutiva da doença<sup>2</sup>. Apesar disso, alguns pacientes com sintomas leves também podem apresentar risco aumentado de hospitalização e morte<sup>1</sup>.

**Quadro 2.** Descrição da Classificação Funcional de Insuficiência Cardíaca (IC) segundo a *New York Heart Association*.

I	Sem limitação da atividade física. Atividade física comum não causa sintoma de IC.
II	Ligeira limitação da atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física comum resulta em sintomas de IC.
III	Limitação acentuada da atividade física. Confortável em repouso, mas menos que a atividade comum causa sintomas de IC.
IV	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem sintomas de IC ou apresenta sintomas de IC em repouso.

**Legenda:** I, II, III e IV representam os níveis de gravidade. *Adaptado de Yancy e colaboradores, 2013*<sup>42</sup>.

A fisiopatologia da IC FEp e IC FEr está associada a diferentes fenótipos de origem cardiovascular ou não. Esses pacientes têm maior probabilidade de serem internados e sofrerem óbitos por motivos não cardiovasculares, em comparação aos pacientes com IC FEr. Por isso, é

importante o rastreamento das comorbidades (maior prevalência na ICFEp em relação à ICFEr) cardiovasculares e não cardiovasculares para otimizar o gerenciamento das intervenções na busca por melhora dos sintomas e não exacerbação da IC, pois ainda não foi demonstrado tratamento convincente para reduzir a morbidade ou mortalidade desses pacientes, apesar de serem, em sua maioria, idosos e apresentarem sintomas e possível piora da qualidade de vida<sup>1</sup>.

## **2.2. Insuficiência Cardíaca – aspectos clínicos e epidemiológicos**

Apesar de a multimorbidade ser comum nos dois tipos de IC, a ICFEp é considerada mais grave, pois aproximadamente 50% dos pacientes têm cinco ou mais comorbidades importantes. Em relação à mortalidade, a proporção de mortes de origem não cardiovascular é maior na ICFEp em comparação à ICFEr e nos pacientes com ICFEp a maioria das mortes é de origem cardiovascular<sup>7</sup>.

Um estudo realizado em 2015, por Gerber e colaboradores<sup>43</sup>, identificou as taxas de incidência de IC no Condado de Olmsted, Minnesota, EUA, entre 2000 e 2010, cujos 2.762 pacientes com IC incidente, média de idade 76 anos, 43% do sexo masculino, foram internados por todas as causas e por causas específicas. Eles concluíram que a incidência de IC diminuiu em 37,5% em uma década. Essa redução foi maior na ICFEr em relação a ICFEp, embora houvesse redução em ambos.

As doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internações no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no ano de 2007, com 1.156.136 hospitalizações, sendo a IC listada como a causa mais frequente<sup>2</sup>. Nos Estados Unidos e no Brasil, aproximadamente 32% das mortes são causadas por doença cardiovascular e afetando os idosos e indivíduos com baixa renda e educação de forma desproporcional<sup>44</sup>. A IC ocupou o segundo lugar na lista de quatro doenças cardiovasculares (infarto do miocárdio, hipertensão e fibrilação atrial), com maior custo financeiro e maior perda de produtividade no Brasil<sup>45</sup>.

Os resultados do primeiro registro brasileiro de IC – *BREATHE (do inglês, I Brazilian Registry of Heart Failure)*, em 2015<sup>46</sup>, apontaram alta taxa de mortalidade intra-hospitalar e relação com baixas taxas de terapia baseada em evidências prescritas durante a hospitalização, além de baixa porcentagem de orientações médicas sobre a alta hospitalar de pacientes internados por IC aguda em diferentes regiões do Brasil, o que pode explicar o número de reinternações ainda elevado nessa população. Entretanto, já foi observado uma tendência a diminuição na taxa de mortalidade intra-hospitalar nos países sul-americanos<sup>47</sup>. Em 2017, Poffo e colaboradores<sup>48</sup> esclareceram a relação direta entre período de internação e mortalidade

intra-hospitalar, ou seja, quanto maior o período de internação, maior taxa de mortalidade intra-hospitalar. Infelizmente, esses estudos não se direcionaram especificamente para a IC, tampouco considerando a classificação em ICFEr e ICFEp.

Em uma revisão de 2017, Dunlay e colaboradores<sup>7</sup> relataram que aproximadamente 50% dos pacientes com IC tem a FE preservada e o risco acentua-se de acordo com a idade e presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade e doença arterial coronariana (DAC), considerados como fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de ICFEp, cuja alteração é semelhante entre homens e mulheres, homogeneizados pela idade e fatores de risco. Contudo, a mulher possui um risco menor de desenvolver ICFEr.

No Brasil, ainda existem consideráveis falhas no tratamento da IC contribuindo para elevada morbidade, mortalidade e custo econômico desta patologia<sup>46</sup>. Gaii, Oliveira e Klein retrataram em 2014 a mortalidade por IC no Brasil entre os anos de 1996 a 2011. Eles afirmaram que as doenças do aparelho circulatório são a primeira causa de morte no País. Apesar disso, as taxas de mortalidade por IC apresentaram declínio no Brasil, exceto nas regiões Norte e Nordeste, provavelmente devido alterações no diagnóstico ou da codificação na causa da morte<sup>49</sup>.

Em estudo publicado em 2014 por Cipriano Jr e colaboradores<sup>36</sup>, foram tratadas ótimas estratégias com foco na prevenção da doença cardiovascular no Brasil, onde foram citados o apoio financeiro e a motivação da população atrelados ao apoio do Governo Brasileiro vistos como extremamente importante para uma mudança de paradigma em uma sociedade acostumada com o tradicional modelo de saúde. Além disso, a adoção de hábitos de vida mais saudáveis está relacionada à vários fatores pessoais, econômicos e contextos sociais, por isso a atuação multiprofissional faz-se extremamente necessária<sup>1,36</sup>.

### **2.3. Insuficiência Cardíaca – relação com a intolerância ao exercício físico**

Frequentemente, os pacientes com IC apresentam dificuldades ou mesmo a impossibilidade de realizar exercícios sem desconforto. Isso pode acontecer como um dos primeiros sintomas da IC, ao passo que, na maioria das vezes esse é o motivo cujo paciente é levado a procurar o serviço médico. Assim, a intolerância ao exercício é definida como a redução da capacidade em realizar atividades que envolvam grandes grupos musculares esqueléticos devido o surgimento de sintomas como fadiga e dispneia, aos esforços ou em repouso. Por esse motivo, é considerada um forte indicador prognóstico e impacta negativamente na qualidade de vida destes pacientes<sup>50,51</sup>.

A função reduzida da bomba cardíaca e as limitações pulmonares, conhecidas como disfunção central, conceituam de forma tradicional a limitação ao exercício. Mas, o mecanismo subjacente da redução da tolerância ao exercício, ou seja, menores valores de  $\dot{V}O_2$  Pico, é multifatorial. Felizmente, a compreensão da fisiopatologia desta doença evoluiu e atualmente, as disfunções neuro-humorais (ativados pelo déficit da bomba cardíaca) podem levar a disfunção periférica, incluindo fadiga muscular e dispnéia, exacerbando os sintomas da intolerância ao exercício. Entretanto, ainda é pouco compreendida a relação entre a hemodinâmica central e o sistema periférico (vascular, esquelético e pulmonar) que afetam a tolerância ao exercício<sup>50</sup>.

### 2.3.1. Mecanismos centrais de intolerância ao exercício

A capacidade de realizar exercícios é dependente diretamente da capacidade do coração em aumentar a sua produção em função do exercício para os músculos e a capacidade desses músculos em utilizar o oxigênio que está liberado no sangue. Por isso, o  $\dot{V}O_2$  Máx (a máxima captação de oxigênio) é igual a  $C[a-v]O_2$  (conteúdo da diferença arteriovenosa de oxigênio) pelo DC ( $\dot{V}O_2$  Máx = DC x  $C[a-v]O_2$ ). O DC pode aumentar de 4 a 6x em indivíduos saudáveis durante o exercício físico, em relação ao estado de repouso, devido a um aumento de 2 a 4x da frequência cardíaca (FC) e aumento de 20 a 50% do volume sistólico (VS). Isso ocorre devido ao Mecanismo de *Frank-Starling* para manter o volume diastólico final (VDF) do VE e otimizar o esvaziamento do VE para reduzir o volume sistólico final (VSF). Para isso, uma melhor contratilidade do VE e melhor vasodilatação periférica são fundamentais e contribuem para esse mecanismo durante o exercício<sup>51</sup>.

Por esse motivo, os efeitos limitantes advindos da doença cardiovascular são óbvios, mas os fatores como a idade, o condicionamento físico e o gênero também influenciam nessa resposta, pois à medida que a idade avança a FC máxima diminui e o coração torna-se menos capaz de otimizar a redução do VSF. Mas, independente da idade, as mulheres possuem menor capacidade aeróbica em relação aos homens, devido ao menor nível de hemoglobina no sangue e também pela menor extração muscular de  $O_2$  em mulheres, além do menor VS máximo. E ainda, indivíduos treinados apresentam maior capacidade aeróbica em relação aos indivíduos sedentários<sup>51</sup>.

Apesar disso, a comunidade científica ainda necessita compreender a fisiopatologia por trás da baixa capacidade aeróbica da população com ICfEp<sup>50</sup>, visto que esses pacientes com ICfEp em repouso apresentaram maior enrijecimento arterial e, portanto,

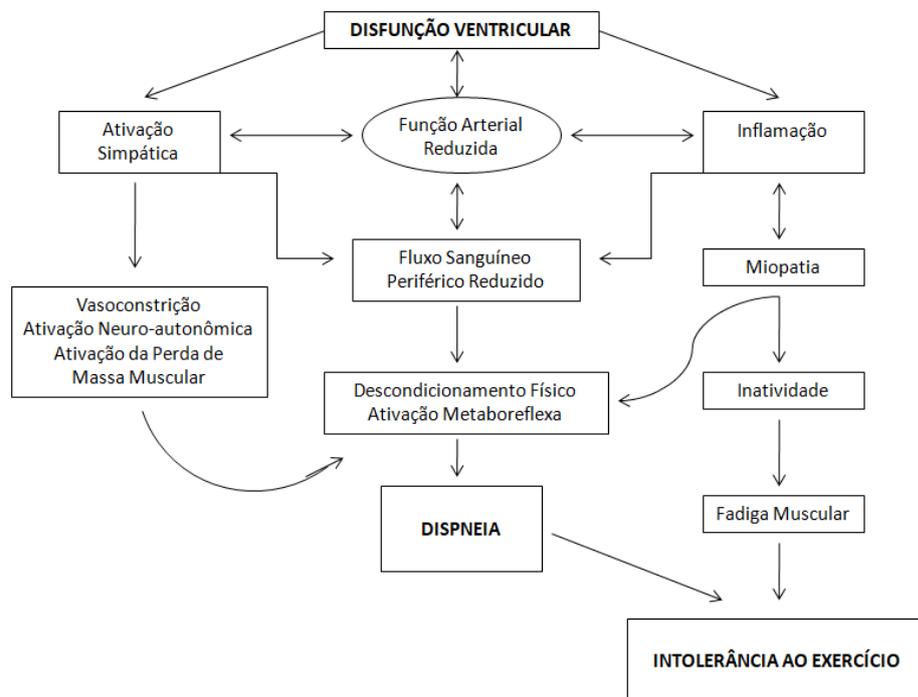
deterioração do desempenho sistólico do VE durante o exercício dinâmico quando comparado ao grupo controle de hipertensos, incluindo menor VDF e/ou menor VSF<sup>52</sup>. Pois, foi observado que a ICFEp é caracterizada pela redução da capacidade de reserva que envolve vários domínios da função cardiovascular e contribuem de forma integrada para produzir a limitação ao exercício<sup>22</sup>. Entretanto, Abudiab e colaboradores<sup>53</sup> concluíram em seu estudo que a disfunção diastólica promove congestão e hipertensão pulmonar com estresse na ICFEp, mas a redução na capacidade de exercício está predominantemente relacionada ao DC inadequado em relação às necessidades metabólicas. E, Borlaug e seus colaboradores<sup>54</sup> definiram que os pacientes com ICFEp reduziram a reserva cronotrópica, vasodilatadora e de DC durante o exercício em comparação com indivíduos com hipertrofia cardíaca hipertensiva.

Enquanto isso, o estudo de Haykowsky<sup>19</sup> observou que tanto o DC reduzido quanto ao C[a-v]O<sub>2</sub> contribuem significativamente para a intolerância severa ao exercício em pacientes idosos com ICFEp. Essa descoberta indica que o C[a-v]O<sub>2</sub> é um preditor independente do  $\dot{V}O_2$ , sugerindo que os fatores não cardíacos são importantes contribuintes para a intolerância ao exercício desses pacientes. E ainda, devido à dependência nos efeitos de carga e remodelação, a FE pode não representar a melhor medida para avaliar a contratilidade<sup>50</sup>.

Outros estudos encontraram semelhanças da FE em função do exercício de paciente com ICFEp e grupo controle, sugerindo as anormalidades da pressão diastólica do VE limitou a capacidade dos pacientes de aumentar o VS por meio do mecanismo de *Frank-Starling*, resultando em intolerância severa ao exercício, justificando os sintomas frequentes de fadiga crônica e dispnéia ao esforço presentes em pacientes com histórico de IC congestiva e função sistólica preservada<sup>19,22,52,53,55</sup>. Skaluba e Litwin<sup>56</sup> encontraram que altas pressões de enchimento do VE estavam altamente correlacionadas com a intolerância ao exercício de pacientes com ICFEp. Além disso, a disfunção contrátil de pacientes com ICFEp<sup>57</sup> e alterações na função atrial (também em repouso ou em exercício)<sup>58-61</sup> foram observadas. Em resumo, essa alteração resulta numa maior pressão de enchimento do VE associado ao aumento inadequado do relaxamento e na rigidez do VE<sup>62,63</sup>.

Apesar das incertezas, todas essas alterações (Figura 1) influenciam em menor desempenho cardíaco e menor reserva cardíaca durante o exercício, reduzindo a tolerância ao exercício<sup>50</sup>.

**Figura 1.** Modelo conceitual dos possíveis influenciadores na redução da tolerância ao exercício na Insuficiência Cardíaca.



**Legenda:** Adaptado de Phillips e colaboradores, 2014<sup>50</sup>.

Para o aumento da capacidade aeróbica na ICFEp, mensurada pelo  $\dot{V}O_2$ , vale ressaltar a importância do aumento relativo da FC, VS e do  $C[a-v]O_2$ , pois em indivíduos saudáveis o grau em que a extração muscular de  $O_2$  aumenta em resposta ao exercício é maior em relação ao aumento do VS e semelhante ao aumento da FC<sup>54,55,63-70</sup>. Assim, há relatos na literatura de que os pacientes com ICFEp não são capazes de aumentar a FC e o VS normalmente durante o exercício, resultando em maior dependência da capacidade de aumentar a diferença arteriovenosa de  $O_2$  para refletir em aumento do  $\dot{V}O_2$ . Porém, dois estudos concluíram que a diferença arteriovenosa de  $O_2$  é anormalmente baixa na ICFEp<sup>71,19</sup>, enquanto outro estudo afirmou que não estava comprometido<sup>53</sup>. Contudo, Dhakal e colaboradores<sup>20</sup> realizaram a medida direta do  $C[a-v]O_2$  de pacientes com ICFEp e ICFEr e grupo controle, concluindo que o pico do  $C[a-v]O_2$  é menor na ICFEp, considerado um determinante importante na capacidade de exercício dessa amostra, visto que a limitação funcional imposta pela baixa extração muscular  $O_2$  pode refletir em anormalidades intrínsecas do músculo esquelético ou na função microvascular periférica, por isso, representa um alvo em potencial para a intervenção terapêutica.

### 2.3.2. Mecanismos periféricos de intolerância ao exercício

Como mencionado anteriormente, a dispneia e a fadiga muscular são sintomas considerados frequentes nos pacientes com IC durante o exercício. Em 1996, Clark e colaboradores<sup>72</sup>, já defendiam que a função hemodinâmica estava pouco relacionada à capacidade de exercício e a geração de sintomas na IC crônica era apontada cada vez mais para a periferia como um determinante importante da falta de ar e da fadiga. Assim, podemos dividir esses pacientes em dois grupos: os que apresentam limitação muscular esquelética predominante que refletem em fadiga e os que apresentam limitação ventilatória predominante e que refletem em dispneia. Sendo assim, a limitação ao exercício pode ocorrer como resultado de uma disfunção muscular e foi proposto que essas anormalidades em combinação com o distúrbio hemodinâmico central geram a intolerância ao exercício sofrida pelos pacientes<sup>73</sup>.

Algumas anormalidades morfológicas e histológicas foram descritas em pacientes com IC crônica grave<sup>74</sup>. A atrofia muscular esquelética é causa de redução da força muscular e está relacionada ao desuso e a perda de massa muscular. Sullivan e colaboradores, em 1990<sup>75</sup>, observaram alterações histológicas e morfológicas por meio de biópsias do músculo esquelético do vasto lateral e demonstraram que os pacientes com IC crônica apresentaram redução das fibras do tipo I (contração lenta) e maior quantidade de fibras IIb (contração rápida). Além disso, há evidências de redução da densidade do volume das mitocôndrias ser mais acentuado nos indivíduos com maior limitação ao exercício<sup>76</sup>. E ainda, um estudo evidenciou a associação entre disfunção endotelial e sarcopenia em pacientes com IC, afirmando que esses pacientes apresentaram a disfunção endotelial mais pronunciada em relação ao grupo sem sarcopenia, além disso, houve associação com menor capacidade funcional medida pelo  $\dot{V}O_2$  Pico e pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6min)<sup>77</sup>.

Além da disfunção cardíaca conhecida, acredita-se que existam fatores não cardíacos que também contribuem para a intolerância severa ao exercício na ICFEp. Isso, porque há evidências de que o DC reduzido é responsável por apenas 50% da captação de O<sub>2</sub> significativamente reduzida no pico do exercício em pacientes com ICFEp, sugerindo a importância dos fatores periféricos. Possivelmente, melhorar a função muscular esquelética por meio do treinamento resistido contribui para a melhora significativa do  $\dot{V}O_2$ Pico em idosos clinicamente estáveis com ICFEp<sup>78,79</sup>. Dito isso, o estudo de Molina e colaboradores<sup>35</sup>, em 2016, sugeriram que a captação de O<sub>2</sub> no exercício, ou seja, o  $\dot{V}O_2$  Pico severamente reduzido em pacientes idosos com ICFEp esteja relacionada à utilização anormal de O<sub>2</sub> no músculo esquelético e que isso se deve ao metabolismo do músculo esquelético por meio da regulação

mitocondrial. Pois, a capacidade oxidativa do músculo esquelético, o conteúdo mitocondrial e a fusão mitocondrial são anormais em pacientes idosos com ICFEp e podem contribuir para a intolerância severa ao exercício observada nesses pacientes. Outro fator importante que contribui para a redução do  $\dot{V}O_2$  Pico é a extração muscular de  $O_2$ , apresentada como significativamente reduzida em pacientes com ICFEp comparado aos pacientes com ICFEr, atribuída ao transporte e utilização  $O_2$  prejudicados<sup>20</sup>.

O sistema nervoso simpático (SNS) é fundamental na regulação e coordenação da resposta cardiovascular reflexa ao exercício, independente do envolvimento da fisiopatologia. A atividade simpática em repouso varia amplamente entre os indivíduos saudáveis jovens e idosos e pacientes com ICFEr, mas foi evidenciado que as respostas da atividade nervosa simpática muscular em relação ao exercício dependem do tipo e de sua intensidade. Nos pacientes com ICFEr, as taxas de disparo do nervo simpático dependem também do nível basal de aptidão física, etiologia da IC e presença de apneia do sono. Existe uma relação entre a capacidade de exercício e as alterações na atividade simpática do músculo, apoiando potencialmente a importância do treinamento físico na redução da excitação simpática<sup>80</sup>.

#### **2.4. Prejuízos funcionais e a associação com força muscular esquelética na Insuficiência Cardíaca Crônica**

Em 1994, Coats e colaboradores<sup>6</sup> defenderam que a resposta ao exercício é principalmente prejudicada pela disfunção cardíaca em pacientes com IC, cuja ideia ficou conhecida como a “hipótese muscular”. Porém, as alterações periféricas da síndrome da IC conquistaram a atenção dos estudiosos. A vasoconstrição periférica é considerada a mais importante delas, pois sua função é manter a pressão de perfusão adequada para os tecidos vitais por meio do tecido muscular esquelético e órgãos esplênicos. Porém, esse mecanismo, a longo prazo, pode resultar em adaptações musculares esqueléticas adversas.

A hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático são mecanismos que mediam a vasoconstrição, cuja hiperestimulação simpática pode ser ocasionada pela alteração das terminações nervosas no músculo esquelético devido estímulos mecânicos e metabólicos da contração muscular. E ainda, o óxido nítrico é um composto químico que pode se opor à vasoconstrição local em decorrência de sua disponibilidade reduzida que resulta em comprometimento da distribuição do fluxo sanguíneo ao músculo esquelético durante o exercício. Por isso, a saúde endotelial está relacionada à

biodisponibilidade do óxido nítrico e menor estresse oxidativo, sendo sua disfunção considerada um dos fatores de risco para a doença cardiovascular e também determinante para a gravidade. Essa disfunção afeta a circulação renal e de coronárias devido o aumento da pós-carga, ocasionada pela vasoconstrição vascular sistêmica e pulmonar. Assim, a diminuição da capacidade vasodilatadora dependente do endotélio coronariano dificulta a perfusão miocárdica, reduz o fluxo coronariano e piora a função ventricular. Mas também, afeta o equilíbrio autonômico devido aumento da atividade adrenérgica, agravando ainda mais a IC crônica<sup>81,82</sup>.

A capacidade ao exercício torna-se mais vulnerável diante dessas alterações de forma crônica, pois durante o exercício ocorre uma maior dependência do metabolismo anaeróbio que resulta em acidose metabólica precoce com consequente ventilação excessiva, além da hiperestimulação simpática, e aumento do trabalho respiratório. Dessa forma, fica claro que o fluxo sanguíneo e a tensão de cisalhamento reduzidos, afetam a função muscular, a capacidade do exercício e a ventilação. Além disso, a baixa perfusão do músculo esquelético de forma crônica na IC prejudica não apenas o metabolismo aeróbio como também induz maior estresse oxidativo e inflamatório, associados fortemente à anemia sistêmica e a perda de massa muscular<sup>81,82</sup>.

Outro fator que também prejudica a funcionalidade do indivíduo é a sarcopenia, definida como a perda de força muscular e massa muscular<sup>14</sup>. O declínio de massa muscular é de 1 a 2% ao ano após os 50 anos de idade com redução de 1,5% de força muscular, mas também pode chegar a 3% após os 60 anos de idade, cujo processo refere-se ao processo de envelhecimento esperado<sup>14,83,84</sup> e, segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>1</sup>, esse processo é mais acentuado em indivíduos com IC. Estudo publicado em 2016 por Bekfani e colaboradores<sup>16</sup>, evidenciou a presença de sarcopenia em 19% de um total de 117 pacientes sintomáticos com IC FEp e apresentaram fadiga durante o TC6min, menor  $\dot{V}O_2$  Pico, além de associação com maior força muscular e melhor qualidade de vida, cuja conclusão foi que quanto menor é massa muscular, menor a força muscular, maior a redução da capacidade do exercício e pior qualidade de vida.

Outra condição patológica prevalente em pacientes com IC é a caquexia, cuja ocorrência está associada a gravidade, aumento da morbidade e mortalidade independente da idade, função ventricular ou classe funcional da IC e as consequências dependem da perda de peso e da inflamação sistêmica, de forma que a perda da massa muscular esquelética é um importante componente da caquexia. Uma das estratégias para sua prevenção é a preservação

da massa muscular que pode ser realizada por meio de diferentes programas de exercícios físicos, cujos benefícios são amplamente divulgados<sup>85,86</sup>.

Assim, a sarcopenia e a consequente redução de força muscular, associada às alterações inflamatórias e os prejuízos na extração muscular de oxigênio fazem parte das diversas alterações musculoesqueléticas promovidas pela IC que prejudica de forma importante a tolerância ao exercício<sup>87,74,35</sup> nesta população<sup>88,89</sup>, pois a capacidade ao exercício depende do fornecimento de oxigênio aos músculos em contração na mesma proporção que são gerados os subprodutos metabólicos<sup>90</sup>.

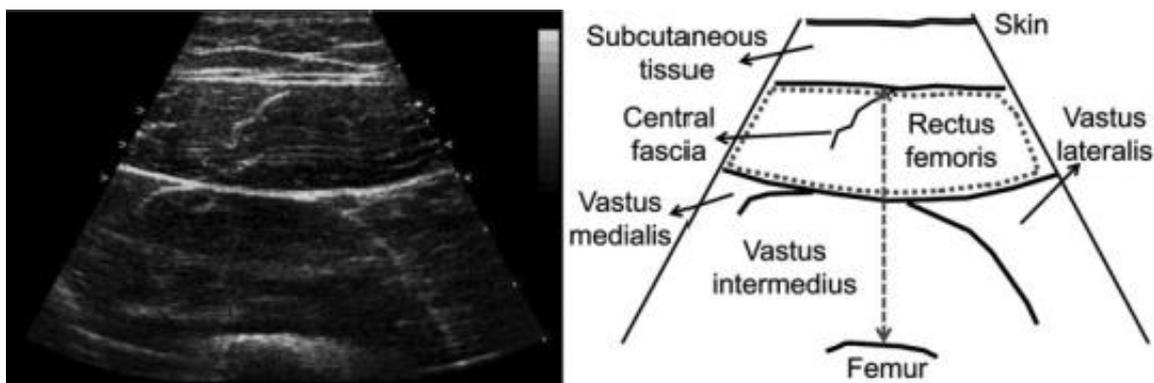
## **2.5. Arquitetura muscular esquelética**

Conforme apresentado anteriormente, a perda de massa muscular esquelética interfere diretamente na tolerância ao exercício e na qualidade de vida<sup>18,34,38,87</sup>. É caracterizada pelo desequilíbrio entre degradação e síntese de proteínas e consequente diminuição na produção de força absoluta e déficit funcional. Entretanto, na IC, a fraqueza muscular esquelética não é, necessariamente, explicada pela atrofia muscular, pois ocorrem ainda as alterações contráteis intrínsecas nas fibras musculares. A miosina é a proteína miofilamentar mais prevalente no músculo esquelético, sendo determinante da mecânica contrátil, cujas alterações na fibra muscular podem estar relacionadas à variação tanto na quantidade quanto na função da miosina<sup>91</sup>. Por isso, a avaliação da função muscular é fundamental não apenas como uma ferramenta de comparação e evolução, diante dos benefícios do treinamento físico, mas também é vista como um marcador de prognóstico, gravidade, morbidade e mortalidade<sup>86</sup>.

A ressonância nuclear magnética é considerada padrão-ouro para avaliação da massa muscular, porém esse método não é viável por ser de alto custo. Além disso, a densitometria por dupla emissão de raios-X (*DEXA, do inglês Dual-energy X-ray Absorptiometry*) também é um método utilizado para determinar a massa muscular, entretanto sua disponibilidade ainda é limitada<sup>92,93</sup>. Felizmente, também é possível avaliar, de forma não invasiva e segura, a arquitetura muscular por meio da ultrassonografia<sup>94</sup> (Figura 2), pois fornece dados de estruturas de tecidos moles, é acessível, portátil e não-ionizante. Tem-se mostrado uma técnica confiável e válida para determinar o tamanho do músculo em idosos em comparação com adultos jovens, cuja conclusão foi baseada em avaliação de grandes grupos musculares como o quadríceps femoral. E ainda, essa medida também é confiável para indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica e doença arterial coronariana<sup>93,95</sup>. Dessa forma, esse método mostrou-se válido e confiável como uma ferramenta de avaliação do acompanhamento da arquitetura

muscular em reabilitação cardíaca, sendo interessante para medir alterações na massa muscular<sup>94</sup>.

**Figura 2.** Representação da medida de espessura muscular do quadríceps femoral obtida pelo método da ultrassonografia muscular.



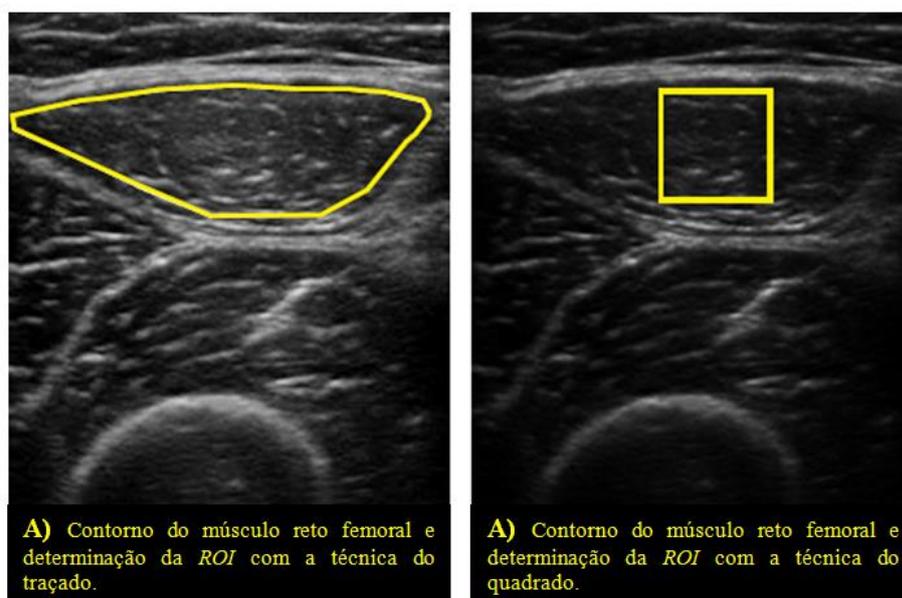
**Legenda:** Adaptado de Arts e Colaboradores, 2010<sup>32</sup>.

Por meio de parâmetros da ultrassonografia muscular é possível observar a diminuição de força muscular, indiretamente, verificar a perda de massa muscular, e identificar a presença de necrose, colágeno e gordura no músculo, além de auxiliar no diagnóstico das doenças neuromusculares<sup>96-98</sup>. Dentre as variáveis analisadas por meio da ultrassonografia muscular, a espessura muscular é uma medida objetiva que reflete na quantidade de massa muscular. O método da análise da espessura muscular do quadríceps femoral por meio da ultrassonografia (Figura 2) possui correlação com força muscular em jovens e idosos com sarcopenia, além da forte correlação entre espessura muscular e força muscular do quadríceps femoral mensurada pela contração voluntária máxima (CVM)<sup>99</sup>, em concordância com estudos anteriores<sup>31,100</sup>.

