

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO

Ana Paula Rodrigues

**FUNÇÃO ENDOTELIAL, ARQUITETURA E QUALIDADE MUSCULAR E
MOBILIDADE DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
HOSPITALIZADOS**

Porto Alegre

2023

Ana Paula Rodrigues

**FUNÇÃO ENDOTELIAL, ARQUITETURA E QUALIDADE MUSCULAR E
MOBILIDADE DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
HOSPITALIZADOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência do Movimento Humano da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência do Movimento Humano.

Orientadora: Prof. Dra. Graciele Sbruzzi

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Rodrigues, Ana Paula
FUNÇÃO ENDOTELIAL, ARQUITETURA E QUALIDADE MUSCULAR
E MOBILIDADE DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
HOSPITALIZADOS / Ana Paula Rodrigues. -- 2023.
64 f.
Orientadora: Graciele Sbruzzi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa
de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Função Endotelial. 2. Arquitetura Muscular. 3.
Qualidade Muscular. 4. Mobilidade. 5. Insuficiência
Cardíaca. I. Sbruzzi, Graciele, orient. II. Título.

Ana Paula Rodrigues

**FUNÇÃO ENDOTELIAL, ARQUITETURA E QUALIDADE MUSCULAR E
MOBILIDADE DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
HOSPITALIZADOS**

Conceito final:

Aprovação em de de

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Bruna Eibel

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC)

Profa. Dra. Jociane Schardong

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Profa. Dra. Paula Maria Eidt Rovedder

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Orientadora: Profa. Dra. Graciele Sbruzzi

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Dedico esse trabalho a todos que sempre torceram e acreditaram em mim!

AGRADECIMENTOS

Agradeço por ter saúde, condições sociais e financeiras que possibilitaram a finalização dessa etapa. Reconheço os privilégios que me trouxeram até aqui e busco por um mundo onde as oportunidades sejam as mesmas para todos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Graciele Sbruzzi, pela oportunidade de desenvolver esse mestrado e pela orientação durante o processo.

Aos meus pais, Marilene e Pedro, pelo apoio incondicional, por permitirem a concretização dos meus objetivos e por entenderem quando não podia estar presente como gostaríamos.

Aos meus irmãos, Felipe, Gabriel e Luciano, pelo exemplo de profissionais que se tornaram e pelo incentivo de sempre. Sempre foram e sempre serão a minha inspiração.

Ao meu companheiro de vida, Rafael, obrigada por todo apoio, principalmente durante esses dois anos. Obrigada por estar sempre ao meu lado, nos bons e nos momentos mais difíceis.

Ao grupo de pesquisa, em especial à Bruna, Tatiana, Aline Veppo e Aline Azambuja por partilharem das dificuldades e conquistas, pelo apoio e ajuda durante o processo.

Ao Centro de Reabilitação Pulmonar do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, por abrir as portas de seu espaço, em especial a Jociane Schardong por todo o conhecimento compartilhado durante o período de treinamento. Agradeço também, a todos os voluntários que aceitaram contribuir no meu processo de treinamento.

Às fisioterapeutas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela ajuda durante o processo de recrutamento dos pacientes. Aos demais colaboradores deste trabalho, sou extremamente grata.

Agradeço aos componentes da banca, professora Paula, professora Jociane e professora Bruna, pela prontidão em contribuir com esse estudo. É uma honra para mim.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram com essa pesquisa, que sempre torceram e acreditaram em mim, foi pela ciência e pela luta de melhorias da saúde que prestamos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) apresentam diversas alterações neuromusculares e fisiopatológicas, como remodelação miocárdica e disfunção endotelial, prejudicando sua condição física. Ainda há poucos estudos que avaliam a função endotelial e a condição física, através de parâmetros de ultrassom muscular, e mobilidade em pacientes com IC na fase de hospitalização, bem como suas relações com a gravidade da doença.

OBJETIVOS: Avaliar e caracterizar os pacientes com IC quanto a função endotelial, a arquitetura muscular e a mobilidade, bem como correlacionar esses desfechos com a gravidade da IC através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e classificação funcional segundo a *New York Heart Association* (NYHA).

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo transversal, correlacional. Foram incluídos pacientes hospitalizados com IC com FEVE reduzida independente da etiologia, de ambos