Outra análise que pode ser realizada ainda utilizando ultrassonografia muscular é a ecointensidade. Trata-se da análise quantitativa da escala de cinza<sup>32</sup> pela determinação da região de interesse (*ROI, do inglês Region of Interest*), abrangendo a maior parte da área muscular, excluindo fáscias e ossos, por meio da técnica do quadrado ou do traçado (Figura 3). Essa medida tem correlação negativa com a força muscular, independente da espessura, sendo evidenciada maior ecointensidade em idosos devido deposição de tecido subcutâneo e fibroso em substituição ao tecido muscular<sup>101</sup>. Além disso, a ecointensidade também possui correlação negativa em relação à força isométrica da extensão do joelho<sup>102,95</sup>. Por isso, acredita-se que o

aumento da ecointensidade seja consequência da presença de tecido conjuntivo e gordura no músculo<sup>32,86,103</sup>.

**Figura 3.** Representação das técnicas utilizadas para análise da ecointensidade por meio da ultrassonografia muscular.



**Legenda:** Adaptado de *Silva e Colaboradores, 2018*<sup>101</sup>.

Dessa forma, a ecointensidade resultará da média de três imagens obtidas, sempre utilizando o mesmo equipamento e os mesmos ajustes de ganho de sinal, tornando-se comparáveis. O resultado obtido será um valor entre 0 (corresponde a cor preta) e 255 (corresponde a cor branca). Porém, a análise do quadríceps femoral deve ser realizada com os músculos separadamente, com a finalidade das fâscias musculares não serem incluídas na mesma análise<sup>101,32</sup>.

## 2.6. Desempenho muscular esquelético e a Insuficiência Cardíaca

A redução do desempenho muscular periférico afeta diretamente a tolerância ao exercício de indivíduos com IC<sup>104</sup>, causada por alterações sistêmicas que envolvem a desde a redução do fluxo sanguíneo periférico até pela própria miopatia muscular<sup>74,86,87</sup>, de forma que o grau de comprometimento do exercício é diretamente proporcional às anormalidades estruturais e funcionais do músculo esquelético. A massa e força muscular, assim como a

capacidade oxidativa do músculo possuem associação importante com a máxima ou submáxima capacidade de exercício. Além disso, uma maior porcentagem de fibras musculares do tipo II, contração rápida, estão relacionadas ao menor valor de  $\dot{V}O_2$  Pico na IC devido ao menor tempo de resistência à fadiga por serem mais anaeróbicas, metabolicamente. As comparações com indivíduos saudáveis mostram uma menor porcentagem de fibras do tipo I, contração lenta, indicando por meio de estudos em animais que se trata de uma adaptação temporal para a IC<sup>81</sup>.

Embora a atrofia da fibra muscular seja também apontada como causa da intolerância ao exercício, ela não se destaca como uma característica recorrente da miopatia esquelética na IC, pois acredita-se que a atrofia muscular seja resultante do desuso e descondicionamento, enquanto a diferenciação do tipo de fibra muscular tem uma relação maior com a hiperativação simpática relacionada à IC, baixa perfusão periférica, estresse oxidativo e inflamação<sup>81</sup>. Diante disso, esses fatores periféricos, como a atrofia do músculo esquelético, alterações no tipo de fibra, bioenergética favorecendo o metabolismo anaeróbico e fluxo sanguíneo muscular esquelético reduzido, podem prejudicar o transporte e a utilização de oxigênio e limitar o desempenho do exercício na IC<sup>88,89</sup>. Associado ao baixo débito cardíaco e à diminuição da função arterial periférica, esses efeitos são ainda mais prejudicados por diminuírem a oferta de oxigênio ao músculo esquelético<sup>105</sup>.

Um estudo, realizado por Toth e colaboradores em 2010<sup>106</sup>, evidenciou que a disfunção contrátil do músculo em pacientes com IC, comparados com idosos minimamente ativos, é atribuível à síndrome de IC e não à inatividade do indivíduo. Sendo assim, a avaliação da força do músculo esquelético é fundamental para determinar o desempenho muscular e diagnóstico funcional.

A avaliação da força muscular periférica por meio de medidas isocinéticas já demonstrou ser capaz de estratificar o prognóstico de pacientes com IC<sup>30</sup>. Fiereisen e colaboradores em 2010<sup>107</sup>, sugeriram que a avaliação de força muscular por meio do dinamômetro isocinético é preferível em comparação ao teste de 1 repetição máxima (1RM), quando o objetivo for avaliar o acompanhamento de programas de treinamento físico em pacientes com IC, devido ao menor viés entre as medidas. Além disso, o método fornece uma medida confiável e segura da função muscular dinâmica<sup>94</sup>. Com relação à função muscular quadríceps, foi notado na literatura que o aumento da extensão de joelho tem relação com melhora do  $\dot{V}O_2$  Pico, além de alterações significativas na qualidade de vida dos indivíduos com IC<sup>108</sup>.

## 2.7. Extração muscular de oxigênio

Desde a década de 1920, os estudiosos tentam entender de que forma a capacidade do músculo é afetada, tanto em repouso quando durante o exercício, considerando o transporte e o uso de O<sub>2</sub> muscular. As mudanças no uso de O<sub>2</sub> muscular em resposta ao treinamento físico podem enriquecer o entendimento a respeito da capacidade funcional e da tolerância ao exercício. Amostras de sangue têm sido utilizadas a fim de avaliar essas limitações no metabolismo mitocondrial e observar as contribuições periféricas para mudanças tanto na bioenergética muscular como na absorção sistêmica do O<sub>2</sub>. E ainda, existem técnicas de medida direta que são invasivas, causando desconforto, e técnica de medida indireta por meio da espectroscopia por ressonância magnética, porém, não é um método acessível para uso por laboratórios e instalações de treinamento físico, embora seja altamente precisa<sup>109</sup>.

Dessa forma, ficou claro que a rede microvascular do músculo esquelético também pode afetar a capacidade de exercício, pois sua função é transportar o oxigênio e nutrientes para as fibras musculares. De um modo geral, pode ocorrer na IC um menor número de capilares por fibra muscular devido adaptação ao tamanho menor da fibra, principalmente nas do tipo I. Essas alterações podem afetar a difusão de O<sub>2</sub> nas fibras musculares. Os prejuízos do transporte de O<sub>2</sub> tem relação com a redução de débito cardíaco, vasoconstrição crônica e anemia, indicando que o déficit na entrega de O<sub>2</sub> pode ser o ponto principal na contribuição para a baixa tolerância ao exercício. Porém, a própria capacidade do tecido muscular esquelético em utilizar O<sub>2</sub> para o metabolismo aeróbio ainda é questionável<sup>81</sup>.

O perfil temporal de oxigenação durante o exercício é utilizado para diferenciar as limitações entre a distribuição e utilização de O<sub>2</sub> dos músculos esqueléticos. Há relatos de que a entrega de O<sub>2</sub> no início do exercício é resultante de uma diminuição rápida e transitória da oxigenação muscular conhecido como *overshoot* de desoxigenação, enquanto a limitação na utilização do O<sub>2</sub> ocorre devido uma diminuição lenta sem *overshoot*. De acordo com estudo em modelos animais com medidas diretas de pressão de O<sub>2</sub> microvascular foi possível verificar que ambos os padrões existem na IC, sugerindo heterogeneidade fisiológica. A disfunção primária da musculatura esquelética periférica em pacientes com IC e redução na extração muscular de oxigênio promove a limitação do  $\dot{V}O_{2\text{Pico}}$  e reflete na intolerância ao exercício<sup>34,81</sup>.

A extração muscular de oxigênio pode ser avaliada por meio de um equipamento portátil de espectroscopia por infravermelho aproximada. É um método não invasivo utilizado para monitorar a disponibilidade e a utilização de oxigênio pelos tecidos periféricos, ou seja, ele registra o comportamento das alterações induzidas pelo exercício na oxigenação muscular.

A confiabilidade da medida já foi avaliada para uso no exercício dinâmico em adultos<sup>108</sup>. Esse método é baseado na aproximação da luz infravermelha em hemoglobina e mioglobina que captam suas alterações em resposta ao exercício, permitindo uma estimativa das alterações da densidade óptica de hemoglobina ligada ao O<sub>2</sub> (O<sub>2</sub>Hb) e hemoglobina ligada ao dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) (HHb). Por isso, essas medidas dependem diretamente da diferença entre oferta e demanda de oxigênio<sup>81,109</sup>.

A saturação tecidual de oxigênio (StO<sub>2</sub>) é uma medida que engloba tanto o componente venoso quanto o arterial de hemoglobina oxigenada através do tecido avaliado. O uso do *NIRS*, por ser não invasivo, não implica em desconforto, além de ser relativamente barato. O método consciente na diferença na reflexão da luz em comprimentos de onda do infravermelho próximo de 780 a 830nm que se baseia em valores de absorvância do tecido da O<sub>2</sub>Hb e HHb<sup>110</sup>, fornecendo uma porcentagem prática de saturação por meio da fórmula descrita abaixo, indicando uma medida da hemoglobina (Hb) no sangue presente num volume de tecido<sup>111</sup>:

$$\text{StO}_2 = \text{O}_2\text{Hb} / (\text{O}_2\text{Hb} + \text{Hb}) \times 100$$

Enquanto isso, o valor que representa a O<sub>2</sub>Hb, HHb e os valores de hemoglobina total (tHb) são calculados a partir de fórmulas determinadas experimentalmente, onde  $\Delta A_{780}$ ,  $\Delta A_{805}$  e  $\Delta A_{830}$  representam a absorção das mudanças em comprimentos de onda de 780, 805 e 830nm<sup>110</sup>:

$$\text{O}_2\text{Hb} = -3\Delta A_{805} + 3\Delta A_{830}$$

$$\text{HHb} = 1.6\Delta A_{780} - 2.8\Delta A_{805} + 1.2\Delta A_{830}$$

$$\text{tHb} = 1,6 \Delta A_{780} - 5.8\Delta A_{805} + 4.2\Delta A_{830}$$

A aplicação clínica do *NIRS* em pacientes com IC é a identificação das limitações na entrega ou utilização de O<sub>2</sub>, além da identificação de possíveis alterações de oxigenação muscular ao longo do tempo. Logo, essas variáveis podem oferecer interpretações clínicas, pois a pressão microvascular em repouso é menor na IC. Sendo assim, o nível de oxigenação microvascular em repouso permite a facilitação do consumo de O<sub>2</sub> local. E ainda, há relatos de que o pico de desoxigenação durante o exercício pode estar associado a uma limitação do fornecimento de energia oxidativa<sup>81</sup>.

Diante disso, o comportamento esperado para indivíduos com IC é desoxigenação lenta no início do exercício devido ao lento consumo de O<sub>2</sub> muscular com relação ao fornecimento de O<sub>2</sub> microvascular<sup>81</sup>.

### 3. JUSTIFICATIVA

A avaliação da arquitetura muscular e da extração muscular de oxigênio é importante para compreender os mecanismos fisiopatológicos relacionados com as limitações ao exercício nos subgrupos avaliados. O melhor entendimento dos aspectos morfofuncionais do sistema musculoesquelético auxiliará na melhor compreensão dos aspectos fisiológicos de tolerância ao exercício, a fim de propor novos recursos terapêuticos capazes de reduzir a morbidade, prognóstico, qualidade de vida e taxa de reinternação hospitalar, principalmente em relação à ICfEp.

Dessa forma, compreender as repercussões na musculatura esquelética devido a IC é relevante uma vez que a intolerância ao exercício está relacionada ao prognóstico e à mortalidade dessa população. Por isso, estudar a relação entre a arquitetura muscular com o consumo de oxigênio e a força muscular em indivíduos com ICfEp resultaria no melhor entendimento das consequências dessa patologia para melhor direcionamento terapêutico.

### 4. OBJETIVOS

#### 4.1. Geral

Analisar a arquitetura e a extração muscular de oxigênio em pacientes com ICfEp em comparação a pacientes com ICfEr. E correlacionar as variáveis de arquitetura muscular com o consumo de oxigênio pico ( $\dot{V}O_2$  pico, ml/min) e o pico de torque isocinético (PT, Nm).

#### 4.2. Específicos

- Caracterizar a capacidade cardiorrespiratória, por meio do  $\dot{V}O_2$  pico (ml/kg/min<sup>-1</sup>),  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope e carga de trabalho (W), em pacientes com ICfEp e ICfEr;
- Caracterizar o desempenho muscular, por meio do pico de torque isométrico e isocinético (PT, Nm), trabalho (J), fadiga (%) e potência (W), em pacientes com ICfEp e ICfEr;
- Comparar a arquitetura muscular, por meio da espessura muscular e da ecointensidade, em pacientes com ICfEp e ICfEr;
- Comparar a resposta da extração muscular de oxigênio (observando o comportamento das variáveis de TSI, O<sub>2</sub>Hb e HHb) durante a avaliação de força muscular isométrica e isocinética em pacientes com ICfEp e ICfEr;

- Correlacionar as variáveis de arquitetura muscular (espessura do quadríceps femoral (QD) e ecointensidade do reto femoral (RF)) com o consumo de oxigênio pico ( $\dot{V}O_2$  pico, ml/min) e o pico de torque isocinético (PT, Nm).

## 5. HIPÓTESES

Uma vez que os pacientes com ICFEp apresentam função sistólica ventricular normal e, ainda assim, apresentam intolerância ao exercício semelhante aos pacientes com ICFEr, acreditamos que existam disfunções periféricas importantes na ICFEp, que estejam relacionadas diretamente à baixa tolerância ao exercício. Dessa forma, a hipótese desse estudo tem como base a presença de comprometimento importante da arquitetura e da extração muscular de oxigênio em pacientes com ICFEp em relação à ICFEr.

A confirmação dessas hipóteses é importante para otimização e definir o tratamento fisioterapêutico, por meio do uso mais preciso do exercício como modalidade terapêutica nessas populações.

## 6. MATERIAIS E MÉTODOS

### 6.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal que seguiu as recomendações preconizadas pelo *STROBE* (do inglês, *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*)<sup>112</sup>.

### 6.2. Viabilidade técnica e financeira do estudo

Foram avaliados neste processo: diferença média e desvio padrão dos desfechos para estimação do cálculo amostral; disposição dos pacientes a serem avaliados; disposição dos médicos para realizar a avaliação clínica; número de pacientes elegíveis; e características dos desfechos propostos.

O Projeto de Pesquisa deste estudo foi submetido e aprovado no Edital 03/2018 (Seleção Pública de Propostas de Pesquisa Científica, Tecnológica e Inovação – Demanda Espontânea) da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF).

### 6.3. Considerações éticas

O projeto de pesquisa científica deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Brasília, de acordo com o Certificado de Apresentação

para Apreciação Ética (CAAE) 81309417.7.0000.8093 (Anexos A e B). Os pacientes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2) confirmando a participação e comprovando ciência de todas as etapas do estudo. O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de *Helsinki 2013*<sup>113</sup>.

#### **6.4. Amostra**

A amostra foi composta por pacientes com diagnóstico de ICFEr e ICFEp, hemodinamicamente estáveis, encaminhados por médicos cardiologistas na região de Brasília, Distrito Federal.

#### **6.5. Critérios de inclusão e de exclusão**

Foram adotados como critérios de inclusão os pacientes que atenderam às seguintes características: diagnóstico clínico de ICFEr ou ICFEp; classe funcional I, II e III segundo a *NYHA*<sup>42</sup>; pelo menos 6 meses de diagnóstico clínico; estar a pelo menos 3 meses estáveis clinicamente; ambos os gêneros; idade maior ou igual a 35 anos; condição sedentária (nenhum tipo de atividade física nos últimos 6 meses). Todas as medicações de uso regular foram mantidas conforme orientação dos médicos assistentes.

Quanto aos critérios de exclusão, foram considerados os pacientes com processo inflamatório ou infeccioso e lesão músculo-tendínea ou osteomioarticular que limitasse a realização do Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) e classe funcional (*NYHA*) IV.

#### **6.6. Locais de pesquisa**

As avaliações foram realizadas no Laboratório de Fisiologia (*campus* Ceilândia, Faculdade de Ceilândia) e no Laboratório de Pesquisa em Treinamento e Força (*campus* Darcy Ribeiro, Faculdade de Educação Física). As avaliações ocorreram no período entre junho de 2018 a setembro de 2019.

#### **6.7. Procedimentos e protocolos de avaliações**

Os pacientes foram avaliados em quatro visitas, agendadas previamente. A 1ª. e 2ª. visitas avaliaram aspectos de caracterização (avaliação clínica, composição corporal, função pulmonar, teste cardiopulmonar de exercício e ecocardiograma), e as duas últimas (3ª e 4ª. visitas) para avaliação dos desfechos principais do estudo, a saber: arquitetura muscular

(espessura muscular e ecointensidade), desempenho muscular (força muscular isométrica e isocinética) e análise da extração muscular de oxigênio.

### 6.7.1. Avaliação Clínica e caracterização dos pacientes

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica por médicos cardiologistas que realizaram a *anamnese* a fim de coletar a história clínica, rever diagnósticos clínicos atuais e anteriores, coletar a história pregressa, identificar as comorbidades e os sintomas cardiovasculares, além do uso de medicamentos e fatores de risco cardiovascular e da liberação para a realização dos demais exames complementares.

Por meio do exame físico, foram avaliadas as variáveis dos sistemas cardiopulmonares (frequência cardíaca, pressão arterial em repouso, ausculta cardíaca e pulmonar, palpação e inspeção das extremidades inferiores e superiores para identificar a presença de edema e pulsos arteriais periféricos); visualização dos locais de ferida pós-procedimento cardiovasculares; estado ortopédico e neuromuscular; verificação de peso e altura.

#### 6.7.1.1. Avaliação da composição corporal

A composição corporal foi avaliada por meio da *DEXA* (*Lunar Prodigy Bone Densitometers, GE Healthcare, EUA*). Os pacientes foram posicionados na posição supina durante todo o exame, onde ficaram imóveis durante um tempo de cerca de 5 a 8 min (Figura 4). A massa de gordura e a massa livre de gordura foram expressas em valores absolutos. Por meio de um *software* especializado (*enCORE, GE HealthCare, 2011*), foi reconstruída a imagem dos tecidos subjacentes, quantificando o conteúdo mineral ósseo, a massa de gordura total e a massa magra total<sup>114</sup>.

**Figura 4.** Ilustração da realização da avaliação de composição corporal.



**Fonte:** Disponível em: <https://southernstatesimaging.com/product/medical-systems/dxa/ge-prodigy-lunar-dexa/>.

### **6.7.1.2. Avaliação da estrutura e função cardíaca por meio do ecocardiograma transtorácico**

As medidas ecocardiográficas foram realizadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>115</sup>, utilizando o modo M (movimento), ecocardiograma bidimensional e *doppler* (velocidade/fluxo sanguíneo) para as medições do fluxo de sangue. Além disso, foram avaliados os diâmetros ventriculares, fração de ejeção (FE) pelo método *Simpson*, as espessuras parietais, a contratilidade segmentar, o diâmetro do átrio esquerdo, a estrutura e a função valvular, o pericárdio, a velocidade de pico da regurgitação mitral, o fluxo diastólico mitral e relação entre a velocidade diastólica precoce do fluxo mitral ao *doppler* pulsátil convencional (E) e a velocidade diastólica precoce do anel mitral ao *doppler* tecidual (E/e')<sup>116,117</sup>. As medidas foram realizadas sempre pela mesma avaliadora.

### **6.7.1.3. Avaliação da função pulmonar**

Esta seção compreende a avaliação da pressão inspiratória máxima estática (PI<sub>Máx</sub>, cmH<sub>2</sub>O) e dinâmica (*S-Index*, cmH<sub>2</sub>O), os volumes e as capacidades pulmonares por meio da espirometria de esforço. Os materiais utilizados foram o dispositivo eletrônico *POWERbreathe* (KH2, *POWERbreathe*, England, UK) e análise por meio do software *BreatheLink Medic* (England, UK) e espirômetro *MicroLab CareFusion MK8* (San Diego, CA) com registro por meio do *Spirometry PC Software* (San Diego, CA). O posicionamento dos pacientes e o método de avaliação da PI<sub>Máx</sub> ocorreu de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS, 2001)*<sup>118</sup>. Os valores preditos (%) foram calculados segundo as equações de predição da brasileira propostas por Costa e colaboradores, 2010<sup>119</sup>. As avaliações de espirometria seguiram as recomendações da *ATS/ERS, 2005*<sup>120</sup>. As predições foram calculadas conforme as equações para a população brasileira segundo Pereira e colaboradores, 2007<sup>121</sup>.

### **6.7.1.4. Teste cardiopulmonar de exercício**

A avaliação da capacidade funcional foi realizada por meio do TCPE (Figura 5), sintoma-limitado, conforme as orientações das Sociedades Brasileira<sup>122</sup> e Americana de Cardiologia<sup>123</sup> sob supervisão médica. A avaliação eletrocardiográfica foi realizada com sistema de monitorização eletrocardiográfica de 12 derivações (*T12x, Cosmed, Roma, Itália*). O analisador de gases (*CPET, Cosmed, Roma, Itália*) foi utilizado com o método

respiração por respiração, para avaliação das variáveis:  $\dot{V}O_2$ , volume expirado de dióxido de carbono ( $\dot{V}CO_2$ ), pressões expiradas de oxigênio ( $P_{et}O_2$ ) e de dióxido de carbono ( $P_{et}CO_2$ ), frequência respiratória (FR) e volume minuto ( $\dot{V}E$ ). Os pontos de limiar anaeróbico ou primeiro limiar (LA) e o ponto de compensação respiratório ou segundo limiar (PCR) foram determinados pelo método do  $\dot{V}$  *Slope* e método de equivalentes ventilatórios<sup>124</sup>.

O TCPE foi realizado 2 a 3 h após a última refeição e iniciado com um período de descanso no ergômetro de pelo menos 1min ou até que um estado estacionário respiratório (RQ) fosse estabelecido (quociente respiratório abaixo de 1.0). Após, o paciente assumiu a fase de aquecimento, pedalando sem carga por 2min. Todos os pacientes realizaram o teste de exercício em rampa sintoma-limitado aumentando a taxa de trabalho em uma rampa individualizada, com um aumento da taxa de trabalho em uma inclinação de 10 a 15W/min. O teste foi encerrado quando a rotação da pedalada não pôde ser mantida devido à exaustão. Ao final do exercício, o estado de recuperação foi observado por 2min<sup>123,125</sup>. Os pacientes foram questionados a respeito da sensação de esforço ventilatório e fadiga nos membros inferiores a cada 2 minutos de acordo com a escala categórica de *Borg* (CR-10)<sup>126</sup>. O sistema foi calibrado antes de cada teste com as misturas He-O<sub>2</sub> e N-CO<sub>2</sub><sup>123,125</sup>. Este exame foi importante para caracterizar a amostra por meio da determinação dos limiares ventilatórios.

**Figura 5.** Ilustração da realização do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE).



**Fonte:** Disponível em: <https://www.cosmed.com/en/products/cardio-pulmonary-exercise-test/quark-cpet>.

### **6.7.2. Avaliação da ultrassonografia muscular esquelética (arquitetura muscular)**

As imagens de ultrassonografia foram captadas por meio do aparelho de ultrassonografia (*HD11XE, Phillips, Amsterdã, Holanda*), com transdutor de matriz linear de 7,5-MHz.

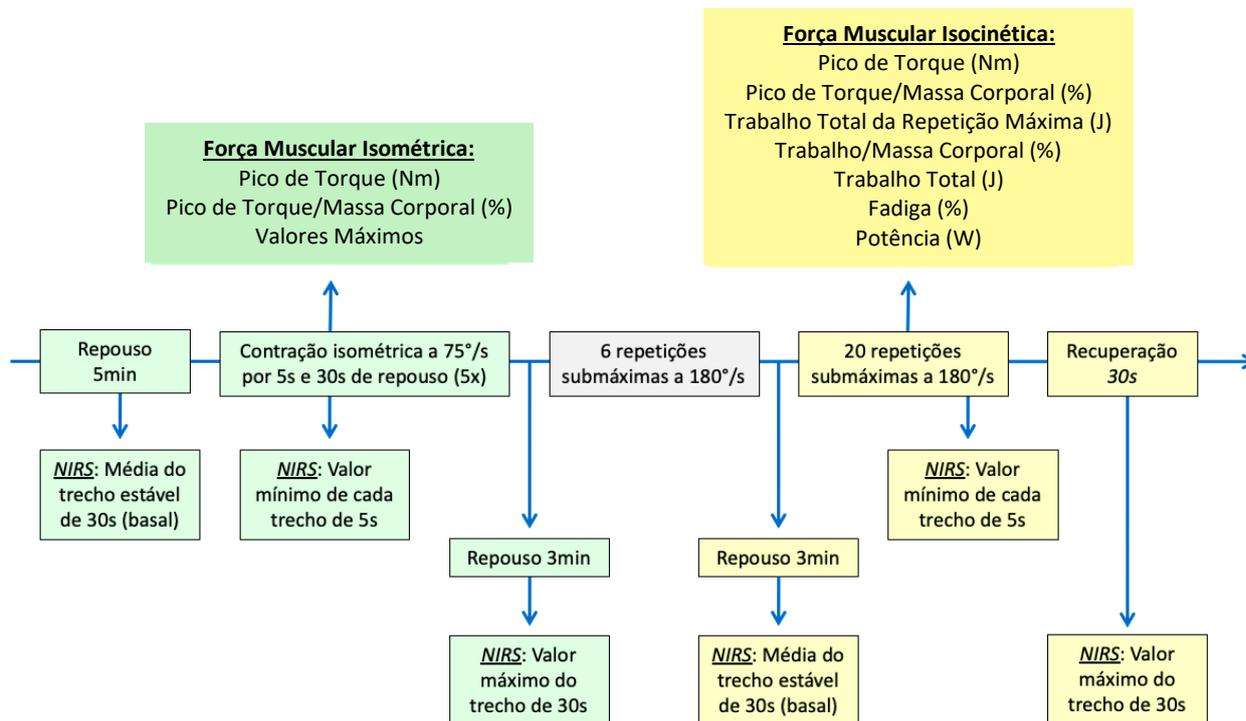
Os pacientes foram avaliados em posição supina com o joelho aproximadamente a 45° e rotação neutra. Foi utilizado gel aplicado no transdutor do ultrassom para permitir contato acústico sem pressionar a superfície dérmica. As imagens foram adquiridas sempre na perna direita com o transdutor colocado em posição transversal e perpendicular ao eixo longo da coxa anterior (reto femoral e vasto lateral a 50% da distância entre espinha ilíaca anterior superior até superior borda da patela)<sup>32,127</sup>. As imagens foram salvas no disco rígido do ultrassom e transferidas para análise posterior utilizando *software ImageJ (bundled with 64-bit Java 1.8.0\_112, 70 MB, NIH, Bethesda, EUA)*<sup>128</sup>.

Todas as medidas de ultrassonografia foram realizadas três vezes e considerada a média dos escores para as análises finais. De acordo com as imagens, foram avaliadas a espessura muscular e a ecointensidade (mínimo, máximo, média da escala de cinza e área delimitada para análise de acordo com a técnica do traçado) e expresso como um valor entre 0 (preto) e 255 (branco)<sup>129</sup>. Todos os parâmetros de espessura foram medidos em centímetros.

### **6.7.3. Avaliação da força muscular esquelética (desempenho muscular) com análise da extração muscular de oxigênio**

A avaliação do desempenho muscular foi realizada por meio do dinamômetro isocinético (*Biodex System 3 PRO, Medical Inc., New York, EUA*). O *software Biodex Advantage* versão 3 foi utilizado para o registro e estocagem dos dados. Os protocolos utilizados foram embasados de acordo com a literatura<sup>106,130,131</sup>, de forma que na avaliação da força isométrica, compreendeu a extensão de joelho a 75°/s com 5 contrações voluntárias máximas, duração de 5s de contração e tempo de repouso de 30s entre as repetições. Foi considerado para análise o maior valor das 5 repetições do pico de torque (PT, Nm) e a média da relação PT (Nm) e massa corporal (%) e os valores máximos das 5 repetições. Após 3 min de descanso, o paciente foi submetido ao teste de força muscular isocinética que compreendeu a realização de 20 repetições máximas a 180°/s sem repouso entre as repetições, considerando para análise a média das 20 repetições. Os pacientes realizaram 6 repetições submáximas anteriormente ao protocolo de resistência à fadiga com a finalidade de compreensão do movimento a ser realizado (Figura 6).

**Figura 6.** Descrição dos protocolos dos testes de força muscular periférica por meio do dinamômetro isocinético com o *NIRS*, assim como as variáveis analisadas de cada momento.



**Legenda:** Nm (Newton metro); °/s (graus por segundo); J (Joules); W (Watts); *NIRS* (Near-Infrared Spectroscopy).

Os pacientes foram orientados a realizarem o teste em posição sentada (quadril a 90°) com o eixo articular alinhado com o fulcro do dinamômetro de forma que a articulação do joelho ficasse livre (3cm) e o paciente estivesse com todo o glúteo próximo do encosto da cadeira. O alinhamento da perna avaliada (sempre o membro direito) foi comparado com o membro contralateral e foi ajustada a posição sempre que necessário antes de iniciar os testes (Figura 7). Os testes foram realizados sempre pela mesma avaliadora e estímulos verbais padronizados foram utilizados a fim de incentivar o paciente.

Uma espectroscopia por infravermelho (Figura 8) foi utilizada (*Portamon for OxySoft 3.0.95, Artinis Medical Systems, Amsterdã, Holanda*), utilizando sensores posicionados no músculo vasto lateral direito. O tecido foi irradiado com luz infravermelha em 780, 805 e 830nm. Esse dispositivo (Figura 8) possui um receptor e três transmissores de luz. As alterações na absorvância foram registradas por meio dos valores da O<sub>2</sub>Hb (µM) e HHb (µM) para avaliar o estado de oxigenação do músculo<sup>110</sup> (Figura 9). Além disso, o índice de saturação tecidual ou *TSI* (*do inglês, Tissue Saturation Index*) foi calculado a partir da absorção de coeficientes derivados da atenuação de luz em diferentes distâncias fonte-detector e

comprimentos de onda porque o *TSI* é um valor absoluto, sendo viável para comparação e avaliação da obtenção de limites críticos durante o exercício e pode servir também como melhor estimativa para a extração fracionada de  $O_2$  do que a HHb.

**Figura 7.** Ilustração do posicionamento do *NIRS* no músculo vasto lateral direito do paciente e posicionamento no dinamômetro isocinético.



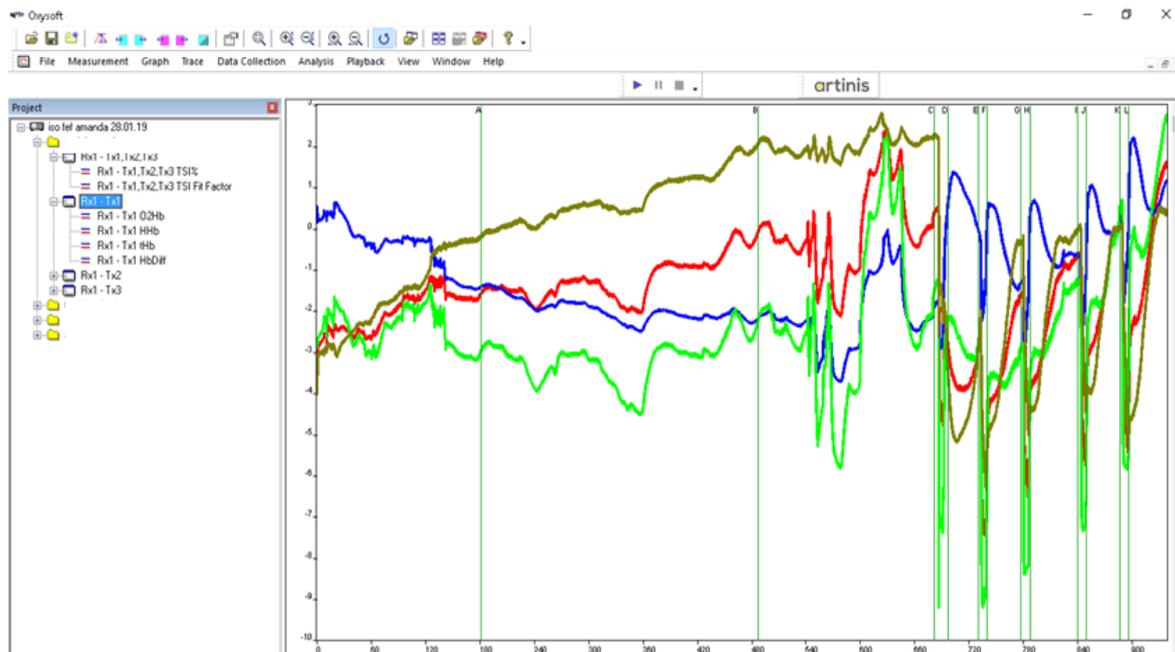
**Legenda:** Fixação do *NIRS* com proteção à luz (A). Posicionamento final para iniciar os protocolos (B).

**Figura 8.** Dispositivo *NIRS* (Portamon).



**Fonte:** Disponível em: <https://www.artinis.com/portamon>.

**Figura 9.** Exemplo dos sinais obtidos com o dispositivo *NIRS* durante o teste de força muscular isométrica pelo software.



**Legenda:** As linhas verdes verticais refletem as marcações no tempo de cada momento do teste, assim A-B representa o intervalo antes do exercício, C-K representa o momento das contrações e a partir do L é o tempo em que foi iniciada recuperação. *TSI* (linha verde clara),  $O_2Hb$  (linha vermelha), *HHb* (linha azul).

Para isso, o equipamento foi posicionado no vasto lateral da perna direita do paciente (5cm aproximadamente da borda patelar lateral sobre o vasto lateral, região distal), coberto com uma banda elástica de cor azul escura para evitar interferência da luz ambiente e fita adesiva para fixação, sem pressionar o equipamento (Figura 7). A avaliação da extração muscular foi realizada juntamente com toda a avaliação de força e registrado o tempo de início e fim de cada etapa do teste (Figuras 7 e 9).

Os dados foram amostrados em 10Hz e armazenados para análise *offline*, sendo exportados para o *software Excel*. Em seguida, os dados foram processados no *software LabChart Pro v8 (ADInstruments, Sidney, Austrália)*. Após cada etapa reconhecida ao longo do tempo, esse trecho foi selecionado para serem calculados os valores de média (basal), mínimo, máximo de cada variável (*TSI*,  $O_2Hb$  e *HHb*) e de cada momento (repouso, todas as fases do exercício e recuperação).

## 6.8. Análise estatística e cálculo amostral

Os dados contínuos foram testados quanto à normalidade por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov* e descritos por média e desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas e frequências e proporções (%) para as variáveis categóricas. As comparações das variáveis independentes (dados antropométricos e demográficos, ecocardiograma, TCPE, DEXA, função pulmonar e força muscular inspiratória, teste de força muscular isométrica e teste isocinética, espessura muscular, ecointensidade, *TSI*,  $O_2Hb$  e  $HHb$ ) foram realizadas, para as variáveis paramétricas, o teste *t* de *Student* para variáveis independentes (não pareado) e teste *U* de *Mann-Whitney* para as variáveis não paramétricas. Além disso, foram realizados os testes das variáveis categóricas por meio do teste *Kruskal-Wallis* (valor *H*) para as variáveis de *NYHA* e *Weber*; teste exato de *Fisher* (para as variáveis de sexo); e o teste de homogeneidade de *Qui-quadrado* ( $R \times 2$ ) para as variáveis de etiologia, comorbidades, procedimentos realizados e drogas. O *software* utilizado para processamento dos dados de ultrassonografia foi o *ImageJ* (*Bethesda, EUA*) e *LabChart Pro v8* (*ADInstruments, Sidney, Austrália*) para o processamento dos dados do *NIRS*. O *effect size* (considerado *Cohen [d]*) e o *power* foram calculados por meio do *software G\*Power 3.1*.

As correlações foram realizadas por grupos considerando *Pearson* ou *Spearman* e o valor *r* como moderado (0,5 a 0,7) ou forte (0,8 a 0,9). Os testes estatísticos foram realizados por meio do *software SPSS* versão 23.0 para MacOS e os gráficos foram realizados por meio do *software GraphPad Prism* versão 8 para MacOS. Considerado para todo o estudo *p* valor  $<0.05$ .

Dentre as variáveis analisadas no estudo, a espessura muscular do quadríceps femoral foi considerada para cálculo amostral a priori, que revelou a necessidade de avaliação de pelo menos 62 voluntários por grupo para obtenção de um poder amostral (*power*) superior a 80%, considerando um risco  $\alpha$  de 5%: espessura muscular quadríceps femoral<sup>32</sup> ( $n = 124$ ; *effect size* = 0,51); ecointensidade do RF<sup>32</sup> ( $n = 216$ ; *effect size* = 0,38); e *TSI*<sup>81</sup>: ( $n = 308$ ; *effect size* = 0,32).

## 7. RESULTADOS

A Tabela 1 dispõe sobre a caracterização dos grupos ICFEr ( $n = 13$ ) e ICFEr ( $n = 18$ ) de acordo com os dados demográficos, clínicos e antropométricos, composição corporal, função pulmonar e força muscular inspiratória, ecocardiograma. Em ambos os grupos, a proporção é

maior sobre o sexo masculino (61,5% no grupo ICFEr e 61,1% no grupo ICFEp) com média de idade de  $53,0 \pm 8,7$  anos no grupo ICFEr e de  $56,7 \pm 11,3$  anos no grupo ICFEp ( $p=0,315$ ).

Sobre o Índice de Massa Corporal (Tabela 1.), o grupo ICFEr apresentou média de  $28,9 \pm 5,4$  cm/m<sup>2</sup> e o grupo ICFEp apresentou média de  $31,1 \pm 5,1$  cm/m<sup>2</sup> ( $p=0,273$ ). Em relação à classificação funcional segundo *NYHA*, 76,9% do grupo ICFEr compõe as classes II e III e 38,9% do grupo ICFEp ( $p=0,132$ ). No que diz respeito à composição corporal (Tabela 1.), não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Considerando os dados do ecocardiograma (Tabela 1.), houve diferença estatisticamente significativa em todas as variáveis analisadas ( $p<0,05$ ).

Quanto a função pulmonar (Tabela 1.), todas as variáveis foram semelhantes entre os grupos, com diferença apenas para o pico de fluxo expiratório (PFE (% predito) com média de  $75,3 \pm 16,7$  no grupo ICFEr e de  $54,9 \pm 15,4$  no grupo ICFEp ( $p=0,003$ ). Os grupos foram semelhantes com relação a força muscular inspiratória ( $p>0,05$ ). Porém, no grupo ICFEr, cinco indivíduos apresentaram fraqueza muscular inspiratória (PI Máx predita  $<70\%$ ). Enquanto isso, no grupo ICFEp oito indivíduos apresentaram fraqueza muscular inspiratória.

A etiologia da IC em ambos os grupos foi predominantemente isquêmica com 69,2% no grupo ICFEr e 77,8% no grupo ICFEp, com presença de fatores de risco, sendo HAS (53,8% no grupo ICFEr e 61,1% no grupo ICFEp), DLP (69,2% no grupo ICFEr e 66,7 no grupo ICFEp) e DAC (69,2% no grupo ICFEr e 61,1% no grupo ICFEp). Sobre uso de medicamentos, todos os pacientes do grupo ICFEr utilizam beta-bloqueador e 94,4% do grupo ICFEp o utilizam.

**Tabela 1.** Características dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).

	ICFEr (13)	ICFEp (18)	p
<b>Dados Antropométricos</b>			
	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	
Mulheres, n (%)	5 (38,5)	7 (38,9)	1,000 <sup>c</sup>
Homem, n (%)	8 (61,5)	11 (61,1)	
Idade, anos	53,0 ± 8,7	56,7 ± 11,3	0,315 <sup>a</sup>
Altura, cm	165,1 ± 10,0	166,6 ± 8,2	0,655 <sup>a</sup>
Peso, kg	79,4 ± 19,2	86,1 ± 13,5	0,298 <sup>a</sup>
Índice de Massa Corporal, cm/m <sup>2</sup>	28,9 ± 5,4	31,1 ± 5,1	0,273 <sup>a</sup>
Classificação de NYHA I/II/III, n (%)	3 (23,1)/ 7 (53,8)/ 3 (23,1)	11 (61,1)/ 3 (16,7)/ 4 (22,2)	0,056 <sup>c</sup>
<b>Composição Corporal</b>			
	<b>ICFEr (7)</b>	<b>ICFEp (16)</b>	
Massa Gorda Corporal Total, %	38,3 ± 7,8	38,5 ± 8,5	0,958 <sup>a</sup>
Massa Magra Corporal Total, %	59,7 ± 7,2	59,4 ± 8,1	0,948 <sup>a</sup>
Massa Gorda Total da Perna Direita, %	34,5 ± 8,3	34,4 ± 11,0	0,990 <sup>b</sup>
Massa Magra Total da Perna Direita, %	62,9 ± 7,7	62,6 ± 9,7	0,831 <sup>b</sup>
<b>Ecocardiograma</b>			
	<b>ICFEr (13)</b>	<b>ICFEp (18)</b>	
Fração de Ejeção VE Simpson, %	32,1 ± 6,2	59,0 ± 5,8	<0,0001 <sup>b*</sup>
LAVI, mL/m <sup>2</sup>	36,4 ± 5,5	26,6 ± 6,7	0,0001 <sup>b*</sup>
LVMi, g/m <sup>2</sup>	115,3 ± 35,3	85,9 ± 21,5	0,016 <sup>b*</sup>
E/e', cm/s	11,3 ± 4,2	7,2 ± 2,0	0,005 <sup>a*</sup>
Média e' (parede septal), cm/s	4,8 ± 1,4	7,4 ± 1,9	0,0001 <sup>b*</sup>
Média e' (parede lateral), cm/s	7,2 ± 2,3	11,4 ± 3,6	0,0004 <sup>a*</sup>
<b>Função Pulmonar</b>			
	<b>ICFEr (12)</b>	<b>ICFEp (17)</b>	
VEF <sub>1</sub> , L/s	2,6 ± 0,7	2,4 ± 0,9	0,496 <sup>a</sup>
% Predito VEF <sub>1</sub>	81,8 ± 13,2	74,9 ± 21,9	0,057 <sup>b</sup>
CVF, L	3,4 ± 0,9	3,3 ± 1,0	0,836 <sup>a</sup>
% Predito CVF	84,8 ± 12,5	82,4 ± 21,2	0,249 <sup>b</sup>
PFE, L/s	7,2 ± 2,4	5,5 ± 2,1	0,700 <sup>a</sup>
% Predito PFE	75,3 ± 16,7	54,9 ± 15,4	0,003 <sup>b*</sup>
Índice de Tiffeneau-Pinelli (VEF <sub>1</sub> /CVF), %	78,2 ± 9,5	73,1 ± 6,6	0,127 <sup>a</sup>
% Predito VEF <sub>1</sub> /CVF	89,2 ± 12,5	88,8 ± 7,0	0,578 <sup>b</sup>
<b>Força Muscular Inspiratória</b>			
<i>S-Index</i> , cmH <sub>2</sub> O	98,7 ± 38,1	86,1 ± 33,4	0,363 <sup>a</sup>
PI Máx, cmH <sub>2</sub> O	92,3 ± 29,9	82,6 ± 36,7	0,439 <sup>a</sup>
% Predito PI Máx	87,2 ± 39,5	78,0 ± 40,6	0,616 <sup>b</sup>
<b>Fatores de Risco e Comorbidades, n (%)</b>			
	<b>ICFEr (13)</b>	<b>ICFEp (18)</b>	
Etiologia Isquêmica	9 (69,2)	14 (77,8)	
Etiologia Hipertensiva	0 (0,0)	2 (11,1)	0,316 <sup>c</sup>
Etiologia Idiopática	4 (30,8)	2 (11,1)	
Hipertensão Arterial Sistêmica	7 (53,8)	11 (61,1)	0,727 <sup>c</sup>
<i>Diabetes Mellitus</i>	4 (30,8)	4 (22,2)	0,689 <sup>c</sup>
Dislipidemia	9 (69,2)	12 (66,7)	1,000 <sup>c</sup>
Doença Arterial Coronariana	9 (69,2)	11 (61,1)	0,718 <sup>c</sup>

Obesidade	5 (38,5)	9 (50,0)	0,509 <sup>c</sup>
Histórico de Tabagismo	7 (53,8)	5 (27,8)	0,262 <sup>c</sup>
<b>Procedimentos Cirúrgicos, n (%)</b>			
Implante de Marcapasso ou Desfibrilador Implantável	4 (30,8)	2 (11,1)	0,172 <sup>c</sup>
CRVM	4 (30,8)	5 (27,8)	0,856 <sup>c</sup>
Troca Valvar	1 (7,7)	0 (0,0)	0,232 <sup>c</sup>
Angioplastia Coronária com <i>Stent</i>	1 (7,7)	6 (33,3)	0,092 <sup>c</sup>
<b>Drogas, n (%)</b>			
Beta-Bloqueador	13 (100,0)	17 (94,4)	1,000 <sup>c</sup>
Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina	10 (76,9)	9 (50,0)	0,158 <sup>c</sup>
Bloqueador de Receptor de Angiotensina	3 (23,1)	6 (33,3)	0,696 <sup>c</sup>
Diurético	12 (92,3)	7 (38,9)	0,003 <sup>c*</sup>
Estatina	9 (69,2)	15 (83,3)	0,413 <sup>c</sup>
Vasodilatador Coronariano	2 (15,4)	4 (22,2)	1,000 <sup>c</sup>
Antidiabético	2 (15,4)	3 (16,7)	1,000 <sup>c</sup>
Anticoagulantes	4 (30,8)	0 (0,0)	0,012 <sup>c*</sup>

**Legenda:** Os valores foram expressos em média  $\pm$  desvio-padrão (DP) e frequências (%). *Estatística:* <sup>a</sup> Teste t não pareado; <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney; <sup>c</sup> Teste Exato de Fisher. \* $p \leq 0,05$ . *Abreviações:* NYHA, New York Heart Association; DEXA, absorptometria de raio-X de dupla energia; VE, ventrículo esquerdo; LAVI, *left atrial volume index*; LVMI, left ventricular mass index; E/e', razão da velocidade inicial do fluxo mitral e velocidade diastólica inicial anular mitral; VEF<sub>1</sub>, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; PFE, pico de fluxo expiratório; VEF<sub>1</sub>/CVF, representa a proporção do volume expiratório expirado no primeiro segundo da expiração forçada e capacidade vital forçada; S-Index, valor de pressão inspiratória máxima dinâmica; PI Máx, pressão inspiratória máxima; CRVM, cirurgia de revascularização do miocárdio.

Em relação ao TCPE (Tabela 2.), observamos diferença no  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  Slope com média de  $32,6 \pm 8,3$  no grupo ICFEr e de  $28,2 \pm 4,8$  no grupo ICFEp ( $p=0,039$ ). Além disso, a carga de trabalho (W) do grupo ICFEp foi maior com média de  $118,4 \pm 39,6$  em relação ao grupo ICFEr com média de  $91,6 \pm 28,5$  ( $p = 0,040$ ). O valor absoluto de  $\dot{V}O_2$  Pico (ml/min) também foi ligeiramente maior no grupo ICFEp com média de  $1625,9 \pm 443,9$  em relação ao grupo ICFEr com média de  $1315,5 \pm 368,4$  ( $p = 0,051$ ).

**Tabela 2.** Caracterização dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp) quanto ao teste cardiopulmonar de exercício.

Teste Cardiopulmonar de Exercício	ICFEr (13)	ICFEp (17)	p
Tempo de Exercício, min	8,9 ± 2,8	9,2 ± 3,1	0,794 <sup>a</sup>
Carga de Trabalho, W	91,6 ± 28,5	118,4 ± 39,6	0,040 <sup>a*</sup>
RQ Pico	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,1	0,581 <sup>a</sup>
$\dot{V}O_2$ Pico, ml/kg/min <sup>-1</sup>	17,0 ± 3,4	19,2 ± 5,0	0,066 <sup>a</sup>
% Predito $\dot{V}O_2$ Pico, ml/kg/min <sup>-1</sup>	51,9 ± 11,7	60,8 ± 13,9	0,072 <sup>a</sup>
$\dot{V}O_2$ Pico, ml/min	1315,5 ± 368,4	1625,9 ± 443,9	0,051 <sup>a</sup>
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ Slope	32,6 ± 8,3	28,2 ± 4,8	0,039 <sup>b*</sup>

**Legenda:** Os valores foram expressos em média ± desvio-padrão (DP) e frequências (%). *Estatística:* <sup>a</sup> Teste t não pareado; <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney. \*p ≤ 0,05. *Abreviações:* RQ, *respiratory quotient*;  $\dot{V}O_2$ , consumo de oxigênio;  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  Slope, razão entre o volume minuto / produção de dióxido de carbono.

A Tabela 3. dispõe dos valores referentes a análise de desempenho muscular por meio da avaliação isométrica. As variáveis de pico de torque (PT, Nm) e o valor relativo de PT/peso corporal (%) das 5 contrações realizadas estão demonstradas, além do valor máximo entre as 5 contrações. Não foram encontradas diferenças entre os grupos para nenhuma das variáveis analisadas. A média do valor máximo do PT do grupo ICFEr foi de 189,2 ± 71,6 e do grupo ICFEp foi de 179,9 ± 68,1 (p=0,717).

A Tabela 4. apresenta valores referentes à análise de desempenho muscular por meio da avaliação isocinética. As variáveis de PT absoluto (Nm) e relativo (PT/peso corporal, %), valor absoluto do trabalho total da repetição máxima (J) e relativo (trabalho/peso corporal, %), trabalho total (J), fadiga (%) e potência (W) estão demonstradas. Apenas a fadiga foi menor no grupo ICFEp, com média de 42,9 ± 7,3 no grupo ICFEr e de 34,5 ± 13,6 no grupo ICFEp (p=0,037).

**Tabela 3.** Força muscular isométrica de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).

Parâmetros	ICFEr (13)	ICFEp (18)	DM	95% IC	p	effect size	power (%)	
	Média ± SD	Média ± SD						
1	PT, Nm	184,6 ± 72,2	162,9 ± 69,1	21,8	[-31.4 a 74.9]	0,407 <sup>a</sup>	0,31	13
	PT/Peso Corporal, %	226,6 ± 67,8	191,2 ± 75,7	35,3	[-17.8 a 88.5]	0,184 <sup>a</sup>	0,49	26
2	PT, Nm	173,5 ± 56,5	161,3 ± 65,0	12,2	[-32.7 a 57.1]	0,583 <sup>a</sup>	0,20	8
	PT/Peso Corporal, %	214,5 ± 56,0	188,6 ± 70,7	26,0	[-20.7 a 72.6]	0,264 <sup>a</sup>	0,41	19
3	PT, Nm	168,9 ± 56,6	168,6 ± 59,9	0,2	[-43.1 a 43.6]	0,991 <sup>a</sup>	0,00	5
	PT/Peso Corporal, %	208,3 ± 56,0	197,3 ± 63,5	11,0	[-33.2 a 55.2]	0,613 <sup>a</sup>	0,18	8
4	PT, Nm	168,0 ± 56,7	166,6 ± 60,0	1,3	[-42.1 a 44.8]	0,950 <sup>a</sup>	0,02	5
	PT/Peso Corporal, %	207,1 ± 55,0	194,9 ± 64,0	12,2	[-31.2 a 56.1]	0,575 <sup>a</sup>	0,20	8
5	PT, Nm	168,4 ± 60,7	167,4 ± 65,0	1,0	[-45.7 a 47.7]	0,966 <sup>a</sup>	0,02	5
	PT/Peso Corporal, %	207,2 ± 59,6	194,6 ± 65,6	12,7	[-33.8 a 59.1]	0,581 <sup>a</sup>	0,20	8
	PT Máximo, Nm	189,2 ± 71,6	179,9 ± 68,1	9,4	[-43.2 a 61.8]	0,717 <sup>a</sup>	0,13	6
	PT Máximo/Peso Corporal, %	232,2 ± 66,3	210,5 ± 71,7	21,7	[-29.5 a 72.9]	0,393 <sup>a</sup>	0,31	13

**Legenda:** Os valores foram expressos em média ± desvio-padrão (DP) e frequências (%). 1, 2, 3, 4 e 5 representam o número de contrações. *Estatística:* <sup>a</sup> Teste t não pareado; <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney. Para o *effect size* foi considerado Cohen [d]. \*p ≤ 0.05. *Abreviações:* PT, pico de torque; Nm, newton-metro.

**Tabela 4.** Força muscular isocinética de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).

Parâmetros	ICFEr (13)	ICFEp (18)	DM	IC 95%	p	effect size	power (%)
	Média ± DP	Média ± DP					
PT, Nm	100,1 ± 44,7	105,8 ± 41,7	-5,7	[-38.3 a 26.9]	0,721 <sup>a</sup>	0,13	6
PT/Peso corporal, %	123,0 ± 38,5	123,6 ± 44,4	-0,5	[-31.1 a 30.1]	0,972 <sup>a</sup>	0,01	5
Trabalho Total da repetição Máxima, J	115,1 ± 48,9	119,2 ± 45,4	-4,2	[-39.8 a 31.4]	0,811 <sup>a</sup>	0,09	6
Trabalho/Peso corporal, %	141,3 ± 39,3	139,2 ± 47,4	2,1	[-29.8 a 34.1]	0,892 <sup>a</sup>	0,05	5
Trabalho Total, J	1737,2 ± 741,8	1863,1 ± 686,1	-125,9	[-665.2 a 431.4]	0,635 <sup>a</sup>	0,18	8
Fadiga, %	42,9 ± 7,3	34,5 ± 13,6	8,3	[0.6 a 16.1]	0,037 <sup>*a</sup>	0,77	53
Potência, W	142,3 ± 69,9	155,0 ± 61,4	-12,7	[-62.7 a 37.2]	0,603 <sup>a</sup>	0,19	8

**Legenda:** Os valores foram expressos em média ± desvio-padrão (DP) e frequências (%). *Estatística:* <sup>a</sup> Teste t não pareado; <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney. Para o *effect size* foi considerado Cohen [d]. \*p ≤ 0.05. *Abreviações:* PT, pico de torque; Nm, newton-metro; J, Joules; W, Watts.

A Tabela 5. refere-se aos valores da avaliação da arquitetura muscular por meio da ultrassonografia muscular, considerando as variáveis de espessura muscular (cm) e eointensidade (0-255). A espessura muscular de ambos os grupos foi semelhante, tanto para o músculo reto femoral,  $1,7 \pm 0,5$  no grupo ICFEr e de  $1,9 \pm 0,5$  no grupo ICFEp ( $p=0,255$ ),

quanto para o músculo vasto lateral,  $1,8 \pm 0,5$  no grupo ICFEr e de  $2,0 \pm 0,3$  no grupo ICFEp ( $p=0,146$ ). Quanto à análise da eointensidade, observamos um padrão ligeiramente pior do grupo preservado na análise do músculo reto femoral,  $13,9 \pm 5,9$  no grupo ICFEr e de  $20,3 \pm 12,2$  no grupo ICFEp ( $p=0,075$ ), o que não ocorreu no músculo vasto lateral,  $15,5 \pm 11,3$  no grupo ICFEr e de  $18,1 \pm 11,5$  no grupo ICFEp ( $p=0,494$ ).

**Tabela 5.** Arquitetura muscular de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).

Arquitetura Muscular	ICFEr (12)	ICFEp (17)	DM	IC 95%	p	effect size	power (%)
<b>Espessura Muscular, cm</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>					
Reto Femoral (RF)	$1,7 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,5$	-0,2	[-0,6 a 0,2]	0,255	0,41	18
	<b>ICFEr (12)</b>	<b>ICFEp (15)</b>					
Quadríceps Femoral (QD)	$3,2 \pm 0,9$	$3,5 \pm 0,7$	-0,3	[-0,9 a 0,4]	0,454	0,33	13
	<b>ICFEr (12)</b>	<b>ICFEp (14)</b>					
Vasto Lateral (VL)	$1,8 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,3$	-0,3	[-0,6 a 0,1]	0,146	0,61	32
<b>Ecointensidade, 0-255 pixels</b>	<b>ICFEr (12)</b>	<b>ICFEp (17)</b>					
RF	$13,9 \pm 5,9$	$20,3 \pm 12,2$	-6,3	[-13,4 a 0,7]	0,075	0,66	40
	<b>ICFEr (12)</b>	<b>ICFEp (14)</b>					
VL	$15,5 \pm 11,3$	$18,1 \pm 11,5$	-2,6	[-11,9 a 6,6]	<u>0,494</u>	0,23	9

**Legenda:** Os valores foram expressos em média ± desvio-padrão (DP) e frequências (%). A escala da eointensidade varia de 0 (preto) a 255 (branco). *Estadística:* <sup>a</sup> Teste t não pareado; <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney. Para o *effect size* foi considerado Cohen [d]. \* $p \leq 0,05$ .

Quanto às variáveis de extração muscular de oxigênio, em relação ao TSI, verificamos que não houve diferença entre os grupos durante e após as contrações, exceto para a recuperação após a primeira contração, quando o TSI esteve ligeiramente mais alto no grupo ICFEp ( $67,5 \pm 11,2$  vs.  $60,9 \pm 8,1$ ;  $p=0,062$ ) (Tabela 6). Em relação a  $O_2Hb$  ( $\mu M$ ) não foram identificadas diferenças entre os grupos ( $p > 0,05$ ) (Tabela 7). Em relação a HHb ( $\mu M$ ), não foram encontradas diferenças importantes entre os grupos, exceto durante a recuperação após a primeira contração, quando a concentração de HHb esteve ligeiramente mais baixa no grupo ICFEp ( $5,1 \pm 4,5$  vs.  $2,1 \pm 3,1$ ;  $p=0,059$ ) (Tabela 8).

**Tabela 6.** Índice de saturação tecidual (TSI, %) durante o teste de força muscular isométrica considerando o valor em repouso (basal), no exercício (Exer) e recuperação (Rec) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).

TSI		ICFEr (13)	ICFEp (16)	DM	IC 95%	p	effect size	power (%)
		Média ± DP	Média ± DP					
1	Basal	65,8 ± 4,5	68,8 ± 9,3	-2,98	[-8,4 a 2,5]	0,351 <sup>b</sup>	0,41	18
	Exer	57,1 ± 9,1	62,9 ± 11,8	-5,8	[-13,7 a 2,1]	0,146 <sup>a</sup>	0,55	30
	Rec	60,9 ± 8,1	67,5 ± 11,2	-6,6	[-14,0 a 0,8]	0,062 <sup>b</sup>	0,68	40
2	Exer	53,6 ± 12,5	58,1 ± 14,9	-4,6	[-15,0 a 5,9]	0,379 <sup>a</sup>	0,33	14
	Rec	61,3 ± 8,2	66,1 ± 12,7	-4,8	[-12,8 a 3,2]	0,226 <sup>a</sup>	0,45	22
3	Exer	53,7 ± 12,2	58,2 ± 14,5	-4,5	[-14,7 a 5,7]	0,373 <sup>a</sup>	0,34	14
	Rec	62,0 ± 8,8	66,4 ± 12,5	-4,4	[-12,5 a 3,7]	0,277 <sup>a</sup>	0,41	18
4	Exer	52,4 ± 11,5	56,9 ± 15,0	-4,5	[-14,6 a 5,6]	0,366 <sup>a</sup>	0,34	14
	Rec	62,8 ± 7,7	65,4 ± 12,0	-2,6	[-10,2 a 5,0]	0,491 <sup>a</sup>	0,26	10
5	Exer	53,6 ± 11,2	56,3 ± 14,2	-2,8	[-12,4 a 6,9]	0,690 <sup>b</sup>	0,22	8
	Rec	60,8 ± 9,9	61,6 ± 13,4	-0,8	[-9,7 a 8,1]	0,854 <sup>a</sup>	0,07	5

**Legenda:** Os valores foram expressos em média ± desvio-padrão (DP) e frequências (%). 1, 2, 3, 4 e 5 representam o número de contrações. *Estatística:* <sup>a</sup> Teste t não pareado; <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney. Para o *effect size* foi considerado Cohen [d]. \*p ≤ 0.05. *Abreviações:* TSI, do inglês, *Tissue Saturation Index*; Basal, média dos últimos 30s da fase de repouso; Exer, exercício - menor valor durante o exercício de 5s; Rec, recuperação - maior valor durante o intervalo de 30s entre as contrações.

**Tabela 7.** Mioglobina ligada ao oxigênio (O<sub>2</sub>Hb, μM) durante o teste de força muscular isométrica considerando o valor em repouso (basal), no exercício (Exer) e recuperação (Rec) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).

O <sub>2</sub> Hb		ICFEr (13)	ICFEp (16)	DM	IC 95%	p	effect size	power (%)
		Média ± DP	Média ± DP					
1	Basal	0,6 ± 1,2	0,9 ± 1,3	-0,3	[-1,3 a 0,6]	0,493 <sup>a</sup>	0,24	10
	Exer	-6,0 ± 3,9	-5,2 ± 3,3	-0,9	[-3,7 a 1,9]	0,519 <sup>a</sup>	0,22	9
	Rec	-0,4 ± 3,8	1,3 ± 4,6	-1,7	[-4,9 a 1,5]	0,291 <sup>a</sup>	0,40	18
2	Exer	-6,9 ± 5,7	-6,3 ± 5,1	-0,6	[-4,8 a 3,6]	0,856 <sup>b</sup>	0,106	6
	Rec	1,0 ± 4,0	1,8 ± 4,8	-0,7	[-0,7 a 1,6]	0,654 <sup>a</sup>	0,167	7
3	Exer	-6,9 ± 5,3	-6,2 ± 5,1	-0,7	[-4,8 a 3,3]	0,755 <sup>b</sup>	0,140	6
	Rec	1,4 ± 3,7	1,9 ± 5,4	-0,5	[-4,0 a 3,0]	0,763 <sup>a</sup>	0,112	6
4	Exer	-7,0 ± 5,3	-6,2 ± 5,3	-0,7	[-4,8 a 3,4]	0,714 <sup>b</sup>	0,135	6
	Rec	2,3 ± 3,8	2,1 ± 5,5	0,2	[-3,3 a 3,8]	0,889 <sup>a</sup>	0,051	5
5	Exer	-6,5 ± 4,3	-6,0 ± 5,0	-0,5	[-4,1 a 3,1]	0,682 <sup>b</sup>	0,106	6
	Rec	0,7 ± 5,1	-0,7 ± 5,5	1,4	[-2,7 a 5,5]	0,487 <sup>a</sup>	0,262	10

**Legenda:** Os valores foram expressos em média ± desvio-padrão (DP) e frequências (%). 1, 2, 3, 4 e 5 representam o número de contrações. *Estatística:* <sup>a</sup> Teste t não pareado; <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney. Para o *effect size* foi considerado Cohen [d]. \*p ≤ 0.05. *Abreviações:* O<sub>2</sub>Hb, oxihemoglobina; μM, micrómetro; Basal, média dos últimos 30s da fase de repouso; Exer, exercício - menor valor durante o exercício de 5s; Rec, recuperação - maior valor durante o intervalo de 30s entre as contrações.

**Tabela 8.** Mioglobina ligada ao dióxido de oxigênio (HHb,  $\mu\text{M}$ ) durante o teste de força muscular isométrica considerando o valor em repouso (basal), no exercício (Exer) e recuperação (Rec) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).

Isométrico / HHb		ICFEr (13)	ICFEp (16)	DM	IC 95%	p	effect size	power (%)
		Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP					
1	Basal	0,0 $\pm$ 0,8	0,2 $\pm$ 0,7	-0,2	[-0,8 a 0,3]	0,394 <sup>a</sup>	0,27	11
	Exer	5,2 $\pm$ 5,3	3,2 $\pm$ 3,2	2,0	[-1,5 a 5,5]	0,244 <sup>a</sup>	0,46	22
	Rec	5,1 $\pm$ 4,5	2,1 $\pm$ 3,1	2,9	[-0,1 a 6,0]	0,059 <sup>a</sup>	0,78	52
2	Exer	8,9 $\pm$ 6,2	7,2 $\pm$ 5,2	1,6	[-2,8 a 6,1]	0,461 <sup>a</sup>	0,283	11
	Rec	5,9 $\pm$ 4,6	4,4 $\pm$ 5,6	1,5	[-2,4 a 5,4]	0,374 <sup>b</sup>	0,289	11
3	Exer	9,2 $\pm$ 6,3	8,0 $\pm$ 5,6	1,2	[-3,4 a 5,8]	0,604 <sup>a</sup>	0,197	80
	Rec	5,8 $\pm$ 4,7	4,3 $\pm$ 5,2	1,5	[-2,3 a 5,3]	0,329 <sup>a</sup>	0,300	12
4	Exer	9,7 $\pm$ 6,5	9,1 $\pm$ 6,6	0,7	[-4,4 a 5,7]	0,788 <sup>a</sup>	0,102	6
	Rec	5,5 $\pm$ 4,0	5,2 $\pm$ 6,1	0,3	[-3,5 a 4,2]	0,449 <sup>b</sup>	0,064	5
5	Exer	9,8 $\pm$ 6,3	9,5 $\pm$ 6,6	0,3	[-4,6 a 5,3]	0,771 <sup>b</sup>	0,051	5
	Rec	6,8 $\pm$ 5,9	7,7 $\pm$ 7,0	-0,9	[-5,8 a 4,0]	0,709 <sup>a</sup>	0,139	6

**Legenda:** Os valores foram expressos em média  $\pm$  desvio-padrão (DP) e frequências (%). 1, 2, 3, 4 e 5 representam o número de contrações. *Estatística:* <sup>a</sup> Teste t não pareado; <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney. Para o *effect size* foi considerado Cohen [d]. \* $p \leq 0.05$ . *Abreviações:* HHb, desoxihemoglobina;  $\mu\text{M}$ , micrómetro; Basal, média dos últimos 30s da fase de repouso; Exer, exercício - maior valor durante o exercício de 5s; Rec, recuperação - menor valor durante o intervalo de 30s entre as contrações.

A Tabela 9., apresenta os valores médios de TSI, O<sub>2</sub>Hb e HHb durante o teste de força muscular isocinética. O comportamento das variáveis TSI, O<sub>2</sub>Hb e HHb ( $\mu\text{M}$ ) foram semelhantes entre os grupos. Quanto a HHb ( $\mu\text{M}$ ), verificamos uma pequena diferença entre os valores médios iniciais,  $0,3 \pm 0,5$  para o grupo ICFEr e  $-0,2 \pm 0,7$  para o grupo ICFEp ( $p = 0,049$ ).

**Tabela 9.** Índice de saturação tecidual (TSI, %), mioglobina ligada ao oxigênio (O<sub>2</sub>Hb, μM) e mioglobina ligada ao dióxido de oxigênio (HHb, μM) durante o teste de força muscular isocinética considerando o valor em repouso (basal), no exercício (Exer) e recuperação (Rec) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).

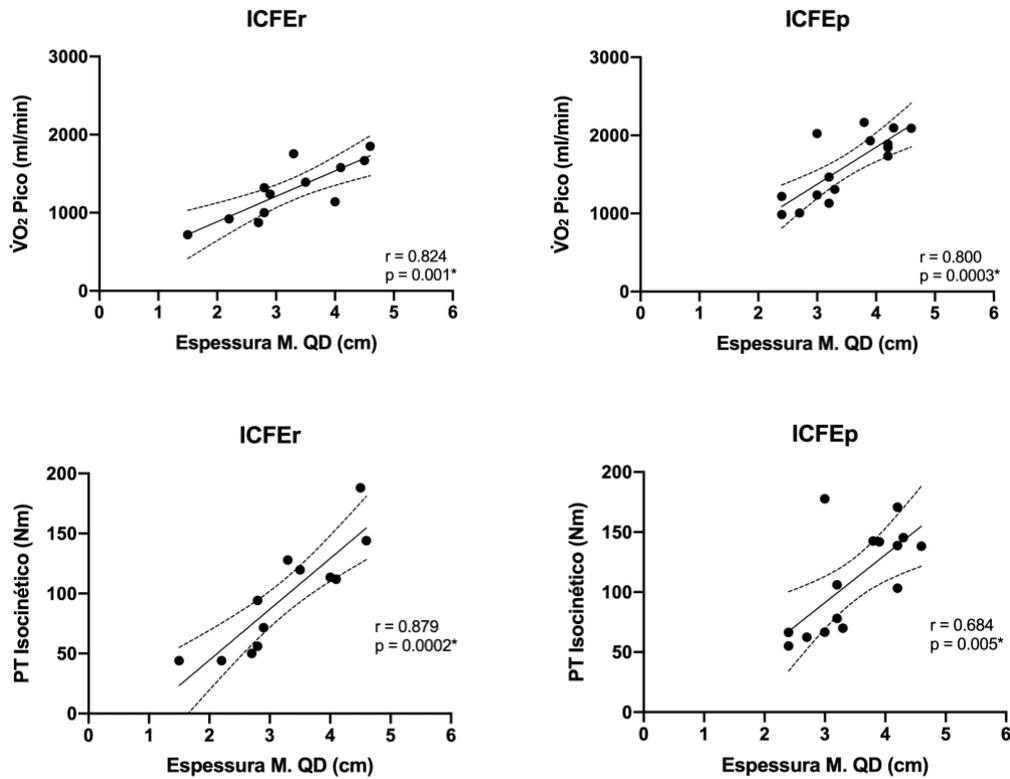
Isocinético	ICFEr (13)	ICFEp (16)	DM	IC 95%	p	effect size	power (%)	
	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>						
<b>TSI, %</b>	Basal	72,2 ± 3,9	73,6 ± 5,7	-2,3	[-6,4 a 1,8]	0,423 <sup>b</sup>	0,29	11
	Exer	46,7 ± 13,5	49,7 ± 15,3	-2,9	[-13,9 a 8,0]	0,398 <sup>b</sup>	0,21	8
	Rec	66,8 ± 12,9	65,6 ± 14,1	0,3	[-10,0 a 10,6]	0,957 <sup>a</sup>	0,09	6
	<b>ICFEr (13)</b>	<b>ICFEp (15)</b>						
<b>O<sub>2</sub>Hb, μM</b>	Basal	0,4 ± 0,8	0,8 ± 2,3	-0,4	[-1,7 a 0,9]	0,771 <sup>b</sup>	0,23	9
	Exer	-20,8 ± 11,7	-17,6 ± 11,1	-3,2	[-12,0 a 5,6]	0,460 <sup>a</sup>	0,28	12
	Rec	-0,8 ± 7,0	-2,4 ± 6,3	1,6	[-3,5 a 6,8]	0,525 <sup>a</sup>	0,24	10
<b>HHb, μM</b>	Basal	0,3 ± 0,5	-0,2 ± 0,7	0,5	[0,0 a 1,0]	0,049 <sup>*b</sup>	0,82	54
	Exer	11,7 ± 9,0	10,4 ± 8,3	1,2	[-5,4 a 7,9]	0,710 <sup>a</sup>	0,15	7
	Rec	5,4 ± 7,2	6,1 ± 7,2	-0,7	[-6,3 a 4,8]	0,789 <sup>a</sup>	0,10	6

**Legenda:** Os valores foram expressos em média ± desvio-padrão (DP) e frequências (%). 1, 2, 3, 4 e 5 representam o número de contrações. *Estatística:* <sup>a</sup> Teste t não pareado; <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney. Para o *effect size* foi considerado Cohen [d]. \*p ≤ 0,05. *Abreviações:* TSI, saturação tecidual; O<sub>2</sub>Hb, oxihemoglobina; HHb, desoxihemoglobina; μM, micrómetro; Basal, média dos últimos 30s da fase de repouso; Exer, exercício - menor valor durante o exercício de 5s para TSI e O<sub>2</sub>Hb e maior valor para HHb; Rec, recuperação - maior valor após o esforço para TSI e O<sub>2</sub>Hb e menor valor para HHb.

De acordo com a Figura 10, houve forte correlação positiva entre espessura do M. QD e  $\dot{V}O_{2\text{ Pico}}$  em ambos os fenótipos ( $p < 0,05$ ;  $r > 0,8$ ). E ainda, demonstrou forte correlação positiva entre espessura do M. QD e PT isocinético no grupo ICFEr ( $p = 0,0002$ ;  $r = 0,879$ ) e moderada no grupo ICFEp ( $p = 0,005$ ;  $r = 0,684$ ).

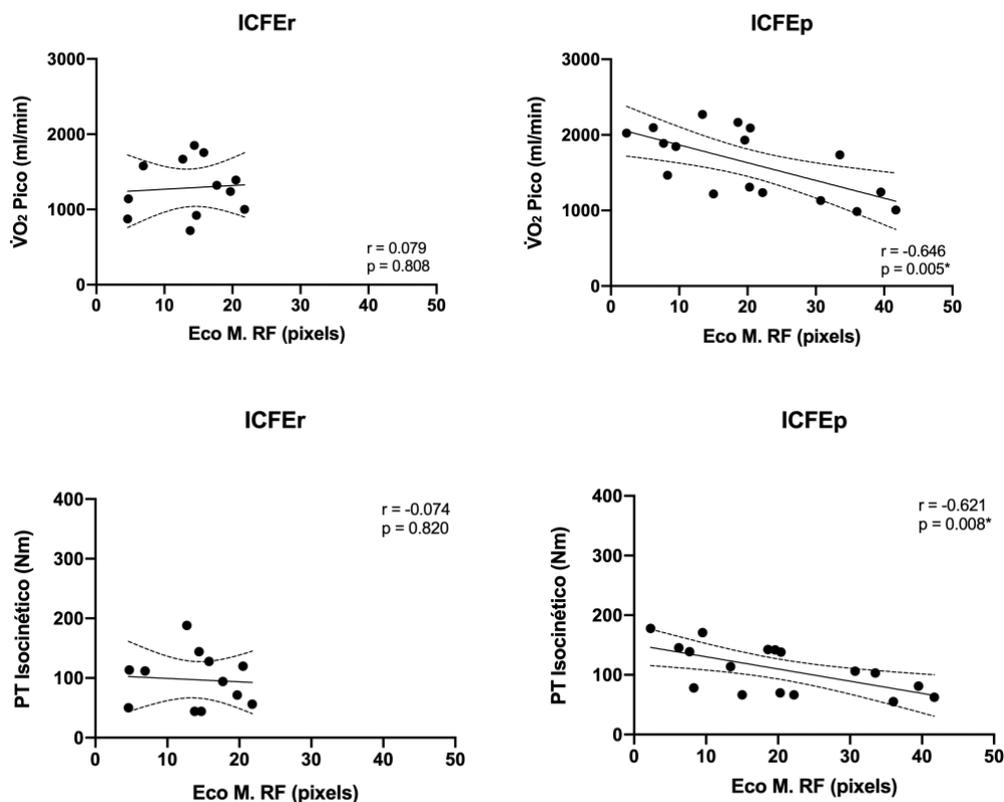
Na Figura 11, houve correlação entre a ecointensidade do M. RF e  $\dot{V}O_{2\text{ Pico}}$ , pois no grupo ICFEr não houve associação ( $p > 0,05$ ), mas ocorreu no grupo ICFEp ( $p < 0,05$ ). De forma semelhante, é possível observar que não houve associação da ecointensidade do M. RF com PT isocinético no grupo ICFEr ( $p > 0,05$ ), porém essa associação existiu de forma moderada no grupo ICFEp ( $p < 0,05$ ).

**Figura 10.** Associações entre a espessura muscular do quadríceps femoral (QD) e consumo pico de oxigênio ( $\dot{V}O_2$  Pico, ml/min) e pico de torque isocinético (PT, Nm) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).



**Legenda:** \*Considerado diferença estatisticamente significativa quando houve valor de  $p < 0.05$ .

**Figura 11.** Associações entre a ecointensidade do músculo reto femoral (Eco M. RF) e consumo de oxigênio pico ( $\dot{V}O_2$  Pico, ml/min) e pico de torque isocinético (PT, Nm) de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp).



**Legenda:** \*Considerado diferença estatisticamente significativa quando houve valor de  $p < 0.05$ .

## 8. DISCUSSÃO

### 8.1. Principais achados

O estudo teve como hipótese a presença de um maior comprometimento da arquitetura muscular e da extração muscular de oxigênio em pacientes com ICFEp em comparação àqueles com ICFEr. Em relação à arquitetura muscular, os grupos foram semelhantes quanto à espessura muscular, mas a ecointensidade foi ligeiramente pior no grupo ICFEp. No entanto, apesar de apresentarem desempenho muscular semelhantes, o grupo ICFEp apresentou menor fadiga e menor concentração de desoxihemoglobina durante protocolo de avaliação de força muscular isométrica. Dentre as variáveis de arquitetura muscular, a espessura muscular apresentou forte associação positiva com o consumo de oxigênio pico e com a força muscular

isocinética, enquanto a ecointensidade apresentou forte associação negativa, apenas no grupo com ICFEp.

## 8.2. Arquitetura muscular

Nossos achados não evidenciaram diferenças significativas entre os grupos em espessura muscular e ecointensidade. Contudo, houve uma tendência de maior valor de ecointensidade no grupo ICFEp, sugerindo que este grupo apresentou uma pior qualidade muscular em comparação ao grupo ICFEr.

Muitos pacientes com IC crônica apresentam uma caquexia gerando prejuízos funcionais devido menor produção de força absoluta, pois estão diretamente relacionados à perda de massa muscular<sup>15</sup>. Essa perda, contribui diretamente para a intolerância ao exercício e prejudica as atividades diárias na IC, além de ser um importante preditor de qualidade de vida e mortalidade<sup>86</sup>. Estudo prévio com pacientes com ICFEr, predominantemente do sexo masculino, com redução mais grave da FEVE, descreveu perda muscular em torno de 20% em comparação com controles saudáveis<sup>132</sup>. Como consequência, esses pacientes parecerem apresentar redução da capacidade de exercício reduzida ( $\dot{V}O_2$  Pico) e maior gravidade da doença<sup>86,133</sup>.

Em um estudo com pacientes com ICFEp, a massa total da perna não foi diferente em comparação a controles saudáveis, mas o percentual de massa magra total e a massa magra da perna foi significativamente reduzida em aproximadamente 10% dos casos<sup>134</sup>. A presença de gordura ou retenção de líquidos pode compensar a perda de massa muscular<sup>15</sup>, confirmando que a ICFEp inclui muitos pacientes com um fenótipo obeso<sup>135</sup>. Em pacientes com ICFEp, o conteúdo de gordura intramuscular foi 30% maior em comparação a controles saudáveis<sup>136,137</sup>. Adicionalmente, um estudo conduzido modelo animal de ICFEp, evidenciou remodelação substancial do diafragma, gerando hipotrofia e mudança para fibras oxidativas do tipo I<sup>137,138</sup>.

Desta forma, apesar da atrofia muscular influenciar negativamente tanto a ICFEr quanto a ICFEp, a ICFEr parece apresentar um fenótipo mais grave, enquanto a ICFEp é mais afetada pela infiltração de gordura<sup>15</sup>. Entretanto, em nosso estudo, a composição corporal foi semelhante, diferentemente dos relatos na literatura citados anteriormente, possivelmente devido a uma faixa etária mais jovem do que aquela descrita na literatura. Minotti e colaboradores<sup>89</sup> concluíram que a área transversal máxima dos extensores do joelho, ou seja, medida que reflete no tamanho do músculo, é menor nos pacientes com IC em relação ao grupo controle, sendo responsável pela redução da força muscular isométrica e isocinética, refletindo

em atrofia muscular esquelética. Contudo, afirmaram também, que o menor tamanho do músculo não explica o declínio da resistência muscular e que provavelmente isso ocorre devido às alterações qualitativas do músculo esquelético. Dessa forma, parece ser claro a associação entre a qualidade muscular e a força muscular isométrica da extensão de joelho<sup>51,52</sup>.

A literatura científica aponta para uma associação entre o aumento da ecointensidade a maior presença de tecido conjuntivo e gordura no tecido muscular<sup>41,52,53</sup>. Pacientes com ICFEp apresentam alterações na distribuição da fibra muscular do tipo I (redução das fibras musculares oxidativas) e diminuição dos capilares por fibra, contribuindo para a intolerância ao exercício<sup>55</sup>. O estudo de Nakano e colaboradores em 2019<sup>139</sup>, comparou pacientes com IC e grupo controle, evidenciando menor espessura de quadríceps femoral e maior valor de ecointensidade em pacientes com IC. Eles observaram que a ecointensidade e espessura do quadríceps não foram diferentes quando compararam ICFEr e ICFEp. Porém, consideraram como ecointensidade e espessura do quadríceps a soma das quatro porções do quadríceps femoral. Entretanto, em nosso estudo, a ecointensidade foi avaliada apenas no músculo reto femoral, enquanto para a espessura do quadríceps femoral foi considerada a soma da espessura do reto femoral e do vasto intermédio<sup>32</sup>. A adaptação da arquitetura muscular está diretamente relacionada à massa e força do músculo esquelético. Porém, Molina et al.<sup>27</sup> apontaram que a disfunção mitocondrial também influencia no metabolismo aeróbio do músculo esquelético em pacientes com ICFEp.

### **8.3. Desempenho muscular e extração muscular de oxigênio**

Em nosso estudo preliminar, ao comparar a função microvascular durante manobra de força muscular de pacientes com ICFEr e ICFEp, observamos menor fadiga e menor concentração de desoxihemoglobina no grupo ICFEp após a primeira contração isométrica, embora a força muscular tenha sido semelhante. O maior acúmulo de HHb poderia estar relacionado a maior produção da fadiga, entretanto esse achado não foi evidenciado em nosso estudo.

Niemeijer e col., 2018<sup>81</sup>, afirmaram que em pacientes com ICFEr, com comprometimento moderado, a área de secção transversa de fibra muscular esquelética foi semelhante aos indivíduos saudáveis, além de maior porção de fibras tipo II. Entretanto, os índices capilares relacionados às dimensões das fibras são maiores nas fibras do tipo I, atribuíveis principalmente aos pacientes com IC menos avançada como resultado de uma possível adaptação compensatória a redução do fluxo sanguíneo muscular esquelético. A partir

de medições da oxigenação do músculo esquelético, os autores concluíram que uma maior rede de capilares pode aumentar a capacidade de difusão de  $O_2$ , que por sua vez pode facilitar a extração de  $O_2$  e a cinética do  $\dot{V}O_2$ .

Outro possível mecanismo envolvido é a maior ingestão de diuréticos em ICFEr do que em ICFEp. O tratamento a longo prazo com diuréticos pode reduzir a pós-carga por promover vasodilatação sistêmica, podendo impactar na qualidade muscular. Limberg e cols<sup>140</sup> demonstraram que indivíduos com insuficiência cardíaca apresentaram simpatólise funcional preservada e maior fluxo sanguíneo durante o exercício dinâmico de antebraço<sup>140</sup>. Esse mecanismo pode constituir um mecanismo protetor que embora o efeito deletério do aumento do impulso vasoconstritor simpático para o músculo ativo, a fim de otimizar a distribuição do fluxo sanguíneo intramuscular<sup>141</sup>.

#### **8.4. Associações**

Evidenciamos, em nosso estudo, que espessura do quadríceps femoral esteve fortemente associada ao  $\dot{V}O_2$  Pico de forma semelhante em ambos os grupos. Enquanto a espessura do quadríceps femoral esteve fortemente associada ao PT isocinético no grupo ICFEr e moderadamente no grupo ICFEp. E a ecointensidade do reto femoral esteve associada ao PT isocinético e ao  $\dot{V}O_2$  Pico apenas no grupo ICFEp.

De acordo com Nakano e seus colaboradores em 2019<sup>139</sup> compararam IC e grupo controle. Eles observaram correlação entre ecointensidade do quadríceps e  $\dot{V}O_2$  Pico nos pacientes com IC ( $r=-0.38$  e  $p=0.006$ ). Além disso, observaram também correlação do  $\dot{V}O_2$  Pico e espessura do quadríceps ( $r=0,29$  e  $p=0.038$ ). Além disso, afirmaram que a ecointensidade do quadríceps femoral teve relação com idade, *NYHA* e  $\dot{V}O_2$  Pico, mas não teve com IMC. Assim, o  $\dot{V}O_2$  Pico e o IMC foram identificadas como determinantes independentes da condição de ecointensidade. Não encontramos na literatura outros estudos que tenham feito associações semelhantes ao nosso estudo e comparando ambos os fenótipos.

#### **8.5. Implicações clínicas**

Trata-se de um estudo preliminar que avaliou a força muscular e a função microvascular na ICFEp versus ICFEr frente à avaliação de força muscular esquelética isométrica e isocinética, pois sabemos que a intolerância ao exercício está diretamente relacionada às alterações estruturais e funcionais na via de transporte de oxigênio<sup>81,142</sup>.

A partir deste estudo, os pesquisadores podem detectar variações nos aspectos musculares entre os fenótipos estudados. Acreditamos que, apesar das discretas alterações que ocorreram e considerando que este é o primeiro estudo avaliando a arquitetura muscular e a extração muscular de oxigênio durante a avaliação de força muscular em pacientes com ICFEp e ICFEr, as alterações quanto à ecointensidade e concentração de HHb durante a fase de recuperação, pode fornecer informações relevantes quanto aos mecanismos de limitação ao exercício, auxiliando na melhor definição de estratégias de tratamento, de forma mais assertiva e individualizada.

### **8.6. Limitações**

O pequeno tamanho da amostra para diversas das variáveis analisadas, limitou a validade externa, portanto os resultados deste estudo preliminar foram interpretados com cautela. Ainda assim, o tamanho da amostra analisado foi suficiente para encontrar diferenças importantes nas variáveis de fadiga e concentração de desoxihemoglobina, bem como para avaliar as correlações entre a arquitetura muscular e marcadores importantes da capacidade cardiorrespiratória e da força muscular. Para contemplar o n amostral calculado, estimamos a análise inicial de 20 pacientes por grupo. Esse estudo foi iniciado no Brasil e daria sequência em outro País, mas não foi possível devido a pandemia no ano seguinte. Por isso, foram apresentados os dados coletados apenas no Brasil.

Além disso, as informações relativas ao Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP) não estavam disponíveis em todos os pacientes, assim, o diagnóstico clínico, realizado pela equipe médica, se baseou em outros critérios clínicos válidos, incluindo a presença de sinais e sintomas clínicos e ecocardiografia. Por fim, os aspectos relativos aos hábitos nutricionais, não foram controlados, mas tão somente as características da dieta, nos dias de avaliação do protocolo.

## **9. CONCLUSÃO**

Apesar da análise de arquitetura muscular demonstrar semelhanças entre os fenótipos, quanto à espessura muscular, a ecointensidade foi ligeiramente pior no grupo ICFEp. Em contrapartida, apesar de semelhantes quanto ao desempenho muscular, o grupo ICFEp apresentou menor fadiga e menor concentração de desoxihemoglobina na fase de recuperação durante a avaliação de força muscular isométrica, contrário à hipótese do estudo.

Quanto às correlações, a espessura do quadríceps femoral apresentou forte associação positiva ao pico de torque isocinético no grupo ICFEr e moderada no grupo ICFEp. Enquanto

a espessura do quadríceps femoral esteve fortemente e positivamente associada ao consumo de oxigênio pico em ambos os grupos. A ecointensidade do reto femoral foi moderadamente e negativamente associada ao pico de torque isocinético e consumo de oxigênio pico apenas no grupo ICFEp.

Finalmente, pesquisas futuras são recomendadas, abordando os mecanismos fisiopatológicos que envolvem ambos os fenótipos.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8): 891-975.
2. Bocchi EA, e colaboradores. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 supl.1): 1-71.
3. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology* 2012: 365-371.
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012;98 (1 supl.1): 1-33.
5. Cortez AA, e colaboradores. Diretriz de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. *Arq Bras Cardiol* 2006;86: 74-82.
6. Coats AJS, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994;72(2 Suppl): S36-S39.
7. Dunlay SM, Roger VL e Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(10):591-602.
8. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2016;375: 1868-77.

9. Dhingra A *et al.* Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11: 354-65.
10. Owan T.E., *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355: 251–259.
11. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 1945-54.
12. Heidenreich, P. A. *et al.* Forecasting the impact of heart failure in the United States. *Circ Heart Fail.* 2013; 6: 606-619.
13. Schaufelberger, M., Eriksson, B.O., Grimby, G., Held, P. & Swedberg, K. Skeletal muscle fiber composition and capillarization in patients with chronic heart failure: relation to exercise capacity and central hemodynamics. *J Card Fail.* 1995; 1, 267-272.
14. Kan Van, GA. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2009;13(5).
15. Adams, V., Linke, A. & Winzer, E. Skeletal muscle alterations in HFrEF vs. HFpEF. *Curr Heart Fail Rep.* 2017; 14: 489-497.
16. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L, Wachter R, Elsner S, Sliziuk V, Schefold JC, Sandek A, Doehner W, Cleland JG, Lainscak M, Anker SD, Haehling SV. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Inter J Cardiology* 2016; 222: 41-46.
17. Hughes VA, Frontera WR, Roubenhoff R, et al., Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):473-481.
18. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302: H1050-63.
19. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John M. Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of Exercise Intolerance in Elderly Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(3):265–74.

- 20.** Dhakal BP *et al.* Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: The role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail* 2015;8: 286-94.
- 21.** Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993;87: 470-5.
- 22.** Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, *et al.* Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(11):845-54.
- 23.** Mangner N *et al.* Skeletal muscle alterations in chronic heart failure: Differential effects on quadriceps and diaphragm. *JCSM* 2015;6: 381-90.
- 24.** Drexler H, Riede U, Münz T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1751-9.
- 25.** Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989;79:324 -9.
- 26.** Mancini DM, Walter G, Reichel N, *et al.* Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;85:1364 -73.
- 27.** Massie BM, Conway M, Yonge R, *et al.* Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 1987;76(5):1009 -19.
- 28.** Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigl C, Hilbrich L, Adams V, Riede U e Schuler G. Effects of Endurance Training on Mitochondrial Ultrastructure and Fiber Type Distribution in Skeletal Muscle of Patients With Stable Chronic Heart Failure. *JACC* Vol. 29, No. 5. April 1997:1067-73.
- 29.** Bowen TS, Rolim NPL, Fischer T, Bækkerud FH, Medeiros A, Werner S, Brønstad E, Rognmo O, Mangner N, Linke A, Schuler G, Silva GJJ, Wisløff U e Adams V, on behalf of the Optimex Study Group. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle. *European Journal of Heart Failure* 2015; 17:263-272.

- 30.** O'Connor CM *et al.* Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction the HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 63-71.
- 31.** Blazeovich AJ, Gill ND, Zhou S. Intra- and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo. *J Anat* 2006;209: 289-310.
- 32.** Arts IMP, Phillens S, Schelhaas HJ, Overeem S, Zwarts MJ. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve* 2010;41:32–41.
- 33.** Boyes NG, Eckstein J, Pylypchuk S, Marciniuk DD, Butcher SJ, Lahti DS, Dewa DMK, Haykowsky MJ, Wells CR, Tomczak CR. Effects of Heavy-Intensity Priming Exercise on Pulmonary Oxygen Uptake Kinetics and Muscle Oxygenation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2019;316(3): 199-209.
- 34.** Poole DC, Richardson RS, Haykowsky MJ, Hirai DM, Musch TI. Exercise Limitations in Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction. *J Appl Physiol (1985)* 2018;124(1): 208-224.
- 35.** Molina AJA, Bharadwaj MS, Horn CV, Nicklas BJ, Lyles MF, Eggebeen J, Haykowsky MJ, Brubaker PH, Kitzman DW. Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *JACC: Heart Failure* 2016.
- 36.** Jones S, Chiesa ST, Chaturvedi N, Hughes AD. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. *Artery Research* 2016;16: 25-33.
- 37.** Barroco AC, Sperandio PA, Reis M, Almeida DR, Neder JA. A practical approach to assess leg muscle oxygenation during ramp-incremental cycle ergometry in heart failure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2017;50(12): e6327.
- 38.** Smallwood CD, Walsh BK. Noninvasive Monitoring of Oxygen and Ventilation. *Respir Care* 2017 25;62(6): 751-64.
- 39.** Xie B, Yan X, Cai X, Li J. Effects of High-Intensity Interval Training on Aerobic Capacity in Cardiac Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2017.

- 40.** Meka N, Katragadda S, Cherian B, Arora RR. Review: Endurance exercise and resistance training in cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2(2): 115-21.
- 41.** Polito MD, Farinatti PTV. Respostas de frequência cardíaca, pressão arterial e duplo-produto ao exercício contra-resistência: uma revisão da literatura. *Rev Port Ciências do Desporto*. 2003;3(1): 79-91.
- 42.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239.
- 43.** Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM e Roger VL. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000-2010. *JAMA Intern Med* 2015; 175(6):996–1004.
- 44.** Cipriano G, Maria L, Neves T, França G, Cipriano B, Chiappa GR, et al. Cardiovascular Disease Prevention and Implications for Worksite Health Promotion Programs in Brazil. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56(5): 493-500.
- 45.** Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. Os custos das doenças cardíacas no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1): 29-36.
- 46.** Albuquerque DC, Neto JVN, Bacal F, Rohde FE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, Almeida DR, Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2015;104(6): 433-442.
- 47.** Ciapponi A, Alcaraz A, Caldero M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, Bardach A. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(11): 1051-1060.
- 48.** Poffo MR, Assis AV, Fracasso M, Filho OZL, Alves SMM, Bald AP, Schmitt CB, Filho NRA. Perfil dos Pacientes Internados por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário. *Inter J Cardiovascular Sciences* 2017;30(3): 189-198.

- 49.** Gauri EN, Oliveira GMM, Klein CH. Mortalidade por Insuficiência Cardíaca e Doença Isquêmica do Coração no Brasil de 1996 a 2011. *Arq Bras Cardiol* 2014;102(6):557-65.
- 50.** Phillips SA, Vuckovic K, Cahalin LP e Baynard T. Defining the System: Contributors to Exercise Limitations in Heart Failure. *Heart Failure Clin* 2014
- 51.** Piña IL, Apstein CS, MD; Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN e Sullivan MJ. Exercise and Heart Failure: A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2003; 107:1210-1225.
- 52.** Ennezat PV, Lefetz Y, Marechaux S, et al. Left ventricular abnormal response during dynamic exercise in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction at rest. *J Card Fail* 2008;14(6):475–80.
- 53.** Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, Borlaug BA. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2013;15(7):776–85.
- 54.** Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114(20):2138–47.
- 55.** Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(5):1065–72.
- 56.** Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation* 2004;109(8):972–7.
- 57.** Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(5):410–8.
- 58.** Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, et al. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2(1):10–5.
- 59.** Tan YT, Sanderson JE. Forgotten atrial: driver of symptoms in heart failure with normal ejection fraction? *Heart* 2012;98(17):1261–2.

- 60.** Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, et al. Incremental diagnostic value of la strain with leg lifts in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(7):749–58.
- 61.** Phan TT, Abozguia K, Shivu GN, et al. Increased atrial contribution to left ventricular filling compensates for impaired early filling during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2009;15(10):890–7.
- 62.** Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, et al. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2011;97(12):964–9.
- 63.** Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Pauschinger M, Schultheiss HP, Tschöpe Cl. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008;117(16):2051–60.
- 64.** Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:855–863.
- 65.** Kawaguchi M, Hay I, Fetcs B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003; 107:714–720.
- 66.** Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989; 80:769–781.
- 67.** Stringer WW, Hansen JE, Wasserman K. Cardiac output estimated noninvasively from oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol (1985)* 1997; 82:908–12.
- 68.** Taivassalo T, Jensen TD, Kennaway N, DiMauro S, Vissing J, Haller RG. The spectrum of exercise tolerance in mitochondrial myopathies: a study of 40 patients. *Brain*. 2003; 126:413–423.
- 69.** Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res* 1986; 58:281–291.

- 70.** Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kühl U, Schultheiss HP, Tschöpe C. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:977–985.
- 71.** Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B, Pacini EL, Shibata S, Palmer MD, Newcomer BR, Levine BD. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1296–1304.
- 72.** Clark A, Rafferty D e Arbuthnott K. Relationship between isokinetic muscle strength and exercise capacity in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 1997; 59:145–148.
- 73.** Harrington D, Chua TP e Coats AJS. The effect of salbutamol on skeletal muscle in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 2000; 73:257–265.
- 74.** Nilsson Jr. K, Duscha B, Hranitzky P, Kraus W. Chronic Heart Failure and Exercise Intolerance: The Hemodynamic Paradox. *Curr Cardiol Rev* 2008; 4(2): 92-100.
- 75.** Sullivan MJ, Green HJ e Cobb FR. Skeletal Muscle Biochemistry and Histology in Ambulatory Patients With Long-term Heart Failure. *Circulation* 1990; 81:518-527.
- 76.** Clark AL, Poole-Wilson PA e Coats AJS. Exercise Limitation in Chronic Heart Failure: Central Role of the Periphery. *JACC* 1996; 28(5):1092-101.
- 77.** dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, Valentova M, Konishi M, Ishida J, Emami A, Springer J, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating HF (SICA-HF). *JAMDA* 2016.
- 78.** Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J e Kitzman DW. Effect of Endurance Training on the Determinants of Peak Exercise Oxygen Consumption in Elderly Patients With Stable Compensated Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(2):120–8.
- 79.** Fleg JL, Cooper LS, Borlaug BA, Haykowsky MJ, Kraus WE, Levine BD, Pfeffer MA, Piña IL, Poole DC, Reeves GR, Whellan DJ e Kitzman DW. Exercise Training as Therapy for Heart Failure: Current Status and Future Directions. *Circ Heart Fail* 2015; 8(1): 209–220.

- 80.** Notarius CF, Millar PJ e Floras JS. Muscle sympathetic activity in resting and exercising humans with and without heart failure. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015; 40:1–9.
- 81.** Niemeijer, VM. Skeletal muscle characteristics and exercise intolerance in chronic heart failure. *Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven.* 2018.
- 82.** Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness and Heart Failure. *JAC* 2012;60(16): 1455-69.
- 83.** Evans WJ. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr* 1997;127: 998–1003.
- 84.** Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127: 990S-991S.
- 85.** Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Caquexia Cardíaca: Perspectivas para a Prevenção e Tratamento. *Arq Bras Cardiol* 2016.
- 86.** Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *The Lancet* 1997;349.
- 87.** Sullivan MJ, Duscha BD, Klitgaard H, Kraus WE, Cobb FR, Saltin B. Altered expression of myosin heavy chain in human skeletal muscle in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(7): 860-6.
- 88.** Drexler H. The value of ACE inhibitors in heart failure (mechanism of action). *Z Kardiol* 1992;81(4 Suppl): 85-91.
- 89.** Minotti JR, Christoph I, Oka R, Weiner MW, Wells L, Massie BM. Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. Relationship to systemic exercise performance. *J Clin Invest* 1991;88(6): 2077-82.
- 90.** Okushima D, Poole DC, Rossiter HB, Barstow TJ, Kondo N, Ohmae E, *et al.* Muscle deoxygenation in the quadriceps during ramp incremental cycling: Deep vs. superficial heterogeneity. *J Appl Physiol* 2015;119(11): 1313-9.
- 91.** Miller MS, VanBuren P, LeWinter MM, Lecker SH, Selby DE, Palmer BM, Maughan DW, Ades FA, Toth MJ. Mechanisms Underlying Skeletal Muscle Weakness in Human Heart

Failure - Alterations in Single Fiber Myosin Protein Content and Function. *Circ Heart Fail* 2009;2: 700-706.

**92.** Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 1998;85(1): 115-122.

**93.** Nijholt W, Scafoglieri S, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JSM, derSchans CPV. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *J Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2017;8: 702-712.

**94.** Thomaes T, Thomis M, Onkelinx S, Coudyzer W, Cornelissen V, Vanhees L. Reliability and validity of the ultrasound technique to measure the rectus femoris muscle diameter in older CAD-patients. *BMC Medical Imaging* 2012;12:7.

**95.** Wilhelm EN e colaboradores. Relationship between quadriceps femoris echo intensity, muscle power, and functional capacity of older men. *American Aging Association* 2014;36: 1113-1122.

**96.** Chi-Fishman G, Hicks JE, Cintas HM, Sonies BC, Gerber LH. Ultrasound imaging distinguishes between normal and weak muscle. *Arch Phys Med Rehabil* 2004 Jun;85(6): 980-6.

**97.** Freilich RJ, Kirsner RL, Byrne E. Isometric strength and thickness relationships in human quadriceps muscle. *Neuromuscul Disord* 1995 Sep;5(5): 415-22.

**98.** Pillen S, Arts IMP, Zwarts MJ. Muscle ultrasound in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2008 Jun;37(6): 679-93.

**99.** Strasser EM, Draskovits T, Praschak M, Quittan M, Graf A. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. *AGE* 2013;35: 2377-2388.

**100.** Miyatani M, Kanehisa H, Kuno S, Nishijima T, Fukunaga T. Validity of ultrasonograph muscle thickness measurements, for estimating muscle volume of knee extensor in humans. *Eur J Appl Physiol* 2002;86: 203-208.

**101.** Silva PE, Carvalho KL, Melo L, Vieira L. Ultrasonografia musculoesquelética — bases teóricas para avaliação da arquitetura muscular em pacientes criticamente enfermos. In:

Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; Martins JA, Reis LFF, Andrade FMD, organizadores. PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia em Terapia Intensiva Adulto: Ciclo 8. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2018. p. 73–120. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 4).

**102.** Sipilä S, Suominen H. Ultrasound imaging of the quadriceps muscle in elderly athletes and untrained men. *Muscle Nerve* 1991;14(6): 527-33.

**103.** Pillen S, Tak RO, Zwarts MJ, Lammens MMY, Verrijp KN, Arts IMP, Van der LAAK JA, Hoogerbrugge PM, Van Engelen BGM, AAD Verrips. Skeletal muscle ultrasound: correlation between fibrous tissue and echo intensity. *Ultrasound in Med. & Biol* 2009;35(3): 443-446.

**104.** Lavine KJ, Sierra OL. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. *Heart Fail Rev* 2017 14;22(2): 179-89.

**105.** Lindsay DC, Anand IS, Bennett JG, Pepper JR, Yacoub MH, Rothery SM, Severs NJ, Poole-Wilson PA. Ultrastructural analysis of skeletal muscle Microvascular dimensions and basement membrane thickness in chronic heart failure. *European Heart Journal* 1994;15: 1470-1476.

**106.** Toth MJ *et al.* Reduced knee extensor function in heart failure is not explained by inactivity. *International Journal of Cardiology* 2010;143: 276-82.

**107.** Feiereisen P, Vaillant M, Eischen D, Delagardelle C. Isokinetic versus One-Repetition Maximum Strength Assessment in Chronic Heart Failure. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2010.

**108.** Degache F, Garet M, Calmel P, Costes F, Bathélémy JC, Roche F. Enhancement of isokinetic muscle strength with a combined training programme in chronic heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27: 225-230.

**109.** Austin KG, Daigle KA, Patterson P, Cowman J, Chelland S, Haymes EM. Reliability of near-infrared spectroscopy for determining muscle oxygen saturation during exercise. *Res Q Exerc Sport* 2005;76(4): 440-9.

**110.** Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 1999;82(3): 418-26.

- 111.** Garr JL, Gentilello LM, Cole PA, Mock CN, Matsen FA. Monitoring for compartmental syndrome using near-infrared spectroscopy: a noninvasive, continuous, transcutaneous monitoring technique. *J Trauma* 1999;46(4): 617-8.
- 112.** Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, da Silva CMFP. Iniciativa *STROBE*: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública* 2010;44(3): 559-65.
- 113.** Rickham PP. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J.* 1964;2(5402):177.
- 114.** Melenovsky V, Kotrc M, Borlaug BA, Marek T, Kovar J, Malek I, et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 29;62(18):1660-70. PubMed PMID: 23916933.
- 115.** Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *JASE.* 2015; 28 (1):1-39.
- 116.** Poelzl G, Frick M, Huegel H, Lackner B, Alber HF, Mair J, et al. Chronic heart failure is associated with vascular remodeling of the brachial artery. *Eur J Heart Fail* 2005;7: 43-8.
- 117.** Freire AN, Guerra RO, Alvarado B, Guralnik JM, Zunzunegui MV. Validity and Reliability of the Short Physical Performance Battery in Two Diverse Older Adult Populations in Quebec and Brazil. *J Aging Health* 2012;24(5): 863-78.
- 118.** Grassino AE, Moxham J. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166.
- 119.** Costa D, Gonçalves HA, Lima LP, Ike D, Cancelliero KM, Montebelo MIL. Novos valores de referência para pressões respiratórias máximas na população brasileira. *J Bras Pneumol* 2010; 36(3):306-312.
- 120.** Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G e Wanger J. ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function testing. *Eur Respir J* 2005; 26:153–161.

- 121.** Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol* 2007; 33(4):397-406.
- 122.** Meneghelo RS, Araujo CGS, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al/ Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95 (5, supl. 1): 1-26.
- 123.** Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
- 124.** Sandri M, Viehmann M, Adams V, Rabald K, Mangner N, Höllriegel R, *et al.* Chronic heart failure and aging – effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(4): 349-58.
- 125.** Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani L, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J. EACPR/AHA Joint Scientific Statement: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European Heart Journal* 2012;33: 2917–2927.
- 126.** Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377-81.
- 127.** Tillquist M *et al.* Bedside Ultrasound Is a Practical and Reliable Measurement Tool for Assessing Quadriceps Muscle Layer Thickness. *J Parenter Enter Nutr* 2013;38(7): 886-90.
- 128.** Abràmoff MD, Magalhães PJ, Ram SJ. Image processing with ImageJ. *Biophotonics Int* 2004;11(7): 36-42.
- 129.** Pillen S, van Keimpema M, Nievelstein RAJ, Verrrips A, van Kruijsbergen-Raijmann W, Zwarts MJ. Skeletal muscle ultrasonography: Visual versus quantitative evaluation. *Ultrasound in Med & Biol* 2006;32(9): 1315-21.
- 130.** Stevens LM *et al.* Exercise training improves insulin release during glucose tolerance testing in stable chronic heart failure patients. *J Cardiopul Rehabil Prev* 2015;35:37-46.

- 131.** Toth MJ, Miller MS, VanBuren P, Bedrin, NG, LeWinter MM, Ades PA, Palmer BM. Resistance training alters skeletal muscle structure and function in human heart failure: effects at the tissue, cellular and molecular levels. *J Physiol* 2012;590: 1243-1259.
- 132.** Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013;34:512-9.
- 133.** Harrington, D., et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise intolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1758-1764.
- 134.** Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68: 968-75.
- 135.** Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017;136:6-19.
- 136.** Weiss K, Schär M, Panjrath GS, Zhang Y, Sharma K, Bottomley PA, et al. Fatigability, exercise intolerance, and abnormal skeletal muscle energetics in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2017;10: e004129.
- 137.** Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and pre- served ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;113:1211-6.
- 138.** Bowen TS, Brauer D, Rolim N, Bakkerud F, Kricke A, Ormbostad AM et al. Exercise training reveals inflexibility of teh diaphragm in an obesity-driven HFpEF animal model. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(10):e006416.
- 139.** Nakano I, Hori H, Fukushima A, Yokota T, Kinugawa S, Takada S, Yamanashi K, Obata Y, Kitaura Y, Kakutani N, Abe T, Anzai T. Enhanced echo intensity of skeletal muscle is associated with exercise intolerance in patients with heart failure. *J Cardiac Fail*. 2019; 0.

- 140.** Limberg JK, Morgan BJ, Sebranek JJ, Proctor LT, Eldridge MW, and Schrage WG. Neural control of blood flow during exercise in human metabolic syndrome. *Exp. Physiol.* 2014; 99:1191-1202.
- 141.** Remensnyder JP, Mitchell JH & Sarnoff SJ. Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake. *Circ Res.* 1962; 11:370–380.
- 142.** Del Buono, M.G., *et al.* Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC State-of-the-art-review. *J Am Coll Cardiol.* 1029; 73: 2209-2225.

## ANEXOS

## Anexo A. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa (Termo de Aprovação)

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRÁSÍLIA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** COMPARAÇÃO DO TREINAMENTO AERÓBIO DE ALTA INTENSIDADE VS. TREINAMENTO RESISTIDO EM CIRCUITO NA FUNÇÃO ENDOTELIAL E NA CINÉTICA DE OXIGÊNIO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**Pesquisador:** Natália Turri da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 81309417.7.0000.8093

**Instituição Proponente:** PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.121.884

**Apresentação do Projeto:**

Resumo da pesquisa:

**\*INTRODUÇÃO:** Indivíduos com insuficiência cardíaca (IC) apresentam dispneia e fadiga, sintomas que diminuem a tolerância ao exercício e o desempenho físico funcional. Dentre as modalidades de treinamentos físicos que podem contribuir com este quadro, o treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade (TAAI) e o treinamento resistido em circuito (TRC) são alternativas que já mostraram benefícios. Porém ainda há lacunas importantes quanto aos seus efeitos na função endotelial (FE) e cinética de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e preencher esta lacuna pode trazer informações relevantes quanto tratamento destes indivíduos. A potencial melhora na FE e VO<sub>2</sub> pode resultar em um melhor aporte sanguíneo e de oxigênio para musculatura periférica. **OBJETIVO:** Analisar e comparar as modalidades TAAI e TRC nos desfechos função endotelial e cinética de oxigênio em pacientes com IC. **MÉTODOS:** Ensaio clínico randomizado controlado, longitudinal, paralelo envolvendo pacientes IC com fração de ejeção reduzida E PRESERVADA com idade maior ou igual a 35 anos, divididos em 3 grupos: treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade, treinamento resistido em circuito e grupo controle. Os treinamentos ocorrerão 3 vezes por semana, totalizando 36 sessões. As avaliações de função endotelial e cinética de oxigênio ocorrerão nos momentos pré e pós intervenção. A função endotelial será avaliada pela dilatação mediada pelo fluxo (DMF) e a

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRÁSÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.121.884

avaliação da cinética de oxigênio será realizada em bicicleta ergométrica seguindo protocolo de exercício em carga constante."

**Objetivo da Pesquisa:**

"Analisar e comparar os treinamentos aeróbio de alta intensidade e treinamento resistido em circuito em pacientes com insuficiência cardíaca."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

\*Riscos:

Os treinamentos físicos serão realizados no Ginásio Terapêutico da Universidade de Brasília, Câmpus Ceilandia, por fisioterapeutas treinados e durante a sua realização será acompanhado por uma médica cardiologista colaboradora (Dra. Alexandra CGB de Lima) que garantirá suporte médico ao longo de todo o trabalho a fim de controlar os riscos dos pacientes. Durante a realização das sessões serão realizadas mensurações da pressão arterial (PA), saturação de oxigênio (SATO2), escala de percepção do esforço (Borg) pré e pós exercício e, caso necessário, durante a sua realização. Além disso, a frequência cardíaca (FC) dos indivíduos será avaliada pré e pós sessão além de ser continuamente monitorada por cardiofrequencímetro ao longo de toda sessão. Caberá ao terapeuta checar os limites individuais de FC de cada indivíduo (que será obtido previamente segundo os limiares de FC extraídos do teste ergoespirométrico de cada participante). Os sinais e sintomas clínicos serão monitorados ao longo de todas as sessões (Exemplo: cansaço excessivo, sudorese intensa, palidez, tontura, visão turva, palpitações, angina ou dor pré cordial) e caso o voluntário apresente qualquer alteração indicativa de riscos para o exercício o treinamento será suspenso e o voluntário encaminhado para o médico responsável para consulta médica. Levando em consideração a complexidade do paciente com insuficiência cardíaca e a fim de atender toda e qualquer emergência ou intercorrência o Ginásio Terapêutico da Universidade de Brasília, local onde ocorrerá as intervenções de treinamento físico, estará equipado com todos os recursos necessários. Os recursos estarão disponíveis aos terapeutas para conter eventos como crises de hipoglicemia/hiperglicemia e hipertensão/hipotensão (estetoscópios, esfigmomanômetros, glicosímetro para checagem da glicemia, medicamentos de controle pressórico e glicêmico de emergência), e parada cardiorrespiratória (cilindro de oxigênio, máscaras para oxigenação, desfibrilador). Cabe ressaltar que a fim de conter uma possível parada cardiorrespiratória, todos os terapeutas da pesquisa que estarão durante o treinamento físico dos pacientes, terão conhecimentos de primeiros socorros. Estes conhecimentos darão total autonomia aos profissionais de executarem com cuidado os procedimentos de reanimação cardiorrespiratória bem como ressuscitação, seguindo as recomendações do suporte básico de vida para adultos.

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66

**Bairro:** CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-8434

**E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.121.884

Todos os terapeutas terão conhecimentos suficientes para reduzir o risco de complicações deste evento caso sua ocorrência. Os indivíduos alocados no GC serão monitorados por telefone quanto aos sintomas e possíveis desconfortos sentidos com o treinamento uma vez por mês. Ainda, nos encontros presenciais que ocorrerão mensalmente, os indivíduos poderão tirar suas dúvidas com os profissionais de saúde, o que reduzirá os riscos ao longo de toda a participação na pesquisa. Caso tenha necessidade, serão consultados pela médica cardiologista da equipe em qualquer momento da pesquisa. Entendemos que essas medidas serão suficientes para monitorização dos pacientes durante o treinamento e garantia de segurança a estes pacientes.

**Benefícios:**

Os participantes da pesquisa terão benefícios diretos, uma vez que receberão atendimento médico com realização de exames clínicos e físicos, além de atendimento fisioterapêutico de qualidade ao longo de todo protocolo de reabilitação cardiovascular. Os benefícios do protocolo de reabilitação acontecerão independente do grupo intervenção que o participante for sorteado (treinamento aeróbico intervalado de alta intensidade e treinamento resistido em circuito), uma vez que conforme introdução do presente projeto, ambas as modalidades são conhecidas na literatura pelos seus pontos positivos na reabilitação na população com IC. O protocolo de reabilitação auxiliará na redução de sintomas clínicos e funcionais provocados pela IC. O GC que não realizará intervenção também terão benefícios uma vez que receberão atendimento médico com realização de exames clínicos e físicos. Além disso, uma vez por mês receberão palestras sobre como lidar com a IC. As palestras abordarão temas como nutrição, prática de exercícios, controle medicamentoso, aspectos psicológicos e serão realizadas por profissionais das respectivas áreas (nutricionista, fisioterapeuta, médica e psicóloga). Ainda, cabe ressaltar que após o período de pesquisa em que os indivíduos do GC precisam ficar sedentários, eles serão convidados a participar dos protocolos de exercício (sem finalidade de pesquisa), e receberão atendimento supervisionado pelos profissionais envolvidos no estudo. Todos os pacientes, independente do grupo que forem alocados, receberão cópia de todos os exames realizados bem como feedback quanto a condição de saúde e orientação. Entendemos que estes benefícios serão de suma importância para estes pacientes implicando na qualidade de vida dos mesmos."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma emenda ao projeto original, solicitando a inclusão de uma pesquisadora colaboradora (Jessica Desirre Lima Macedo de Oliveira) e inclusão de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

**UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.121.884

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram corretamente apresentados.

**Recomendações:**

Adicionar as informações sobre a amostra no resumo também, pois as alterações observadas no projeto escrito não constam no resumo.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda aprovada.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1250892_E2.pdf	10/01/2019 09:15:03		Aceito
Outros	emenda2.pdf	10/01/2019 09:13:49	Amanda Oliveira do Vale Lira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDocNatalia3AtualizadoComEmendaAmandaE2.pdf	05/11/2018 08:32:44	Amanda Oliveira do Vale Lira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDocNatalia3AtualizadoComEmendaAmandaE2.docx	05/11/2018 08:32:37	Amanda Oliveira do Vale Lira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	05/11/2018 08:27:12	Amanda Oliveira do Vale Lira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	05/11/2018 08:27:05	Amanda Oliveira do Vale Lira	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2695268_E1.pdf	05/11/2018 08:21:54	Amanda Oliveira do Vale Lira	Aceito
Outros	CURRICULOJESSICADESIREE.pdf	04/11/2018 19:11:25	Amanda Oliveira do Vale Lira	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	12/12/2017 16:14:57	Natália Turri da Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.121.884

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 25 de Janeiro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Danielle Kaiser de Souza**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

## Anexo B. Emendas aprovadas pelo Comitê de Ética e Pesquisa



Universidade de Brasília/ Faculdade de Ceilândia  
Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

### EMENDA EM PESQUISA APROVADA NO CEP/FCE

- TROCA DE TÍTULO<sup>1</sup>  
 ALTERAÇÃO (inclusão ou exclusão) DE PESQUISADOR<sup>2</sup>  
 OUTROS<sup>3</sup>. DESCREVER: INCLUSÃO DE MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Protocolo de aprovação da pesquisa no CEP/FCE 81309417.7.0000.8093 / 2.554.560

TÍTULO ANTERIOR APROVADO PELO CEP/FCE

COMPARAÇÃO DO TREINAMENTO AERÓBIO DE ALTA INTENSIDADE VS. TREINAMENTO RESISTIDO EM CIRCUITO NA FUNÇÃO ENDOTELIAL E NA CINÉTICA DE OXIGÊNIO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

TÍTULO PESQUISA (alteração):  Não se aplica

Pesquisadores (alteração): Inclusão de colaboradores

Júlia Fontencle dos Santos, Daniela Mendonça e Amanda Rafaely Balduino.

Outros: alteração no método de avaliação

Encaminhamos para análise e conhecimento desse Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/FCE) as seguinte(s) alteração(es) no projeto de pesquisa mencionado acima:

1 – Citar modificações:

Inclusão de três colaboradores (página 01); inclusão de dois objetivos específicos secundários (linhas 9 a 13 da página 08); inclusão do item 3.6.11 *Avaliação da força muscular isocinética e extração periférica de oxigênio* (página 20); atualização do sumário.

2 – Justificar alterações mencionadas:

Método de avaliação isocinética é importante para analisar e comparar a força muscular periférica dos sujeitos após o protocolo de exercícios, assim como analisar e comparar o consumo de oxigênio da musculatura periférica. Esses métodos estão bem descritos e fundamentados na literatura em diferentes populações, inclusive em insuficiência cardíaca. Mas, nesse estudo, essas avaliações nortearão melhor as análises com relação ao desempenho muscular de acordo com as intervenções aplicadas.

Aguardando manifestação desse Comitê quanto à apreciação e aprovação. A EMENDA terá validação somente com o parecer de aprovação deste CEP/FCE.

Brasília, 02 / 04 / 2018

*Natália Turri da Silva*  
 NATÁLIA TURRI DA SILVA  
 Pesquisador responsável pela pesquisa  
 e-mail: natalia.turri@hotmail.com  
 telefone para contato: (18) 9 9144 5000

<sup>1</sup> e <sup>2</sup> CEP/FCE receberá neste caso, a emenda, com os seguintes anexos: cópias da folha de rosto, carta de aprovação deste CEP e relatório parcial da pesquisa.

<sup>3</sup> CEP/FCE receberá neste caso, a emenda, com os seguintes anexos: cópias da folha de rosto, carta de aprovação deste CEP, currículo do pesquisador incluído e relatório parcial da pesquisa.



Universidade de Brasília/ Faculdade de Ceilândia  
Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

**EMENDA EM PESQUISA APROVADA NO CEP/FCE**

- ( ) TROCA DE TÍTULO<sup>1</sup>  
( x ) ALTERAÇÃO (inclusão ou exclusão) DE PESQUISADOR<sup>2</sup>  
( x ) OUTROS<sup>3</sup>. DESCREVER: INCLUSÃO DE MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Protocolo de aprovação da pesquisa no CEP/FCE 81309417.7.0006.8093 / 2.554.566

TÍTULO ANTERIOR APROVADO PELO CEP/FCE

COMPARAÇÃO DO TREINAMENTO AERÓBIO DE ALTA INTENSIDADE VS. TREINAMENTO RESISTIDO EM CIRCUITO NA FUNÇÃO ENDOTELIAL E NA CINÉTICA DE OXIGÊNIO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

TÍTULO PESQUISA (alteração): ( x ) Não se aplica

Pesquisadores (alteração): Inclusão de colaboradores

Jéssica Desire Lima Macedo de Oliveira

Outros: alteração no método de avaliação

Encaminhamos para análise e conhecimento desse Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/FCE) as seguinte(s) alteração(es) no projeto de pesquisa mencionado acima:

1 – Citar modificações:

Inclusão de 1 colaboradora (página 01); inclusão de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada como amostra da pesquisa. Alteração na descrição da metodologia, item 3.2. *Amostra* (linha 2, página 9); item 3.3. *Critérios de Inclusão e Exclusão* (linha 2, página 9). Observação: o TCLE foi anexado novamente na plataforma (a pedido do site, pois não deixava concluir sem essa etapa), porém não sofreu modificações.

2 – Justificar alterações mencionadas:

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICPE) está associada à significativa redução da capacidade funcional, morbidade e taxa de hospitalização semelhante àqueles com insuficiência cardíaca com fração reduzida, com taxa de sobrevivência de cinco anos após o primeiro episódio de descompensação e uma taxa de mortalidade mais elevada em comparação com a população geral. Apesar da elevada prevalência da doença, fatores prognósticos clínicos e biológicos na ICPE continuam a ser mal compreendidos bem como as estratégias de tratamento para esta população. Assim, a capacidade cardiorrespiratória é tão severamente reduzida em pacientes com ICPE como em pacientes com fração de ejeção reduzida com idade semelhante, tendo a resposta ventilatória ao exercício se demonstrado o melhor marcador prognóstico nesta população. (Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375:1868-77; Dhingra A *et al*. Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2014 Set 16;11:354-65; Dhakal BP *et al*. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: The role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015 Oct 24;8:286-94.)

Aguardando manifestação desse Comitê quanto à apreciação e aprovação. A EMENDA terá validação somente com o parecer de aprovação deste CEP/FCE.

*Natália Turri da Silva*

Brasília, 13 / 11 / 2018

NATÁLIA TURRI DA SILVA  
Pesquisador responsável pela pesquisa  
e-mail: natalia.turri@hotmail.com  
telefone para contato: (18) 9 9144 5000

<sup>1</sup> e <sup>2</sup> CEP/FCE receberá neste caso, a emenda, com as seguintes anexos: cópias da folha de rosto, carta de aprovação deste CEP e relatório parcial da pesquisa.

<sup>3</sup> CEP/FCE receberá neste caso, a emenda, com as seguintes anexos: cópias da folha de rosto, carta de aprovação deste CEP, currículo do pesquisador incluído e relatório parcial da pesquisa.

## APÊNDICES

### Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade de Brasília - UnB  
Faculdade de Ceilândia - FCE

#### *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE*

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa “Comparação Do Treinamento Aeróbio de Alta Intensidade Vs. Treinamento Resistido em Circuito na Função Endotelial e na Cinética de Oxigênio na Insuficiência Cardíaca: Ensaio Clínico Randomizado”, sob a responsabilidade da pesquisadora Natália Turri da Silva. O projeto irá fazer avaliações da artéria do seu braço por meio de ultrassom, para entender se a função da sua artéria se modifica após o treinamento físico ou após ter ficado sedentário durante o período da pesquisa. Para saber qual grupo você estará realizaremos um sorteio. O projeto também irá fazer avaliações do seu esforço físico, por meio de testes na bicicleta estacionária para entender como seus músculos e sua respiração reagem após o treinamento físico ou após ter ficado sedentário durante o período da pesquisa.

O objetivo desta pesquisa é analisar e comparar as modalidades de exercício “Treinamento Aeróbio intervalado de alta intensidade” e “Treinamento Resistido em Circuito” na função endotelial e cinética de oxigênio em pacientes com insuficiência cardíaca. O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio da realização de avaliações de esforço físico e medidas do seu corpo no Laboratório de Biofísica e Fisiologia da Faculdade de Ceilândia e realização de exercícios físicos por 3 meses consecutivos que será 3 vezes por semana durante 1 hora por dia. As avaliações realizadas serão:

1. Visita 1: no laboratório de Biofísica e Fisiologia será realizada avaliação inicial, com anamnese, avaliação da composição corporal, avaliação dos batimentos cardíacos, avaliação de força da mão, avaliação da artéria do braço e avaliação do músculo.
2. Visita 2: no Ginásio Terapêutico será realizada avaliação da força muscular do corpo todo.
3. Visita 3: no laboratório de Biofísica e Fisiologia será realizada avaliação do esforço físico.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são de sentir cansaço e/ou falta de ar devido aos exercícios na avaliação ou devido aos exercícios físicos do protocolo de 3 meses caso você seja sorteado para fazer. A participação na pesquisa não trará riscos psíquicos, morais, intelectuais, sociais, culturais ou espirituais. Para conter os riscos será feito constante controle da falta de ar, utilizando uma escala específica numérica, assim como controle do oxigênio do sangue, controle da pressão arterial e controle dos sintomas que você possa sentir. Será realizada pausa para descanso conforme necessidade do participante. Caso necessário, serão suspensas as avaliações ou os exercícios e poderá ser solicitado serviço de emergências (SAMU) para qualquer tipo de agravamento (exemplo: parada cardiorrespiratória). O participante será orientado quanto às avaliações e os exames serão realizados por profissional experiente e com material descartável.

Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_



Se você aceitar participar, estará contribuindo para descobrir qual o melhor tipo de protocolo de treinamento físico para reabilitação da população com insuficiência cardíaca.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Defesa de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde da Faculdade da Ceilândia / Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para Natália Turri da Silva (18-991445000) ou encaminhe um e-mail para natalia.turri@hotmail.com. Na Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília, pode ser feita ligação no telefone (61-31078438) ou WhatsApp (61-983556484).

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia (CEP/FCE) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3376-0437 ou do e-mail cep.fce@gmail.com, de segunda à sexta-feira, horário de atendimento de 14:00 às 18:00hs. O CEP/FCE se localiza na Faculdade de Ceilândia, Sala AT07/66 – Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED) – Universidade de Brasília - Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília - DF. CEP: 72220-900.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

---

Nome / assinatura

---

Pesquisador Responsável  
Nome e assinatura (deve ser a original)

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## **Apêndice B. Atividades realizadas no período do Mestrado**

**a) Bolsista pela CAPES:** 2018 a 2019.

### **b) Produção Científica:**

Primeira autora: Artigo principal, produto da pesquisa desenvolvida durante o Mestrado (Apêndice C) e submetido no dia 01/07/2021 na *Scientific Reports* (cujas normas de submissão estão disponíveis em <https://www.nature.com/srep/author-instructions/submission-guidelines>), intulado "*Peripheral muscle microcirculation dynamics during strength exercise in heart failure patients: a cross-sectional study*".

Co-autoria: Dois artigos em desenvolvimento, intitulados:

1. "High-Intensity Interval Training versus progressive High-Intensity Circuit Resistance Training on Endothelial Function and Cardiorespiratory Fitness in Heart Failure: A Preliminary Randomized Controlled Trial" (submetido no dia 27/03/2021 no periódico *PLOS One*).

2. "Peripheral Components and Body Composition Impair Oxygen Kinetics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction".

### **c) Grupo de Pesquisa:**

PRECAP (Programa de Reabilitação Cardiopulmonar): Participação na equipe organizadora do projeto de extensão, juntamente com alunos selecionados da graduação de fisioterapia e colaboração de alunos da pós-graduação para aplicação de protocolo de treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca.

GPRC (Grupo de Pesquisa em Reabilitação Cardiorrespiratória): participação nas discussões científicas e uma apresentação no *Journal Club*, atividade promovida pelo GPRC.

### **d) Participações em Eventos Científicos:**

UnB perto de você 2019: Evento realizado na Praça Zumbi dos Palmares, cujo objetivo foi divulgar e informar a comunidade sobre os projetos desenvolvidos na Universidade. Realizei, junto ao PRECAP, orientações sobre fatores de risco para doença cardiovascular e reabilitação cardíaca

V JOBRAFIR 2019 - Resumos em formato de pôster: "Influência da reabilitação cardiopulmonar na força muscular esquelética: um estudo piloto" e "Efeito da reabilitação cardiopulmonar na capacidade físico funcional: estudo piloto"

V JOBRAFIR 2019 - Como palestrante: "Reabilitação Cardíaca: quais as evidências?"

IV Simpósio da LIFICAR/UnB 2019 - Como palestrante: "Mecanismos fisiológicos associados ao treinamento físico na reabilitação cardíaca"

XIV Fórum Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação em Fisioterapia da Associação Brasileira de Pesquisa e Pós-Graduação em Fisioterapia 2019 (Abrapg.ft): participação na comissão organizadora.

XV Jornada da Saúde do UNIEURO 2021 - Como palestrante: "Reabilitação do paciente cardiopata: uma visão integrativa"

**e) Resumos apresentados em Eventos Científicos:**

DEIC 2018 - Resumo em formato de pôster: "Reabilitação cardiovascular semi-supervisionada mantém a capacidade cardiorrespiratória após programa supervisionado em pacientes com insuficiência cardíaca"

SIFR 2018 - Resumos em formato de pôster: "Perfil clínico e funcional de idosos durante internação em UTIs adulto: Estudo de Coorte" e "Análise do pico de fluxo expiratório de pacientes críticos durante permanência em UTI: Estudo coorte prospectivo"

ESC Preventive Cardiology 2019 - Resumos em formato de pôster: "The effect of high intensity interval training on left atrial volume index in heart failure patients" e "The behavior of cardiorespiratory capacity after a semi-supervised cardiovascular rehabilitation program in heart failure patients - a pilot study"

ESC Preventive Cardiology 2020 - Resumos em formato de pôster: "Aerobic and resistance high-intensity exercise protocols in heart failure: preliminary study" e "Peripheral components impair oxygen uptake kinetics in heart failure with preserved ejection fraction: a case-control study"

**f) Resumos submetidos em Eventos Científicos:**

American Heart Associations's Scientific Sessions 2021 - Resumo submetido: "Muscular Microcirculatory Dynamics During Lower Limb Strength Exercise Testing In Heart Failure With Preserved Ejection Fraction"

**g) Formação complementar:**

Treinamento "LabChart Training Course" em 2018 promovido pela ADInstruments, São Paulo.

Prática Baseada em Evidências (online) em 2021 promovido pelo professor Leonardo Costa.

**h) Editais Contemplados**

1. FAPDF - Demanda Espontânea 2018
2. DPG/UnB - Auxílio Financeiro 2018
3. DPG/UnB - Auxílio Financeiro 2021

**Apêndice C. Manuscript****Peripheral muscle microcirculation dynamics during strength exercise in heart failure patients: a cross-sectional study**

**Amanda Vale-Lira<sup>1\*#</sup>, Natália Turri-Silva<sup>2,3#</sup>, Kenneth Verboven<sup>3</sup>, João Luiz Quagliotti Durigan<sup>2</sup>, Gaspar R. Chiappa<sup>4</sup>, Dominique Hansen<sup>3,5</sup>, Gerson Cipriano Jr.<sup>1,6</sup>**

1 Rehabilitation Sciences Program, University of Brasília, Brazil;

2 Health and Technologies in Health Sciences Program, University of Brasília, Brazil;

3 BIOMED-REVAL (Rehabilitation Research Centre), Faculty of Rehabilitation Sciences, Hasselt University, Belgium;

4 Human Movement and Rehabilitation Graduate Program, Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brazil.

5 Heart Centre Hasselt, Jessa Hospital, Hasselt, Belgium;

6 Rehabilitation Sciences Program, University of Brasilia, Brazil.

\*corresponding author

# shared first author

**ABSTRACT**

This cross-sectional study aimed to compare the muscle microcirculation dynamics via near-infrared spectroscopy (NIRS) response during an isokinetic muscle strength test and ultrasound-derived parameters in heart failure patients with preserved or reduced ejection fraction phenotypes (HFpEF and HFrEF, respectively) and different functional severities (Weber Class A, B, and C). Twenty-eight aged-matched patients with HFpEF (n=16) and HFrEF (n=12) were assessed. Within HFpEF, Weber Class C patients presented a worse capability to reach a greater oxygen extraction during exercise than Classes A and B. Among those with Weber C severity, while HFrEF patients reached lower oxyhemoglobin (O<sub>2</sub>Hb, μM) (-10.9±3.8 vs. -23.7±5.7, p=0.029) during exercise, HFpEF kept a lower O<sub>2</sub>Hb during the recovery period (-3.0±3.4 vs. 5.9±2.8, p=0.007). Among the ultrasound-derived variables, HFpEF, Weber Class C, also presented a higher echo intensity than HFrEF patients (29.7±8.4 vs. 15.1±6.8, p=0.017). Our study reveals more pronounced impairments in local microcirculatory dynamics in HFpEF vs. HFrEF patients during muscle strength exercise, combined with muscle-skeletal abnormalities detected via ultrasound imaging, which may help to explain the commonly observed exercise intolerance in HFpEF patients.

## Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the most important cause of premature mortality, leading to over 17 million deaths yearly around the globe [1-3]. Heart failure (HF) ranks as the second most prevalent CVD [4], exhibiting typical clinical symptoms (i.e., breathlessness, fatigue, ankle swelling) or signs (i.e., pulmonary crackles, peripheral edema) in association with key structural and functional cardiac abnormalities [5]. Left ventricular ejection fraction (LVEF) assessment using transthoracic echography has been utilized to distinguish patients with preserved or reduced ejection fraction phenotype (HFpEF and HFrEF, respectively). This differentiation is required due to different etiologies, demographics, comorbidities, and therapeutic responses [5]. HFpEF and HFrEF patients typically present similar cardiorespiratory fitness reductions and worse morbidity, hospitalization, and five-year mortality rates compared to healthy individuals [6,7]. Although HFrEF has been widely explored, approximately one-half of all patients exhibit a preserved ejection fraction  $\geq$  of 50%, thus reinforcing the need for a better understanding of exercise intolerance in HFpEF [8].

Although peripheral mechanisms have been related to exercise tolerance in HF patients [9-11], its etiology remains poorly understood in HFpEF [7,12]. As the muscular component has become a key factor in these peripheral mechanisms, it may differ according to the HF phenotype [5,13,14]. The muscular microcirculatory contributions to exercise tolerance amongst different HF phenotypes are poorly understood, particularly when submitted to muscular stress. A better understanding of muscular microcirculatory dynamics is pivotal to unravel the integrative pathophysiology of exercise intolerance in these patients.

Skeletal muscle dysfunction is widespread in HF patients, in which sarcopenia, i.e., the loss of muscle strength and muscle mass, plays an important role [15,16]. Considering the skeletal muscle plasticity and the potential for peripheral adaptation when following exercise-based interventions, changes related to muscle function (such as mass, strength, quality, or microvascular function) may be more noticeable when compared to changes in cardiopulmonary variables [17,18]. Previous research demonstrated that peripheral skeletal muscle dysfunction majorly affects the exercise tolerance in HFrEF [10,17,19-21], while in HFpEF, muscle microvascular dysfunction and oxygenation seem to be more pronounced [19,22] due to expected HF-related peripheral adaptations, such as vascular rarefactions, skeletal muscle abnormalities [23], and higher regional adipose distribution [24]. Of interest, skeletal muscle perfusion reduction in HFpEF may worsen the oxidative capacity and inflammatory stress, which have been strongly associated with disease-related muscle loss

[25,26]. In this sense, assessing the muscle quality and local microcirculatory response differences among HFpEF and HFrEF patients and the association with muscle strength and cardiorespiratory fitness is clinically relevant [27], paving new secondary prevention and rehabilitation treatment alternatives [28].

This study primarily aims to explore the mechanisms leading to exercise intolerance by comparing the local oxygen extraction response during muscle strength exercise and ultrasound-derived parameters among different HF phenotypes with distinct disease severities. Secondly, to analyze possible associations between exercise-induced microcirculation responses and ultrasound-derived variables with a) isokinetic muscle strength test, b) cardiorespiratory fitness, and c) peak power output. The outcome measures will be explored according to HF phenotypes and disease severities.

We hypothesized that peripheral dysfunctions are more pronounced in patients with HFpEF compared to HFrEF because of a lower oxygen extraction capacity and poor muscle quality [19,22].

## **Methods**

### *Study design and participants*

This is a cross-sectional observational study in which the assessors were not blinded for the different subgroups and following the STROBE recommendations [29]. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki (2013) (approved by the ethical committee of the University of Brasília, CAAE 81309417.7.0000.8093). After a careful explanation of the nature and risks of the experimental procedures, all participating patients provided informed consent before starting the measurements. The study was realized between June 2018 and September 2019 at the University of Brasília.

Male and female individuals from a convenient sample, diagnosed with HFpEF or HFrEF, stable and under optimal medical treatment, were recruited and allocated by phenotype. The inclusion criteria were: 1) minimal age of 35 years; 2) at least six months of HFrEF or HFpEF diagnosis [5]; 3) HF with ischemic, hypertensive, or idiopathic etiology; 4) clinically stable for at least three months; and 5) a sedentary lifestyle (in the last six months). The exclusion criteria were: 1) clinically diagnosed pulmonary, inflammatory, musculoskeletal, or orthopedic diseases precluding exercise performance; and 2) functional New York Heart Association (NYHA) [30] class IV.

All participants were assessed during four experimental visits. The first visit was directed to clinical assessment, body composition, and pulmonary function; the second to echocardiogram assessment; and the third for muscle ultrasound and cardiopulmonary exercise testing. Finally, a fourth visit was planned to assess the isokinetic muscle strength and local oxygen with near-infrared spectroscopy (NIRS).

### *Baseline clinical characteristics*

Patients were evaluated by a cardiologist who collected detailed information about the clinical history, diagnosis, and current symptoms. The NYHA [30] and Weber [31] functional classification were included to provide complementary clinical information regarding HF severity. The whole-body composition was assessed using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA; Supplementary Material), cardiac function using echocardiography (Supplementary Material), pulmonary function via spirometry (Supplementary Material), and cardiorespiratory fitness via cardiopulmonary exercise test (CPX; Supplementary Material).

### *Isokinetic muscle strength test*

Isokinetic muscle strength tests were performed using the Biodex system III Isokinetic Dynamometer (Biodex Medical, Inc., Shirley, NY). The axis of rotation of the dynamometer arm was adjusted to the right knee, and velcro belts were used to secure the thigh, pelvis, and trunk to the chair to prevent compensatory body movement. The lateral femoral epicondyle was used as the bony landmark for matching the knee joint with the axis of rotation of the dynamometer resistance adapter. Gravity correction was obtained by measuring the torque exerted on the dynamometer resistance adapter with the knee in a relaxed state at full extension. Patients were instructed to fully extend and flex the knee and work maximally during each exercise set. Verbal encouragement was given throughout the test session.

Isokinetic muscle strength assessment protocol comprised 20 repetitions, requiring maximum concentric effort required at an angular velocity of 180°/s. Patients performed six initial submaximal repetitions for familiarization purposes. After three minutes of rest, the isokinetic muscle strength test was performed [32-37]. Variables analyzed were peak torque (Nm) and adjusted per body weight ratio (Nm.kg), total repetition maximum work (J) and adjusted per body weight ratio (%), total work (J), work fatigue (%), and average power (W).

### *Near-infrared spectroscopy (NIRS)*

During isokinetic muscle strength testing, a near-infrared spectroscopy (NIRS) device with a dual-wavelength (760 and 850 nm), continuous-wave system type, containing three pairs of LEDs configured for spatially resolved spectroscopy (SRS) with a source-detector spacing of 30, 35, and 40 mm were utilized to assess local oxygen extraction response (Portamon for OxySoft 3.0.95, Artinis Medical Systems, Amsterdam, Netherlands). Changes in absorbance were recorded using the oxyhemoglobin (O<sub>2</sub>Hb,  $\mu$ M) and deoxyhemoglobin (HHb,  $\mu$ M) values to assess the oxygenation status of the muscle [38]. In addition, the tissue saturation index (TSI, %) was calculated from the absorption of coefficients derived from the attenuation of light at different source-detector distances and wavelengths as a relative value (%), being feasible for comparing and evaluating the achievement of critical limits during exercise. For this, the equipment was positioned on the right leg vastus lateralis (approximately 5 cm from the lateral patellar border), covered with a dark blue elastic band to avoid interference from ambient light and adhesive tape without pressing the equipment. The data were sampled at 10Hz and stored for offline analysis using the LabChart Pro v8 software (ADInstruments, Sidney, Australia).

For statistical analysis and graph signal processing analysis of the NIRS curve, baseline (mean obtained value for the 30s of the resting phase), exercise (lowest obtained value for TSI, %, and, O<sub>2</sub>Hb,  $\mu$ M and highest for the HHb,  $\mu$ M) with a maximum interval variation acceptance of 4 seconds (20 to 24s, depending on manual NIRS mark) and recovery (highest obtained value for TSI, % and O<sub>2</sub>Hb,  $\mu$ M and lowest for the HHb,  $\mu$ M) were considered as time points for comparison [25;39]. An individual visual inspection of the curves was made to exclude possible failures/noise from the graph signal. Lately, eligible individuals were analyzed and presented on graphs that included the individual mean values from each variable (representative cases).

### *Ultrasound-derived measures: echo intensity and muscle thickness*

The ultrasound images were captured by using an ultrasound device (HD11XE, Phillips, Amsterdam, Netherlands) with a 7.5MHz linear matrix transducer. The individuals were evaluated in a supine position with the knee in passive flexion with a 15cm under-knee support and neutral rotation. The images were always acquired on the right leg with the transducer placed transverse and perpendicular to the long axis of the anterior thigh, rectus femoris (RF), and vastus lateralis (VL) muscles (50% of the distance between the iliac spine anterior superior to the superior edge of the patella) to assess muscle thickness, using

appropriate transmission gel [40]. The images were analyzed using the ImageJ software (1.52q version, Bethesda, EUA)[41]. The quadriceps femoris was analyzed between the uppermost part of the femur and the superficial fascia of the rectus femoris (which includes the rectus femoris and vastus intermedius) and the isolated rectus femoris [42,43]. The measurement of echo intensity was determined by a gray-scale analysis using ImageJ software. The region of interest was selected for each assessed muscle, including all muscle areas and removing bone or surrounding fascia from the selected area [42]. The mean was calculated using an 8-bit resolution measure, resulting in a number between 0=black and 255=white. An average of the three measurements per muscle was calculated. In the quadriceps femoris, only the rectus femoris muscle was used for analysis [42,43]. Patients were instructed not to perform any physical activities 24 hours before testing.

### *Statistical analysis*

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD), absolute (n), or relative frequencies (%). Shapiro-Wilk test was used to indicate sample data distribution. Parametric or non-parametric tests were applied accordingly. Group differences for continuous outcome variables were compared using unpaired t (mean difference and 95% confidence interval) or Mann-Whitney U test (Hodges-Lehmann's difference). Categorical variables were compared using Fisher's exact test.

We performed a bivariate correlation (Spearman's or Pearson's) analysis to investigate the associations between muscle microcirculation dynamics (TSI, %; O<sub>2</sub>Hb,  $\mu$ M and HHb,  $\mu$ M) and echo intensity (EI, 0-255) with isokinetic muscle strength (PT, Nm), cardiorespiratory fitness (peak  $\dot{V}O_2$ , mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) and peak power output (Watts) among HF phenotypes (HFpEF and HFrEF) and severity of functional impairment classification (Weber A+B and Weber C).

Moreover, to verify possible association among muscular thickness (cm) with muscle strength (peak torque, PT, Nm), cardiorespiratory fitness (peak  $\dot{V}O_2$ , mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), and peak power output (W). Association levels was defined according to correlation coefficient (r) (0.00 no association; 0.20 weakly; 0.50 moderately; 0.8 strongly and 1.00 perfectly) [44] or (rho) (0.00 to 0.20 negligible; 0.21 to 0.40 weak; 0.41 to 0.60 moderate; 0.61 to 0.80 strong and 0.81 to 1.00 very strong) [45].

Considering the absence of similar studies involving microcirculatory dynamics withing resistance exercise in heart failure, the calculation of sample size was not possible.

Because of this, we decided to run the post-hoc analysis in order to detect the power calculation of the study (effect size). By considering an alpha error of 0.05, and the power (1-beta) 0.80 for the parameter O<sub>2</sub>Hb during the exercise period on Weber C in between phenotypes, we have an effect size result of 2.47 (high); for the parameter O<sub>2</sub>Hb during the recovery period on Weber C in between phenotypes, we have an effect size result of 2.38 (high); for the parameter HHb during the recovery period on Weber A+B in between phenotypes, we have an effect size result of 2.31 (high); for the parameter O<sub>2</sub>Hb during the exercise period on Weber A+B in HFpEF group, we have an effect size result of 2.07 (high); and for the parameter HHb during the recovery period on Weber A+B in HFrEF group, we have an effect size result of 2.68 (high). These parameters were chosen because their statistical difference is <0.05. The effect size for group comparisons was estimated using G\*Power Software 3.1.

Statistical software GraphPad Prism (8.4.0, California, San Diego) was used for statistical analyses and figure production. All analyses considered 95% confidence interval (CI) and statistically significant was set at p-value ≤ 0.05 (two-tailed).

## Results

### *Baseline Clinical characteristics*

Participants' characteristics are shown in Table 1 and supplementary material (Table S1). Both groups were similar by design in terms of age and BMI when comparing both phenotypes by Weber class (p>0.05). There were no differences (p>0.05) between risk factors and CVD's in both phenotypes (Table S1). However, HFpEF patients used fewer diuretics compared to HFrEF patients (p<0.05). As expected, differences were detected for all echocardiographic parameters between HF phenotypes (p<0.05) (Table 1). Regarding the cardiorespiratory fitness (Table 1), subjects presented similar peak  $\dot{V}O_2$  (mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) and  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  Slope (p<0.05), independently of phenotype or disease severity. However, HFpEF presented a higher peak power output (W), predicted peak  $\dot{V}O_2$  (%), and peak  $\dot{V}O_2$  (mL.min<sup>-1</sup>) than the HFrEF group (p<0.05, respectively). Considering Weber Class, HFpEF with Weber Class A+B patients presented a higher absolute peak  $\dot{V}O_2$  (mL.min<sup>-1</sup>) and peak power output (W) as opposed to HFrEF (p<0.05). Fat mass and lean tissue distribution were similar between subgroups (p>0.05) (Table S1). Pulmonary function variables (Table S1) were not different (p<0.05) when comparing both phenotypes (HFrEF and HFpEF) although comparing severity classification, only Weber Class C presented a lower predictive value of FEV<sub>1</sub> (p=0.24) and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio (p=0.020) on HFpEF than HFrEF group.

**Table 1.** Demographic, anthropometric, and clinical characteristics in both heart failure phenotypes.

Parameters	HFpEF (n = 16)		HFrfEF (n = 12)		HFpEF vs. HFrfEF		Weber Class A+B vs. Weber Class C		HFpEF vs. HFrfEF
	Weber Class A+B (n = 11)	Weber Class C (n = 5)	Weber Class A+B (n = 7)	Weber Class C (n = 5)	p-value (A+B)	p-value (C)	p-value HFpEF	p-value HFrfEF	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD					
Male (n, %)	10 (90.9%)	1 (20.0%)	5 (71.4%)	3 (60.0%)	--	--	0.013 <sup>c*</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>
Age, years	53.7 ± 9.4	59.8 ± 15.7	53.7 ± 7.9	55.4 ± 7.1	0.998 <sup>a</sup>	0.590 <sup>a</sup>	0.457 <sup>a</sup>	0.708 <sup>a</sup>	0.737 <sup>a</sup>
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	30.0 ± 3.9	30.1 ± 4.8	28.2 ± 5.5	28.3 ± 5.2	0.476 <sup>a</sup>	0.588 <sup>a</sup>	0.969 <sup>a</sup>	0.981 <sup>a</sup>	0.335 <sup>a</sup>
<b>Drugs</b>									
Beta-blocker (n, %)	10 (90.1%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	--	--	>0.999 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>
ACEI (n, %)	6 (54.6%)	2 (40.0%)	6 (85.7%)	3 (60.0%)	--	--	>0.999 <sup>c</sup>	>0.523 <sup>c</sup>	0.253 <sup>c</sup>
Angiotensin Receptor Blockers (n, %)	2 (18.2%)	2 (40.0%)	3 (42.9%)	0 (0.0%)	--	--	>0.547 <sup>c</sup>	>0.205 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>
Diuretics (n, %)	2 (18.2%)	3 (60.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	--	--	>0.245 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	0.020 <sup>c*</sup>
Statins (n, %)	10 (90.9%)	3 (60.0%)	5 (71.4.0%)	3 (60.0%)	--	--	0.214 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	0.418 <sup>c</sup>
Coronary Vasodilators (n, %)	1 (9.1%)	2 (40.0%)	1 (14.3%)	1 (20.0%)	--	--	>0.214 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>
Antidiabetic (n, %)	2 (18.2%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (20.0%)	--	--	>0.999 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>
Anticoagulants (n, %)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (40.0%)	--	--	>0.999 <sup>c</sup>	0.523 <sup>c</sup>	0.067 <sup>c</sup>
<b>Echocardiogram</b>									
LVEF Simpson (n, %)	58.4 ± 6.3	59.2 ± 6.3	34.4 ± 4.9	28.6 ± 7.4	<0.0001 <sup>b*</sup>	0.0001 <sup>**</sup>	0.811 <sup>a</sup>	0.407 <sup>b</sup>	<0.0001 <sup>**</sup>
Left Atrial Volume Index, mL/m <sup>2</sup>	25.0 ± 2.9	29.1 ± 10.4	34.4 ± 5.7	39.4 ± 4.8	0.004 <sup>**</sup>	0.094 <sup>a</sup>	0.435 <sup>a</sup>	0.136 <sup>a</sup>	<0.0001 <sup>b*</sup>
Left Ventricular Mass Index, g/m <sup>2</sup>	83.8 ± 10.8	95.4 ± 38.4	102.6 ± 33.7	141.0 ± 22.9	0.197 <sup>a</sup>	0.059 <sup>a</sup>	0.543 <sup>a</sup>	0.041 <sup>a*</sup>	0.002 <sup>b*</sup>
E/e', cm/s	6.6 ± 2.1	7.5 ± 0.9	10.9 ± 4.6	11.9 ± 4.7	0.050 <sup>**</sup>	0.099 <sup>a</sup>	0.273 <sup>a</sup>	0.706 <sup>a</sup>	0.006 <sup>b*</sup>
Mean e' (septal wall), cm/s	8.0 ± 1.9	6.4 ± 1.7	5.1 ± 1.3	3.8 ± 0.8	0.003 <sup>b*</sup>	0.022 <sup>**</sup>	0.127 <sup>a</sup>	0.096 <sup>a</sup>	<0.0001 <sup>**</sup>
Mean e' (lateral wall), cm/s	12.6 ± 3.7	9.4 ± 3.1	8.3 ± 1.9	5.2 ± 1.8	0.005 <sup>**</sup>	0.040 <sup>b*</sup>	0.097 <sup>a</sup>	0.032 <sup>b*</sup>	0.001 <sup>**</sup>
<b>Cardiopulmonary exercise testing</b>									
Exercise, min	10.8 ± 2.5	6.6 ± 0.9	10.1 ± 2.6	6.9 ± 2.2	0.641 <sup>b</sup>	0.782 <sup>a</sup>	0.001 <sup>b*</sup>	0.048 <sup>a</sup>	0.639 <sup>b</sup>
Peak RER	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.643 <sup>b</sup>	>0.999 <sup>a</sup>	0.179 <sup>b</sup>	0.191 <sup>a</sup>	0.859 <sup>b</sup>
Peak Power Output, W	140.3 ± 27.0	84.8 ± 15.3	107.3 ± 26.0	74.8 ± 21.7	0.024 <sup>**</sup>	0.426 <sup>a</sup>	0.0002 <sup>**</sup>	0.041 <sup>**</sup>	0.024 <sup>**</sup>
Peak FC, bpm	141.9 ± 18.0	116.8 ± 28.3	130.6 ± 16.5	125.2 ± 25.6	0.192 <sup>a</sup>	0.605 <sup>a</sup>	0.113 <sup>a</sup>	0.694 <sup>a</sup>	0.516 <sup>a</sup>
Peak $\dot{V}O_2$ , mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	22.1 ± 3.4	14.4 ± 1.2	19.2 ± 2.7	13.7 ± 1.6	0.060 <sup>a</sup>	0.434 <sup>a</sup>	<0.0001 <sup>**</sup>	0.001 <sup>**</sup>	0.081 <sup>a</sup>
% Predicted peak $\dot{V}O_2$ , mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	66.0 ± 9.1	54.3 ± 17.1	58.8 ± 10.7	43.4 ± 7.5	0.167 <sup>a</sup>	0.151 <sup>b</sup>	0.052 <sup>b</sup>	0.048 <sup>b*</sup>	0.046 <sup>a*</sup>
Peak $\dot{V}O_2$ , mL.min <sup>-1</sup>	1884.6 ± 312.7	1180.6 ± 126.2	1469.6 ± 344.0	1034.8 ± 251.5	0.024 <sup>**</sup>	0.291 <sup>a</sup>	<0.0001 <sup>**</sup>	0.030 <sup>**</sup>	0.020 <sup>b*</sup>
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ Slope, L/min	27.9 ± 3.7	28.8 ± 8.0	31.1 ± 5.4	30.1 ± 4.0	0.196 <sup>a</sup>	0.310 <sup>b</sup>	0.510 <sup>b</sup>	0.876 <sup>b</sup>	0.084 <sup>b</sup>

**Legend:** Values are expressed as mean ± standard deviation (SD) or absolute and relative frequencies n (%). **Statistics:** <sup>a</sup> Unpaired t-test; <sup>b</sup> Mann-Whitney U test; <sup>c</sup> Fisher's Exact Test. \* p≤0.05. **Abbreviations:** HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrfEF, heart failure with reduced ejection fraction; kg/m<sup>2</sup>, kilogram per square meter; mL/m<sup>2</sup>, millimeter per square meter; g/m<sup>2</sup>, gram per square meter; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; LVEF, left ventricular ejection fraction; E/e', early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity ratio; cm/s, centimeters per second; min, minute; W, watt; RER, respiratory gas exchange ratio;  $\dot{V}O_2$ , oxygen uptake; mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, millimeter per minute per kilogram; ml/min, millimeter per minute; VE/VCO<sub>2</sub>, minute ventilation/carbon dioxide production slope; L/min, liters per minute.

### *Peripheral muscle microcirculation dynamics during isokinetic muscle strength testing*

Altogether, within HFpEF, Weber Class C patients presented a poor capability to reach a greater oxygen extraction during exercise than Classes A and B. Among those with Weber C severity, while HFrEF patients reached lower oxyhemoglobin ( $O_2Hb$ ,  $\mu M$ ) ( $-10.9 \pm 3.8$  vs.  $-23.7 \pm 5.7$ ,  $p=0.029$ ) during exercise, HFpEF kept lower  $O_2Hb$  during the recovery period ( $-3.0 \pm 3.4$  vs.  $5.9 \pm 2.8$ ,  $p=0.007$ ) (Table 2). During the isokinetic muscle strength test, a trend of higher TSI (%) for HFpEF was observed, as compared to HFrEF patients with Class A+B severity ( $44.2 \pm 8.2$  vs.  $36.0 \pm 2.4$ ,  $p=0.060$ ) (Table 2).

Baseline tissue saturation index (TSI, %), oxyhemoglobin ( $O_2Hb$ ,  $\mu M$ ), and deoxyhemoglobin (HHb,  $\mu M$ ) were similar between heart failure phenotypes (HFrEF and HFpEF) with different severity classifications (Weber Class A+B vs. C) (Table 2;  $p>0.05$ ).

However, significant differences for HHb ( $\mu M$ ) parameter were observed during the recovery phase when comparing both phenotypes within Weber Class A+B. This indicated a higher value in the HFrEF group ( $18.8 \pm 4.8$  vs.  $8.9 \pm 5.6$ ,  $p=0.042$ ), which means that HFrEF presented a worse recovery than HFpEF. The logic is that HFrEF presents better  $O_2$  extraction during strength exercise than HFpEF, which is probably why HFrEF recovery is worse than HFpEF.

Lastly, we did not observe significant differences for HHb ( $\mu M$ ) during the exercise phase between both phenotypes and clinical severities ( $p>0.05$ ) (Table 2). However, significant differences for HHb ( $\mu M$ ) parameter were observed during the recovery phase when comparing both phenotypes within Weber Class A+B. This indicated a higher value in the HFrEF group ( $18.8 \pm 4.8$  vs.  $8.9 \pm 5.6$ ,  $p=0.042$ ).

The TSI (Figure 1) recovery period was longer in the HFpEF compared to the HFrEF group in both Weber A+B and Weber C severity subgroups. Similarly, the recovery period in TSI was significantly longer in Weber A+B than C patients in both HFpEF and HFrEF phenotypes (Figure 1).

Although the drop in  $O_2Hb$  during exercise was similar in both phenotypes when considering the severity A+B, the return to baseline was faster in HFrEF than HFpEF (Figure 2). This faster return to baseline threshold in HFrEF also occurred when comparing both phenotypes at Weber C severity. In addition, when comparing the severities A+B versus C in HFpEF, a higher drop-out occurred at Weber Class A+B, and a worse recovery was identified for the patients with Weber C severity.

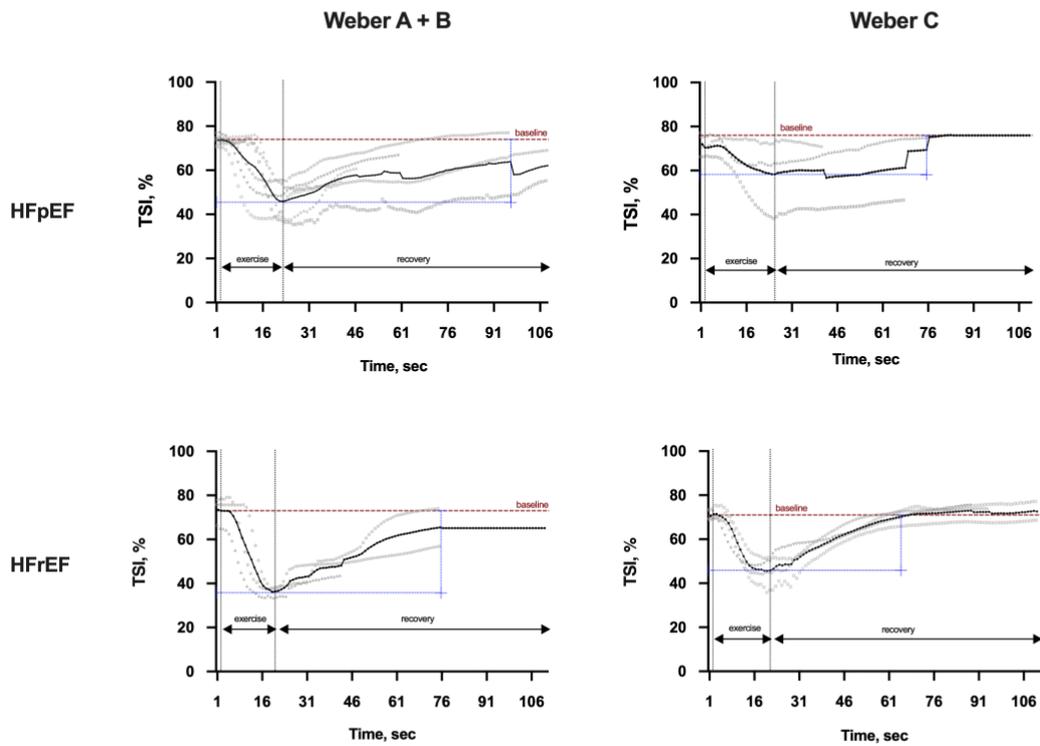
The recovery period for HHb (Figure 3) was extended for HFpEF compared to HFrEF severity A+B. Similarly, in the first seconds of recovery for severity C, HFpEF maintained more HHb, while HFrEF dropped out faster. HFpEF had a worse recovery compared to HFrEF, regardless of severity.

**Table 2.** NIRS during isokinetic muscle strength parameters in both heart failure phenotypes and Weber Class.

Parameters	HFpEF (n = 10)		HFrEF (n = 7)		HFpEF vs. HFrEF		Weber Class A+B vs. Weber Class C		HFpEF vs. HFrEF
	Weber Class A+B (n = 6)	Weber Class C (n = 4)	Weber Class A+B (n = 3)	Weber Class C (n = 4)	p-value	p-value	p-value	p-value	p-value
	Mean ± SD (95% CI)	Mean ± SD (95% CI)	Mean ± SD (95% CI)	Mean ± SD (95% CI)	Mean Difference A+B (95% CI)	Mean Difference C (95% CI)	Mean Difference HFpEF (95% CI)	Mean Difference HFrEF (95% CI)	Mean Difference (95% CI)
<b>TSI (%)</b>									
Baseline	73.7 ± 2.2 (71.3 to 76.0)	72.0 ± 5.1 (63.9 to 80.2)	73.4 ± 6.1 (58.3 to 88.6)	70.5 ± 2.0 (67.3 to 73.7)	0.958 <sup>a</sup> 0.21(-13.8 to 14.2)	0.616 <sup>a</sup> 1.5(-6.2 to 9.2)	0.578 <sup>a</sup> -1.7(-9.4 to 6.1)	0.497 <sup>a</sup> -2.9(16.7 to 10.9)	0.532 <sup>a</sup> 1.2(-2.9 to 5.4)
Exercise	44.2 ± 8.2 (35.7 to 52.8)	57.6 ± 13.7 (35.9 to 79.4)	36.0 ± 2.4 (30.1 to 41.9)	44.8 ± 6.6 (34.3 to 55.3)	0.060 <sup>a</sup> 8.2 (-0.5 to 16.9)	0.161 <sup>a</sup> 12.9 (-7.6 to 33.3)	0.146 <sup>a</sup> 13.4 (-6.9 to 33.7)	0.071 <sup>a</sup> 8.8 (-1.2 to 18.8)	0.083 <sup>a</sup> 8.6 (-1.3 to 18.4)
Recovery	64.1 ± 8.5 (55.1 to 73.0)	65.1 ± 13.5 (43.6 to 86.5)	58.1 ± 15.3 (20.2 to 96.1)	73.8 ± 3.7 (67.9 to 79.7)	0.583 <sup>a</sup> 5.9 (-26.7 to 38.5)	0.290 <sup>a</sup> -8.7 (-29.4 to 12.0)	0.899 <sup>a</sup> 1.0 (-19.0 to 21.0)	0.214 <sup>a</sup> 15.7 (-20.3 to 51.6)	0.475 <sup>b</sup> -2.6 (-14.7 to 8.4)
<b>O<sub>2</sub>Hb (μM)</b>									
Baseline	0.0 ± 1.2 (-1.3 to 1.3)	0.0 ± 0.6 (-0.9 to 0.9)	-0.2 ± 0.3 (-1.3 to 1.3)	0.7 ± 0.9 (-0.5 to 1.5)	0.712 <sup>a</sup> -0.2 (-1.1 to 1.5)	0.245 <sup>a</sup> -0.7 (-2.0 to 0.6)	0.990 <sup>a</sup> 0.0 (-1.4 to 1.3)	0.132 <sup>a</sup> 0.9 (-0.4 to 2.2)	0.475 <sup>b</sup> -2.6 (-14.7 to 8.4)
Exercise	-27.2 ± 9.2 (-36.8 to -17.6)	-10.9 ± 3.8 (-17.0 to -4.8)	-30.0 ± 6.7 (-46.5 to -13.4)	-23.7 ± 5.7 (-32.8 to -14.5)	0.626 <sup>a</sup> 2.8 (-10.6 to 16.2)	0.029 <sup>b*</sup> 13.5 (0.1 to 21.2)	0.006 <sup>a*</sup> 16.3 (6.4 to 26.2)	0.400 <sup>b</sup> 5.8 (-2.6 to 22.4)	0.204 <sup>a</sup> 5.7 (-3.4 to 14.8)
Recovery	-4.1 ± 7.9 (-12.4 to 4.2)	-3.0 ± 3.4 (-8.4 to 2.4)	-4.5 ± 8.3 (-25.1 to 16.2)	5.9 ± 2.8 (1.4 to 10.4)	0.957 <sup>a</sup> 0.3 (-15.9 to 16.5)	0.007 <sup>a*</sup> -8.9 (-14.4 to -3.5)	0.766 <sup>a</sup> 1.1 (-7.4 to 9.7)	0.154 <sup>a</sup> 10.4 (-8.3 to 29.1)	0.167 <sup>a</sup> -5.2 (-12.8 to 2.5)
<b>HHb (μM)</b>									
Baseline	-0.1 ± 0.3 (-0.4 to 0.2)	-0.2 ± 0.4 (-0.7 to 0.4)	-0.1 ± 0.2 (-0.6 to 0.5)	0.5 ± 0.6 (-0.5 to 1.0)	0.809 <sup>a</sup> -0.04 (-0.5 to 0.4)	0.128 <sup>a</sup> -0.6 (-1.5 to 0.3)	0.866 <sup>a</sup> 0.0 (-0.6 to 0.5)	0.160 <sup>a</sup> 0.5 (-0.3 to 1.4)	0.124 <sup>a</sup> -0.4 (-0.9 to 0.1)
Exercise	14.0 ± 6.4 (7.4 to 20.7)	3.4 ± 7.6 (-8.7 to 15.5)	11.6 ± 5.2 (-1.2 to 24.5)	8.3 ± 4.3 (1.4 to 15.2)	0.571 <sup>a</sup> 2.4 (-7.7 to 12.5)	0.313 <sup>a</sup> -4.9 (-16.4 to 6.5)	0.062 <sup>a</sup> -10.7 (-22.1 to 0.7)	0.415 <sup>a</sup> -3.4 (-13.6 to 6.9)	0.992 <sup>a</sup> 0.0 (-6.8 to 6.9)
Recovery	8.9 ± 5.6 (3.0 to 14.8)	4.6 ± 6.1 (-5.0 to 14.4)	18.8 ± 4.8 (6.9 to 30.8)	0.7 ± 1.7 (-2.0 to 3.5)	0.042 <sup>a*</sup> -10.0 (-19.4 to -0.5)	0.289 <sup>a</sup> 4.0 (-5.4 to 13.3)	0.313 <sup>a</sup> -4.2 (-13.5 to 5.1)	0.016 <sup>a*</sup> -18.1 (-28.9 to -7.3)	0.771 <sup>a</sup> -1.3 (-11.0 to 8.4)

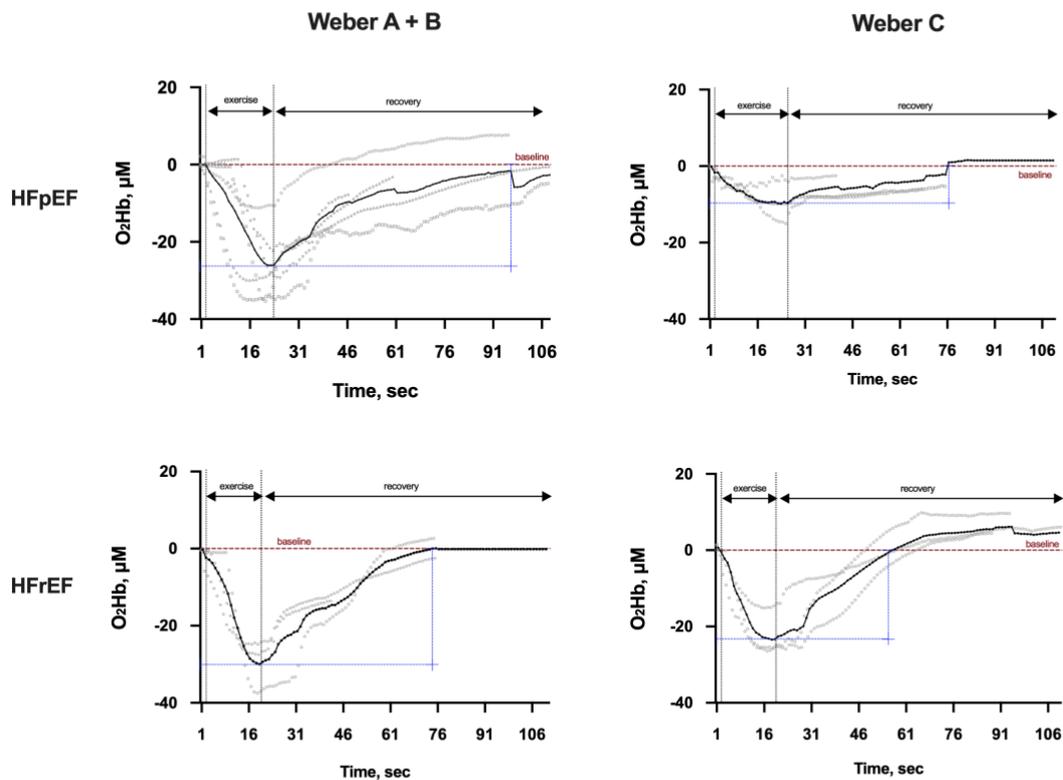
**Legend:** Values are expressed as mean ± standard deviation (SD), mean difference (MD), and 95% confidence interval (95% CI) or median difference, number of included patients (n). **Statistics:** <sup>a</sup> Unpaired t-test (MD and 95% CI); <sup>b</sup> Mann-Whitney test (Hodge-Lehmann's median difference considered); \* p ≤ 0.05. **Abbreviations:** HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction.

**Figure 1.** Representative cases of local oxygen extraction (tissue saturation index - TSI, %) during isokinetic muscle strength evaluation by the Weber Class in both heart failure phenotypes.



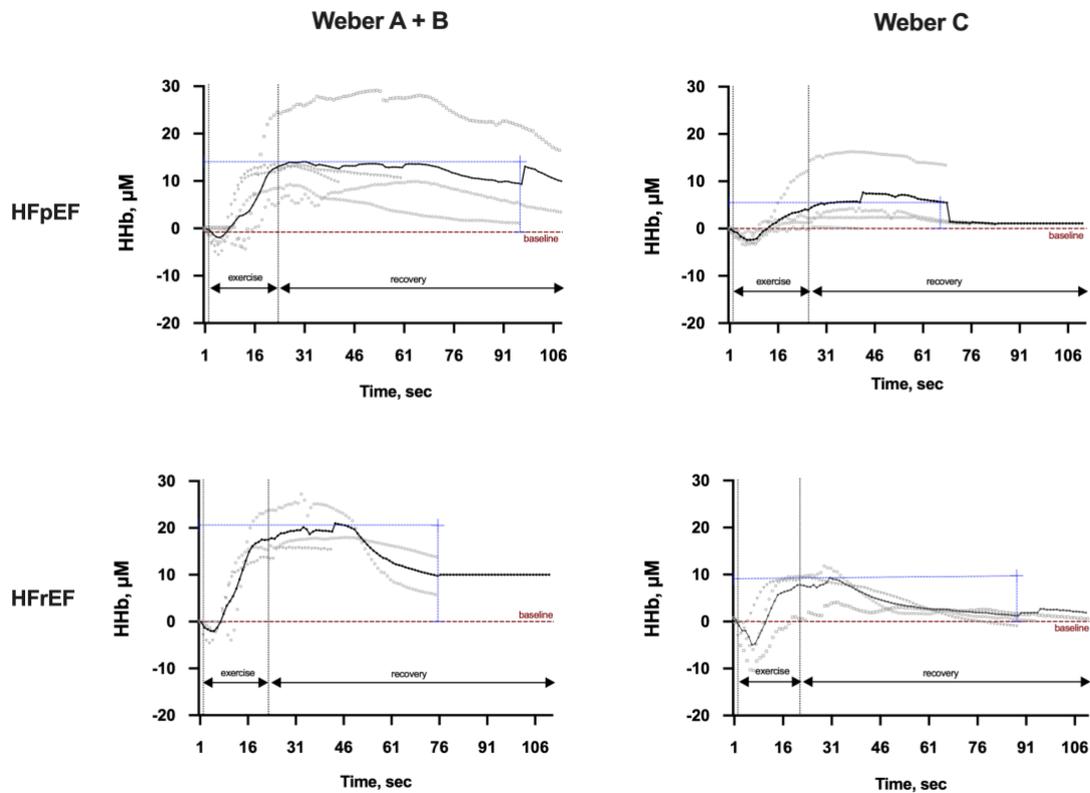
**Legend:** Average and individual behavior of local oxygen extraction (tissue saturation index) during isokinetic muscle strength maneuver by the Weber Class A+B or C in between heart failure patients' groups. HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; TSI, tissue saturation index; sec, seconds.

**Figure 2.** Representative cases of local oxygen extraction (oxygenation - O<sub>2</sub>Hb,  $\mu$ M) during isokinetic muscle strength evaluation by the Weber Class in both heart failure phenotypes.



**Legend:** Average and individual behavior of local oxygen extraction (oxygenation) during isokinetic muscle strength maneuver by the Weber Class A+B or C in between heart failure patients' groups. HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; O<sub>2</sub>Hb, oxyhemoglobin; sec, seconds;  $\mu$ M, micrometer.

**Figure 3.** Representative cases of local oxygen extraction (deoxygenation - HHb,  $\mu\text{M}$ ) during isokinetic muscle strength evaluation by the Weber Class in both heart failure phenotypes.



**Legend:** Average and individual behavior of local oxygen extraction (deoxygenation) during isokinetic muscle strength maneuver by the Weber Class A+B or C in between heart failure patients' groups. HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HHb, deoxyhemoglobin; sec, seconds;  $\mu\text{M}$ , micrometer.

### *Isokinetic muscle strength parameters*

No isokinetic muscle strength parameters (peak torque, peak torque/body mass, maximal repetition total work, work/body weight, total work, work fatigue, and average power) were different among phenotypes, nor between disease severity states ( $p>0.05$ ) (Table 3).

### *Ultrasound-derived parameters (echo intensity and muscle thickness)*

Muscle thickness (MT, cm) (Table 4) did not exhibit significant differences between HFpEF and HFrEF groups for quadriceps femoris and rectus femoris analysis ( $p>0.05$ ). In addition, smaller MT was observed in HFpEF patients with Weber Class C ( $p=0.02$ ). There was no difference in echo intensity of the rectus femoris between phenotypes ( $p>0.05$ ) despite the greater echo intensity on the HFpEF on Weber C compared to the Weber Class A+B. ( $31.7 \pm 9.0$  vs.  $14.1 \pm 8.7$ ,  $p=0.003$ ).

### *Associations*

Regarding the association between muscle microcirculation dynamics during strength exercise testing (TSI, O<sub>2</sub>Hb, and HHb) and isokinetic muscle strength parameters (PT) for both phenotypes and severities, there was no statistical significance for any association ( $p>0.05$ ) (Table 5). There was also no correlation between TSI, O<sub>2</sub>Hb, and HHb with peak  $\dot{V}O_2$  ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) ( $p>0.05$ ). The association between the muscle microcirculation dynamics (TSI, O<sub>2</sub>Hb, and HHb) with peak power output (W) were not found ( $p>0.05$ ).

However, regarding the associations between ultrasound-derived measures of rectus femoris (RF) echo intensity and muscle thickness (MT, cm) and cardiorespiratory fitness (peak  $\dot{V}O_2$ ,  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), RF\_EI was strongly negatively associated with peak  $\dot{V}O_2$  ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) only in HFpEF phenotype in patients with worse severity status (Weber C) ( $p=0.032$ ;  $r=-0.910$ ). A moderate association between RF\_MT and isokinetic PT was observed only in HFrEF phenotype with Weber C ( $p=0.049$ ;  $r=-0.880$ ). There was also no correlation between RF\_EI with PT (Nm) ( $p>0.05$ ). Likewise, there was no association between RF\_MT and peak  $\dot{V}O_2$  or peak power output ( $p>0.05$ ).

**Table 3.** Isokinetic muscle strength parameters in both heart failure phenotypes and Weber Class.

Parameters	HFpEF (n = 10)		HFrEF (n = 7)		HFpEF vs. HFrEF		Weber Class A+B vs. Weber Class C		HFpEF vs. HFrEF
	Weber Class A+B (n = 6)	Weber Class C (n = 4)	Weber Class A+B (n = 3)	Weber Class C (n = 4)	p-value	p-value	p-value	p-value	p-value
	Mean ± SD (95% CI)	Mean ± SD (95% CI)	Mean ± SD (95% CI)	Mean ± SD (95% CI)	Mean Difference A+B (95% CI)	Mean Difference C (95% CI)	Mean Difference HFpEF (95% CI)	Mean Difference HFrEF (95% CI)	Mean Difference (95% CI)
PT, Nm	125.5 ± 25.7 (98.6 to 152.4)	68.2 ± 10.8 (51.1 to 85.3)	136.8 ± 47.5 (18.7 to 254.8)	83.4 ± 38.8 (21.6 to 145.1)	>0.999 <sup>b</sup> -2.0 (-74.4 to 47.6)	0.500 <sup>a</sup> -15.2 (-74.7 to 44.4)	0.019 <sup>*b</sup> 64.8 (11.4 to 83.6)	0.190 <sup>a</sup> 53.4 (-41.3 to 148.1)	0.887 <sup>b</sup> 10.4 (-49.8 to 37.2)
PT/Body Mass, Nm.kg	139.2 ± 28.9 (108.9 to 169.6)	82.4 ± 1.9 (79.4 to 85.3)	159.7 ± 32.6 (78.6 to 240.7)	105.2 ± 37.9 (45.0 to 165.5)	0.414 <sup>a</sup> -20.5 (-84.6 to 43.7)	0.314 <sup>a</sup> -22.9 (-83.0 to 37.3)	0.005 <sup>*a</sup> 56.8 (26.5 to 87.2)	0.099 <sup>a</sup> 54.4 (-15.1 to 123.9)	0.561 <sup>a</sup> -12.1 (-56.3 to 32.1)
Maximal Repetition Total Work, J	143.5 ± 32.2 (109.7 to 177.3)	79.5 ± 15.7 (54.4 to 104.5)	151.5 ± 43.9 (42.6 to 260.5)	99.4 ± 45.2 (27.5 to 171.4)	0.796 <sup>a</sup> -8.0 (-96.7 to 80.7)	0.454 <sup>a</sup> -20.0 (-88.5 to 48.6)	0.003 <sup>*a</sup> 64.1 (28.4 to 99.7)	0.191 <sup>a</sup> 52.1 (-37.9 to 142.1)	0.869 <sup>a</sup> -3.9 (-53.9 to 46.2)
Work/Body Weight, %	159.2 ± 36.6 (120.8 to 197.7)	95.9 ± 10.5 (79.1 to 112.6)	177.9 ± 26.3 (112.5 to 243.3)	125.1 ± 40.9 (60.0 to 190.1)	0.417 <sup>a</sup> -18.7 (-71.7 to 34.3)	0.251 <sup>a</sup> -29.2 (-92.1 to 33.8)	0.007 <sup>*a</sup> 63.4 (24.8 to 101.9)	0.093 <sup>*a</sup> 52.9 (-12.8 to 118.5)	0.527 <sup>a</sup> -13.8 (-59.7 to 32.1)
Total Work, J	2253.5 ± 523.0 (1704.6 to 2802.3)	1245.4 ± 193.5 (937.5 to 1553.2)	2351.1 ± 674.5 (675.7 to 4026.6)	1398.2 ± 593.7 (453.5 to 2342.9)	0.839 <sup>a</sup> -98.7 (-1448.2 to 1252.8)	0.653 <sup>a</sup> -152.9 (-1055.7 to 749.9)	0.004 <sup>*a</sup> 1008.1 (450.3 to 1565.9)	0.122 <sup>a</sup> 952.9 (-396.0 to 2301.8)	0.905 <sup>a</sup> 43.6 (-736.2 to 823.4)
Work Fatigue, %	36.5 ± 11.0 (24.9 to 48.0)	32.8 ± 19.2 (2.2 to 63.4)	40.0 ± 9.3 (17.0 to 63.0)	48.1 ± 2.0 (44.9 to 51.3)	0.634 <sup>a</sup> -3.6 (-21.7 to 14.6)	0.209 <sup>a</sup> -15.3 (-45.7 to 15.1)	0.747 <sup>a</sup> 3.7 (-24.9 to 32.2)	0.267 <sup>a</sup> -8.1 (-30.1 to 13.9)	0.133 <sup>b</sup> -8.3 (-15.1 to 1.7)
Average Power, W	189.4 ± 47.1 (140.0 to 238.8)	103.0 ± 22.7 (66.9 to 139.1)	206.4 ± 78.1 (12.4 to 400.3)	114.4 ± 54.6 (27.6 to 201.2)	0.753 <sup>a</sup> -17.0 (-181.1 to 147.1)	0.719 <sup>a</sup> -11.4 (-93.4 to 70.6)	0.005 <sup>*a</sup> 86.4 (34.4 to 138.4)	0.168 <sup>a</sup> 92.0 (-64.6 to 248.4)	0.978 <sup>a</sup> 1.0 (-75.2 to 77.2)

**Legend:** Values are expressed as mean ± standard deviation (SD), mean difference (MD) and 95% confidence interval (95% CI) or median difference, number of included patients (n). **Statistics:** <sup>a</sup> Unpaired t-test (MD and 95% CI); <sup>b</sup> Mann-Whitney test (Hodge-Lehmann's median difference considered); \* p ≤ 0.05. **Abbreviations:** HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; PT, peak torque to Nm, newton-meter; J, Joules; W, Watt.

**Table 4.** Ultrasound-derived parameters (echo intensity and muscle thickness) in both heart failure phenotypes and Weber Class.

Parameters	HFpEF (n = 16)		HFrfEF (n = 12)		HFpEF vs. HFrfEF		Weber Class A+B vs. Weber Class C		HFpEF vs. HFrfEF
	Weber Class A+B (n = 11)	Weber Class C (n = 5)	Weber Class A+B (n = 7)	Weber Class C (n = 5)	p-value	p-value	p-value	p-value	p-value
	Mean ± SD (95% CI)	Mean ± SD (95% CI)	Mean ± SD (95% CI)	Mean ± SD (95% CI)	Mean Difference A+B (95% CI)	Mean Difference C (95% CI)	Mean Difference HFpEF (95% CI)	Mean Difference HFrfEF (95% CI)	Mean Difference (95% CI)
<b>Echo intensity, 0-255</b>									
m. rectus femoris	14.1 ± 8.7 (8.2 to 19.9)	29.7 ± 8.4 (19.3 to 40.2)	13.1 ± 5.5 (8.0 to 18.2)	15.1 ± 6.8 (6.8 to 23.5)	0.786 <sup>a</sup> 0.9 (-6.2 to 8.1)	0.017 <sup>a*</sup> 14.6 (3.4 to 25.9)	0.009 <sup>a*</sup> -15.7 (-26.2 to -5.2)	0.606 <sup>a</sup> -2.0 (-10.6 to 6.6)	0.140 <sup>a</sup> 5.0 (-1.8 to 11.8)
<b>Muscle thickness, cm</b>									
m. rectus femoris	2.1 ± 0.5 (1.7 to 2.4) <b>(n = 10)</b>	1.7 ± 0.3 (1.3 to 2.1) <b>(n = 4)</b>	1.9 ± 0.4 (1.5 to 2.3) <b>(n = 7)</b>	1.5 ± 0.5 (0.9 to 2.1) <b>(n = 5)</b>	0.435 <sup>b</sup> 0.2 (-0.3 to 0.9)	0.397 <sup>a</sup> 0.2 (-0.4 to 0.8)	0.134 <sup>a</sup> 0.4 (-0.1 to 0.8)	0.145 <sup>b</sup> 0.3 (-0.2 to 1.0)	0.196 <sup>a</sup> 0.2 (-0.1 to 0.6)
m. quadriceps femoris	3.8 ± 0.7 (3.3 to 4.3)	3.0 ± 0.4 (2.3 to 3.6)	3.6 ± 0.8 (2.8 to 4.3)	2.8 ± 1.0 (1.6 to 4.0)	0.570 <sup>a</sup> 0.2 (-0.6 to 1.1)	0.734 <sup>a</sup> 0.2 (-1.1 to 1.4)	0.023 <sup>a*</sup> 0.8 (0.1 to 1.5)	0.203 <sup>a</sup> 0.8 (-1.5 to 2.0)	0.364 <sup>a</sup> 0.4 (-0.6 to 1.3)

**Legend:** Values are expressed as mean ± standard deviation (SD), mean difference (MD), and 95% confidence interval (95% CI) or median difference, number of included patients (n). **Statistics:** <sup>a</sup> Unpaired t-test (MD and 95% CI); <sup>b</sup> Mann-Whitney test (Hodge-Lehmann's median difference considered); \* p ≤ 0.05. **Abbreviations:** HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrfEF, heart failure with reduced ejection fraction; echo intensity, 0=black, and 255=white; m, muscle; cm, centimeters.

**Table 5.** Associations between exercise oxygenation response (TSI, O<sub>2</sub>Hb e HHb,  $\mu$ M) via near-infrared spectroscopy (NIRS) and echo intensity (RF\_EI) with isokinetic muscle strength parameter (PT, Nm), cardiorespiratory fitness (peak  $\dot{V}O_2$ , mL.Kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) and peak power output in both HF phenotypes (HFpEF and HFrEF) according to disease severity (Weber A+B and Weber C).

Groups		TSI x PT	O <sub>2</sub> Hb x PT	HHb x PT	TSI x peak $\dot{V}O_2$	O <sub>2</sub> Hb x peak $\dot{V}O_2$	HHb x peak $\dot{V}O_2$	TSI x peak power output	O <sub>2</sub> Hb x peak power output	HHb x peak power output
HFpEF (Weber A+B)	r	-0.429 <sup>b</sup>	-0.429 <sup>b</sup>	0.600 <sup>b</sup>	0.118 <sup>a</sup>	0.084 <sup>a</sup>	0.152 <sup>a</sup>	-0.366 <sup>a</sup>	-0.074 <sup>a</sup>	0.378 <sup>a</sup>
	p	0.419	0.419	0.242	0.824	0.874	0.773	0.476	0.889	0.461
HFrEF (Weber A+B)	r	0.601 <sup>a</sup>	-0.042 <sup>a</sup>	0.009 <sup>a</sup>	0.619 <sup>a</sup>	-0.955 <sup>a</sup>	-0.969 <sup>a</sup>	0.830 <sup>a</sup>	-0.369 <sup>a</sup>	-0.312 <sup>a</sup>
	p	0.590	0.973	0.994	0.575	0.191	0.158	0.376	0.760	0.793
HFpEF (Weber C)	r	-0.414 <sup>a</sup>	-0.419 <sup>a</sup>	0.170 <sup>a</sup>	-0.621 <sup>a</sup>	-0.915 <sup>a</sup>	0.321 <sup>a</sup>	0.527 <sup>a</sup>	-0.815 <sup>a</sup>	0.127 <sup>a</sup>
	p	0.586	0.581	0.823	0.380	0.085	0.679	0.474	0.185	0.873
HFrEF (Weber C)	r	0.339 <sup>a</sup>	0.800 <sup>b</sup>	0.244 <sup>a</sup>	-0.196 <sup>a</sup>	0.600 <sup>b</sup>	0.726 <sup>a</sup>	0.616 <sup>a</sup>	0.800 <sup>b</sup>	-0.078 <sup>a</sup>
	p	0.661	0.333	0.756	0.804	0.417	0.274	0.384	0.333	0.922
		RF_EI x PT	RF_EI x peak $\dot{V}O_2$	RF_EI x peak power output	MT_RF x PT	MT_RF x peak $\dot{V}O_2$	MT_RF x peak power output			
HFpEF (Weber A+B)	r	-0.331 <sup>b</sup>	-0.068 <sup>a</sup>	0.031 <sup>a</sup>	0.082 <sup>b</sup>	0.599 <sup>a</sup>	0.575 <sup>a</sup>			
	p	0.320	0.842	0.929	0.811	0.052	0.068			
HFrEF (Weber A+B)	r	-0.036 <sup>b</sup>	0.018 <sup>b</sup>	0.179 <sup>b</sup>	0.593 <sup>b</sup>	0.187 <sup>b</sup>	0.297 <sup>b</sup>			
	p	0.964	0.988	0.713	0.174	0.701	0.529			
HFpEF (Weber C)	r	0.121 <sup>a</sup>	-0.910 <sup>a</sup>	-0.081 <sup>a</sup>	0.405 <sup>a</sup>	0.468 <sup>a</sup>	0.108 <sup>a</sup>			
	p	0.847	0.032 <sup>a*</sup>	0.897	0.499	0.426	0.093			
HFrEF (Weber C)	r	-0.228 <sup>a</sup>	-0.430 <sup>a</sup>	-0.125 <sup>a</sup>	0.880 <sup>a</sup>	0.613 <sup>a</sup>	0.900 <sup>a</sup>			
	p	0.713	0.470	0.842	0.049 <sup>*</sup>	0.271	0.083			

**Legend:** Values are expressed as absolute values. **Statistics:** <sup>a</sup>Person's correlation test (r correlation coefficient with 0.00 no association; 0.20 weakly; 0.50 moderately; 0.8 strongly and 1.00 perfectly) and <sup>b</sup> Spearman's correlation test (rho correlation coefficient with 0.00 to 0.20 negligible; 0.21 to 0.40 weak; 0.41 to 0.60 moderate; 0.61 to 0.80 strong and 0.81 to 1.00 very strong); \* p  $\leq$  0.05, correlation coefficient of 0.40-0.59 were considered moderate. **Abbreviations:** TSI, tissue saturation index; PT, peak torque;  $\dot{V}O_2$ , oxygen uptake; O<sub>2</sub>Hb, oxyhemoglobin; HHb, deoxyhemoglobin; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; RF, rectus femoris muscle; EI, echo intensity.

## Discussion

Our study found poor peripheral muscle microcirculation dynamics, particularly in HFpEF patients during isokinetic muscle strength testing, which was more pronounced in Weber C patients. Also, HFrEF with Weber Class A+B presented a worse recovery than HFpEF following the rationale that HFrEF presents better O<sub>2</sub> extraction during strength exercise than HFpEF, which seems to justify why HFrEF recovery worsens than HFpEF for the HHb parameter. Moreover, although lower limb muscle strength and ultrasound-derived thickness were not different between subgroups, echo intensity revealed worse muscle quality than HFpEF patients. This was negatively associated with cardiorespiratory fitness in the same phenotype. Hence, our preliminary findings suggest that peripheral muscle microcirculation dynamics can affect a strength-type exercise similar to an aerobic-type exercise in HFpEF.

A similar local oxygen response decrease in HFpEF was also observed during a cardiopulmonary exercise test (CPET), highlighting the significant role of impaired arteriovenous O<sub>2</sub> difference augmentation in contributing to exercise intolerance in the HFpEF population [19]. Moreover, the arteriovenous O<sub>2</sub> difference is also reduced in HFpEF when performing a hand dynamometer test [46]. Another study evaluated the oxygen response during plantar flexion exercise by magnetic resonance with spectroscopy in HFpEF patients and healthy individuals, revealing a poor performance in HFpEF patients, indicated by a faster decrease in phosphocreatine and consequent impairment in the ATP flow [47,48], possible causing microvascular damage [49]. Our findings demonstrated that Weber Class C patients presented a reduced capability to reach a greater oxygen extraction during exercise in HFpEF compared to Classes A and B during an isokinetic muscle strength test. Moreover, an extended recovery duration was found in HFpEF in both severities classes. A previous study comparing HFpEF and healthy controls identified that the major mechanism underlying the functional impairment in such group appears to be related to deranged peripheral hemodynamics, including a reduced leg blood flow and vascular conductance [50]. The current study thus adds to previous research that HFpEF patients experience significant abnormalities in skeletal muscle oxygen extraction during strength-type exercises. The latter could contribute to exercise intolerance, particularly when greater (skeletal muscle) exercise intensities are elicited.

Higher echo intensity values have been related to an increased intramuscular adipose and connective tissue distribution [51-53]. Previous studies have shown that HFpEF presents 30% higher fat tissue and intramuscular fat tissue than the healthy population [54,23,55]. Our study arouses new findings regarding muscular quality differences between HFpEF and HFrEF.

Considering all HF severities, our study has found an increasing trend of the RF echo intensity in the HFpEF phenotype with Weber Class C. Interestingly; the higher echo intensity was associated with a lower peak  $\dot{V}O_2$  in HFpEF participants in the Weber C severity subgroup. This could demonstrate different mechanisms related to exercise intolerance in HFpEF, suggesting a closer association between muscle quality, disease severity, and exercise intolerance. Furthermore, Nakano et al. [56] described a positive correlation between quadriceps femoris echo intensity and NYHA class and age. A negative correlation between quadriceps femoris echo intensity and peak  $\dot{V}O_2$  was also described in HF and healthy subjects [56].

A greater quantity of type II muscle fiber in HF and the lower capillarity ratio per fiber were already related to greater exercise intolerance in previous studies [14,23]. Similarly, a lower amount of type I fiber has been shown to cause a lower peak  $\dot{V}O_2$  [14,23]. Furthermore, the reduced oxidative and diffusive capacity combined with a low exercise tolerance on HF patients compared to healthy volunteers suggests that skeletal muscle metabolism is a potentially important target for future HF treatment strategies [48,57,58], providing more assertive and individualized treatment strategies.

This study contains limitations that might be addressed. First, a limited study population may reduce the results' external validity, and the results should be interpreted with caution. However, this study presents for the first time microvascular dynamics during strength exercise, helping to understand exercise intolerance in heart failure. Also, despite considering clinical signs, symptoms, and echocardiographic data to justify the clinical diagnosis, not all patients had their BNP tested; however, the patients were evaluated and diagnosed by cardiologists. Finally, considering this is the first study evaluating local oxygen extraction during isokinetic muscle strength and echo intensity in HFrEF vs. HFpEF, these findings add new insights future well-designed randomized controlled trials are needed to understand better the effects of the peripheral muscle microcirculation dynamics during strength exercise testing in heart failure patients.

## Conclusions

Despite similar isokinetic muscle strength between HFpEF and HFrEF, our study reveals a pronounced microcirculatory impairment and slower recovery following a during isokinetic muscle strength testing in HFpEF, coupled with ultrasound-detectable musculoskeletal abnormalities, which was also strongly associated with cardiorespiratory capacity, particularly in those more severely affected (Weber C). Oxidative and structural muscle impairment is a possible

underlying exercise intolerance mechanism, which appears able to impact strength modality in HFpEF.

## **Acknowledgments**

The authors acknowledge all patients' availability and the research group (GPRC) that made this study possible. We also acknowledge the laboratory coordinators from the University of Brasília (Laboratório de Fisiologia e Laboratório de Treinamento de Força da Universidade de Brasília), MEDCOR clinic for the echocardiographic images assessments , and Ms. Robson Borges who have helped to recruit patients.

## **Author information**

### *Affiliations*

#### **University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil**

Amanda Vale-Lira, Natália Turri-Silva, João Luiz Quagliotti Durigan & Gerson Cipriano Júnior

#### **Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brazil**

Gaspar R. Chiappa

#### **Hasselt University, Faculty of Rehabilitation Sciences - BIOMED-REVAL (Rehabilitation Research Centre), Diepenbeek, Belgium**

Natália Turri-Silva, Kenneth Verboven & Dominique Hansen

#### **Heart Centre Hasselt, Jessa Hospital, Hasselt, Diepenbeek, Belgium**

Dominique Hansen

### *Author contributions*

AVL, NTS, and GCJ conceived the study design; AVL and NTS conducted the study; AVL analyzed the results; AVL, NTS, KV, JQD, GRC, DH, and GCJ, interpreted of data. All authors reviewed the manuscript and approved the submitted version.

## **Competing interests**

The authors declare no competing interests.

## **Data availability**

The datasets generated during or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## References

1. Naghavi, M. *et al.* Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2013. *Lancet*. **385**, 117-71; [10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases: key facts [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (2017).
3. Junior, G.C., Neves, L. M. T., Cipriano, G. F. B., Chiappa, G. R. & Borghi-Silva, A. Cardiovascular disease prevention and implications for worksite health promotion programs in Brazil. *Prog Cardiovasc Dis*. **56**, 943-500 (2014); [10.1016/j.pcad.2013.10.018](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.018)
4. Heidenreich, P. A. *et al.* Forecasting the impact of heart failure in the United States. *Circ Heart Fail*. **6**, 606-619 (2013); [10.1161/HHF.0b013e318291329](https://doi.org/10.1161/HHF.0b013e318291329)
5. Ponikowski, P., *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. **18**, 891-975 (2016); [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128)
6. Redfield, M. M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. **375**, 1868-1877 (2016); [10.1056/NEJMcp1511175](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1511175)
7. Dhingra, A. *et al.* Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. **11**, 354-365 (2014); [10.1007/s11897-014-0223-7](https://doi.org/10.1007/s11897-014-0223-7)
8. Owan T.E., *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. **355**, 251–259 (2006); [10.1056/NEJMoa052256](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052256)
9. Kemp, C. D. & Conte, J. V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. **21**, 365-371 (2012); [10.1016/j.carpath.2011.11.007](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.007)
10. Esposito, F., Mathieu-Costello, O., Shabetai, R., Wagner, P. D. & Richardson, R. S. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J Am Coll Cardiol*. **55**, 1945-1954 (2010); [10.1016/j.jacc.2009.11.086](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.086)
11. Bocchi, E. A., *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. **98**, 1-33 (2012); [pdf/abc/v93n1s1/abc93\\_1s1.pdf](https://doi.org/10.1016/j.abc.2012.11.007)

12. Poole, D.C., Richardson, R.S., Haykowsky, M.J., Hirai, D.M. & Musch, T.I. Exercise limitations in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Appl Physiol.* **1**, 208-224 (2018); [10.1152/jappphysiol.00747.2017](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00747.2017)
13. Coats, A. J. S., Clark, A. L., Piepoli, M., Volterrani, M. & Poole-Wilson, P. A. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J.* **72**, 36-39 (1994); [10.1136/hrt.72.2\\_Suppl.S36](https://doi.org/10.1136/hrt.72.2_Suppl.S36)
14. Adams, V., Linke, A. & Winzer, E. Skeletal muscle alterations in HFrEF vs. HFpEF. *Curr Heart Fail Rep.* **14**, 489-497 (2017); [10.1007/s11897-017-0361-9](https://doi.org/10.1007/s11897-017-0361-9)
15. Kan Van, G. A. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* **13**, 708-712 (2009); [10.1007/s12603-009-0201-z](https://doi.org/10.1007/s12603-009-0201-z)
16. Bekfani, T. *et al.* Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Inter J Cardiol.* **222**, 41-46 (2016); [10.1016/j.ijcard.2016.07.135](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.135)
17. Poole, D. C., Hirai, D. M., Copp, S. W. & Musch, T. I. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **302**, H1050-1063 (2012); [10.1152/ajpheart.00943.2011](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00943.2011)
18. Haykowsky, M. J., *et al.* Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* **58**, 265-274 (2011); [10.1016/j.jacc.2011.02.055](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.055)
19. Dhakal, B. P., *et al.* Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail.* **8**, 286-294 (2015); [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825)
20. Wilson, J.R., Mancini, D.M. & Dunkman, W.B. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation.* **87**, 470-475 (1993); [10.1161/01.CIR.87.2.470](https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.2.470)
21. Borlaug, B. A., *et al.* Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* **56**, 845-854 (2010); [10.1016/j.jacc.2010.03.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.077)
22. Boyes, N. G., *et al.* Effects of heavy-intensity priming exercise on pulmonary oxygen uptake kinetics and muscle oxygenation in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **316**, 199-209 (2019); [doi.org/10.1152/ajpregu.00290.2018](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00290.2018)

23. Kitzman, D.W., *et al.* Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **306**, H1364-1370 (2014); [10.1152/ajpheart.00004.2014](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00004.2014)
24. Haykowsky, M. J., *et al.* Regional adipose distribution and its relationship to exercise intolerance in older obese patients who have heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* **6**, 640-649 (2018); [doi.org/10.1016/j.jchf.2018.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.06.002)
25. Niemeijer, V. M. Skeletal muscle characteristics and exercise intolerance in chronic heart failure. *Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven.* [research.tue.nl](https://research.tue.nl) (2018).
26. Marti, C. N., *et al.* Endothelial dysfunction, arterial stiffness and heart failure. *JACC.* **60**, 1455-1469 (2012); [doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.082](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.082)
27. O'Connor, C. M., *et al.* Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction the HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail.* **5**, 63-71 (2012); [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963462](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963462)
28. Montero D., Diaz-Cañestro C. Determinants of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* **254**, 224-229 (2018); [10.1016/j.ijcard.2017.10.114](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.114)
29. Malta, M., Cardoso, L.O., Bastos, F.I., Magnanini, M.M.F. & da Silva C.M.F.P. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública.* **44**, 559-565 (2010). [10.1590/S0034-89102010000300021](https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021)
30. Yancy, C.W., *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* **62**, e147–239 (2013); [doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019)
31. Guazzi, M., *et al.* 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J.* **39**, 1144-1161 (2018); [10.1093/eurheartj/ehw180](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw180).
32. Toth, M.J., *et al.* Reduced knee extensor function in heart failure is not explained by inactivity. *Int J Cardiol.* **143**, 276-282 (2010); [doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.02.040](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.02.040)
33. Toth, M.J., Miller, M.S., Ward, K.A. & Ades, P.A. Skeletal muscle mitochondrial density, gene expression, and enzyme activities in human heart failure: minimal effects of the disease and

resistance training. *J Appl Physiol* (1985). **112**, 1864-1874 (2012); [10.1152/jappphysiol.01591.2011](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01591.2011)

34. Stevens, A.L.M., *et al.* Exercise training improves insulin release during glucose tolerance testing in stable chronic heart failure patients. *J Cardio Rehabil Prev.* **35**, 37-46 (2015); [10.1097/HCR.0000000000000092](https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000092)

35. Delagardelle, C., Feiereisen, P., Krecké, R., Essamri, B. & Beissel, J. Objective effects of a 6 months' endurance and strength training program in outpatients with congestive heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* **31**, 1102-1107 (1999); [10.1097/00005768-199908000-00004](https://doi.org/10.1097/00005768-199908000-00004)

36. Delagardelle, C., *et al.* Strength/endurance training versus endurance training in congestive heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* **34**, 1868-1872 (2002); [10.1097/00005768-200212000-00002](https://doi.org/10.1097/00005768-200212000-00002)

37. Minotti, J.R., *et al.* Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure: relationship to systemic exercise performance. *J Clin Invest.* **88**, 2077-82 (1991); [10.1172/JCI115537](https://doi.org/10.1172/JCI115537)

38. Owen-Reece, H., Smith, M., Elwell, C.E. & Goldstone, J.C. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth.* **82**, 418-426 (1999); [watermark.silverchair.com/418.pdf](http://watermark.silverchair.com/418.pdf)

39. Alvares T.S., Oliveira G.V; Soares R. & Murias M. Near-infrared spectroscopy-derived total haemoglobin as an indicator of changes in muscle blood flow during exercise-induced hyperaemia. *J Sports Sci.* **38**, 751-758 (2020); [10.1080/02640414.2020.1733774](https://doi.org/10.1080/02640414.2020.1733774)

40. Tillquist, M., *et al.* Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps Muscle layer thickness. *J Parenter Enter Nutr.* **38**, 886-890 (2013); [10.1177/01486071113501327](https://doi.org/10.1177/01486071113501327)

41. Abràmoff, M.D., Magalhães, P.J. & Ram, S.J. Image processing with ImageJ. *Biophotonics Int.* **11**, 36-42 (2005); [publications/download/bio2004.pdf](http://publications/download/bio2004.pdf)

42. Arts, I. M. P., Phillens, S., Schelhaas, H. J., Overeem, S. & Zwarts, M. J. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve.* **41**, 32-41(2010); [10.1002/mus.21458](https://doi.org/10.1002/mus.21458)

43. Blazeovich, A.J., Gill, N.D. & Zhou, S. Intra- and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo. *J Anat.* **209**, 289-310 (2006); [10.1111/j.1469-7580.2006.00619.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2006.00619.x)

44. Zou K. H., Tuncali, K. & Silverman, S. G. Correlation and simple linear regression. *Radiology*. **227**, 617-622 (2003); [10.1148/radiol.2273011499](https://doi.org/10.1148/radiol.2273011499)
45. Prion, S. & Haerling, K. A. Making sense of methods and measurement: Spearman-rho ranked-order correlation coefficient. *Clinical Simulation in Nursing*. **10**, 535-536 (2014); [10.1016/j.ecns.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ecns.2014.07.005)
46. Zamani P., *et al.* Peripheral determinants of oxygen utilization in heart failure with preserved ejection fraction: central role of adiposity. *JACC Basic Transl Sci*. **5**, 211-225 (2020); [10.1016/j.jacbts.2020.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.01.003)
47. Bhella P.S., *et al.* Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. **13**, 1296-1304 (2011); [10.1093/eurjhf/hfr133](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr133)
48. Weiss K., *et al.* Fatigability, exercise intolerance and abnormal skeletal muscle energetics in heart failure. *Cir Heart Fail*. **10**, e004129 (2017); [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004129](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004129)
49. Tucker W.J., *et al.* Pathophysiology of exercise intolerance and its treatment with exercise-based cardiac rehabilitation in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. **40**, 9-16(2020); [10.1097/HCR.0000000000000481](https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000481)
50. Weavil, J.C., *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction diminishes peripheral hemodynamics and accelerates exercise-induced neuromuscular fatigue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **320**, H338-H351 (2021); [10.1152/ajpheart.00266.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00266.2020)
51. Young, H., Jenkins, N.T., Zhao, Q. & McCully, K.K. Measurement of intramuscular fat by muscle echo intensity. *Muscle Nerve*. **6**, 963-971 (2015); [10.1002/mus.24656](https://doi.org/10.1002/mus.24656)
52. Pillen, S., *et al.* Skeletal muscle ultrasound: correlation between fibrous tissue and echo intensity. *Ultrasound in Med. & Biol*. **35**, 443-446 (2009); [10.1016/j.ultrasmedbio.2008.09.016](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2008.09.016)
53. Schaufelberger, M., Eriksson, B.O., Grimby, G., Held, P. & Swedberg, K. Skeletal muscle fiber composition and capillarization in patients with chronic heart failure: relation to exercise capacity and central hemodynamics. *J Card Fail*. **1**, 267-272 (1995); [10.1016/1071-9164\(95\)90001-2](https://doi.org/10.1016/1071-9164(95)90001-2)
54. Haykowsky, M.J., *et al.* Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. **68**, 968-975 (2013); [10.1093/gerona/glt011](https://doi.org/10.1093/gerona/glt011)

55. Haykowsky, M.J., *et al.* Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and pre- served ejection fraction. *Am J Cardiol.* **113**, 1211-1216 (2014); [10.1016/j.amjcard.2013.12.031](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.031)
56. Nakano, I., *et al.* Enhanced echo intensity of skeletal muscle is associated with exercise intolerance in patients with heart failure. *J Card Fail.* **8**, 685-693 (2020); [10.1016/j.cardfail.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.09.001)
57. Molina, A.J.A., *et al.* Skeletal muscle mitochondrial content, oxidative capacity, and Mfn2 expression are reduced in older patients with heart failure and preserved ejection fraction and are related to exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol.* **8**, 636-45 (2016); [10.1016/j.jchf.2016.03.011](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.011)
58. Del Buono, M.G., *et al.* Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC State-of-the-art-review. *J Am Coll Cardiol.* **73**, 2209-2225 (2019); [10.1016/j.jacc.2019.01.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.072)

## Supplementary Material

### Methods

#### *Baseline Clinical characteristics*

##### Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)

The whole-body composition was estimated by using DXA (Lunar Prodigy Bone Densitometers, GE Healthcare, USA), with a full-body examination. Fat and lean mass were expressed in absolute values (kg), and percentage values (%) described by the DXA scan manufactured. The participants were not instructed on food intake or nutritional prescription.

##### Echocardiography

The echocardiographic measurements were performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography [1]. Classic parameters representing cardiac structure (left atrial enlargement and/or left ventricular hypertrophy) and function (ejection fraction calculation followed Simpson method) were evaluated [2]. All patients were evaluated by the same cardiologist using an ultrasound (Vivid S6, GE Healthcare, Tirat Carmel/ Haifa, Israel) and probe (matricial 4V; setorial 3Sc) with both GE *3Sc-RS Probe* (Sector) and the GE 4V-D Probe (collector). Resting supine position included the following measurements: left ventricular ejection fraction (LVEF, %), left atrial volume index (LAVI, ml/m<sup>2</sup>); left ventricular mass index (LVMI, g/m<sup>2</sup>); pulsed wave tissue Doppler imaging was used for early diastolic velocity (e') at the septal annulus. The E/e's ratio was measured as an indicator for LV filling pressures.

##### Spirometry

Lung volumes and capacities were assessed by forced spirometry, using a calibrated spirometer (MicroLab CareFusion® MK8) through a proper Spirometry PC Software. The spirometry evaluations followed the American Thoracic Society/European Respiratory Society's recommendations, 2005[3]. The predictions were calculated according to the equations for the Brazilian population according to Pereira et al., 2007[4]. Variables considered were forced expiratory volume in the first second (FVE<sub>1</sub>, L/s), forced vital capacity (FVC, L/s), ratio FVE<sub>1</sub> by FVC (FVE<sub>1</sub>/FVC, L/s), and all predicted value (%).

### Cardiopulmonary exercise test

Functional exercise capacity assessed utilizing a maximal incremental cardiopulmonary exercise test of an electromagnetic bicycle (Corival, LODE BV Medical Technology Groningen - Netherlands) under cardiologist supervision. The gas analyzer (CPET, Cosmed, Rome, Italy) were following the breath-by-breath method, evaluating the variables determined by both V-Slope and ventilatory equivalents method [5], thereby assessing peak oxygen uptake capacity (peak  $\dot{V}O_2$ ) and peak power using a 1-min work stage protocol (starting workload of 20W and incremental workload of 10 to 15W). Oxygen uptake and heart rate (12-lead electrocardiogram) measurements were performed continuously. All patients cycled until volitional exhaustion, when patients were no longer able to maintain a cycling frequency of 55 rpm higher. Peak exercise effort was confirmed when respiratory gas exchange ratio (RER) was  $\geq 1.10$ , with dyspnea or leg or general fatigue.

The exercise test occurred at least 2-3h following the last meal, and the patients could not exercise 24h before the test. Primarily, patients adopted a rest period on the ergometer of at least 5min, until a steady-state respiratory had been established. At the end of the exercise, the state of recovery was observed for 2min. All individuals performed the exercise test on a symptom-limited ramp by increasing the standard ramp's work rate. After a warm-up period of 2min at 20W, an increase in the work rate at a slope of 10-15W/min was stated (recommendation for HF patients) [6]. Individuals were asked about their perception of ventilatory effort and muscular fatigue every 2 minutes, according to the Borg scale (6 to 20) [7].

## Results

**Table S1.** Baseline characteristics in both heart failure phenotypes.

Parameters	HFpEF (n = 16)		HFrfEF (n = 12)		HFpEF vs. HFrfEF		Weber Class A+B vs. Weber Class C		HFpEF vs. HFrfEF
	Weber Class A+B (n = 11)	Weber Class C (n = 4)	Weber Class A+B (n = 4)	Weber Class C (n = 3)	p-value (A+B)	p-value (C)	p-value HFpEF	p-value HFrfEF	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD					
<b>DXA</b>									
Total body fat mass, %	34.1 ± 3.8	45.4 ± 5.5	36.7 ± 5.8	40.5 ± 10.8	0.453 <sup>a</sup>	0.533 <sup>a</sup>	0.019 <sup>ab</sup>	0.624 <sup>a</sup>	0.724 <sup>a</sup>
Body fat mass, Kg	29.0 ± 6.9	36.8 ± 6.3	25.5 ± 7.3	31.8 ± 12.0	0.440 <sup>a</sup>	>0.999 <sup>b</sup>	0.087 <sup>a</sup>	0.400 <sup>b</sup>	0.582 <sup>a</sup>
Total body lean mass, %	63.6 ± 3.6	53.0 ± 5.3	61.4 ± 5.6	57.4 ± 9.7	0.503 <sup>a</sup>	0.533 <sup>a</sup>	0.020 <sup>ab</sup>	0.567 <sup>a</sup>	0.732 <sup>a</sup>
Body lean mass, Kg	55.4 ± 9.0	44.2 ± 6.2	44.7 ± 15.5	46.3 ± 16.4	0.266 <sup>a</sup>	0.851 <sup>a</sup>	0.026 <sup>ab</sup>	0.902 <sup>a</sup>	0.273 <sup>a</sup>
<b>Pulmonary Function</b>									
	<b>(n = 11)</b>	<b>(n = 5)</b>	<b>(n = 7)</b>	<b>(n = 5)</b>					
FEV <sub>1</sub> , L/s	2.8 ± 0.8	1.8 ± 0.5	2.7 ± 0.8	2.5 ± 0.6	0.852 <sup>a</sup>	0.092 <sup>a</sup>	0.008 <sup>ab</sup>	0.583 <sup>a</sup>	0.614 <sup>a</sup>
% Predicted FEV <sub>1</sub>	82.4 ± 23.0	59.6 ± 11.5	82.7 ± 14.7	80.4 ± 12.2	0.385 <sup>b</sup>	0.024 <sup>ab</sup>	0.035 <sup>ab</sup>	0.772 <sup>a</sup>	0.071 <sup>b</sup>
Forced Vital Capacity, L	3.8 ± 0.8	2.5 ± 0.6	3.7 ± 1.0	2.9 ± 0.7	0.774 <sup>b</sup>	0.277 <sup>a</sup>	0.003 <sup>ab</sup>	0.133 <sup>b</sup>	0.959 <sup>a</sup>
% Predicted Forced Vital Capacity	90.4 ± 20.5	67.0 ± 15.3	91.1 ± 10.0	76.0 ± 10.6	0.339 <sup>b</sup>	0.316 <sup>a</sup>	0.064 <sup>ab</sup>	0.036 <sup>ab</sup>	0.788 <sup>a</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	72.8 ± 6.6	72.6 ± 7.4	73.0 ± 7.9	85.4 ± 6.3	0.808 <sup>b</sup>	0.020 <sup>ab</sup>	0.957 <sup>a</sup>	0.005 <sup>ab</sup>	0.106 <sup>a</sup>
% Predicted FEV <sub>1</sub> /FVC	90.2 ± 6.7	89.2 ± 6.6	87.2 ± 8.1	92.0 ± 17.8	0.426 <sup>a</sup>	>0.999 <sup>b</sup>	0.792 <sup>a</sup>	0.965 <sup>b</sup>	0.442 <sup>b</sup>
<b>Risk Factors and Heart Diseases</b>									
	<b>(n = 11)</b>	<b>(n = 5)</b>	<b>(n = 7)</b>	<b>(n = 5)</b>					
Ischaemic (n, %)	10 (90.9%)	3 (60.0%)	5 (71.4%)	3 (60.0%)	--	--	0.214 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	0.418 <sup>c</sup>
Hypertension (n, %)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	--	--	0.313 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>
Idiopathic (n, %)	1 (9.1%)	1 (20.0%)	2 (28.6%)	2 (40.0%)	--	--	>0.999 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	0.354 <sup>c</sup>
Arterial Hypertension (n, %)	6 (54.6%)	3 (60.0%)	5 (71.4%)	2 (40.0%)	--	--	>0.999 <sup>c</sup>	0.558 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>
Diabetes Mellitus (n, %)	2 (18.2%)	1 (20.0%)	2 (28.6%)	2 (40.0%)	--	--	>0.999 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	0.662 <sup>c</sup>
Dyslipidemia (n, %)	10 (90.9%)	2 (40.0%)	5 (71.4%)	3 (60.0%)	--	--	0.063 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	0.691 <sup>c</sup>
Obesity (n, %)	5 (45.5%)	2 (40.0%)	2 (28.6%)	2 (40.0%)	--	--	>0.999 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	0.705 <sup>c</sup>
Tabagism (n, %)	2 (18.2%)	3 (60.0%)	4 (57.1%)	2 (40.0%)	--	--	0.245 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>	0.441 <sup>c</sup>
Coronary Artery Disease (n, %)	8 (72.7%)	2 (40.0%)	2 (28.6%)	3 (60.0%)	--	--	0.300 <sup>c</sup>	0.558 <sup>c</sup>	>0.999 <sup>c</sup>

**Legend:** Values are expressed as mean ± standard deviation (SD) or absolute and relative frequencies n (%). **Statistics:** <sup>a</sup> Unpaired t-test; <sup>b</sup> Mann-Whitney U test; <sup>c</sup> Fisher's Exact Test. \* p≤0.05. **Abbreviations:** HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrfEF, heart failure with reduced ejection fraction; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; Kg, kilogram; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the first second; L/s, liters per second; L, liter; FEV<sub>1</sub>/C/F, it represents the proportion of vital capacity that they are able to expire in the first second of forced expiration to the full, forced vital capacity.

## References

1. Lang, R.M., *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* **28**, 1-39 (2015); [10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003)
2. Ponikowski, P., *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* **18**, 891-975 (2016); [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128)
3. Miller, M.R., *et al.* ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. *Eur Respir J.* **26**, 153-161 (2005); [10.1183/09031936.05.00034805](https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805)
4. Pereira, C.A.C., Sato, T. & Rodrigues, S.C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* **33**, 397-406 (2007); [10.1590/S1806-37132007000400008](https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008)
5. Sandri, M., *et al.* Chronic heart failure and aging - effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *Eur J Prev Cardiol.* **23**, 349-358 (2015); [10.1177/2047487315588391](https://doi.org/10.1177/2047487315588391)
6. Gutiérrez, E., *et al.* Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* **34**, 3175-3181 (2013); [10.1093/eurheartj/eht351](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht351)
7. Matsue, Y., *et al.* Endothelial dysfunction measured by peripheral arterial tonometry predicts prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* **168**, 36-40 (2013); [10.1016/j.ijcard.2012.09.021](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.021)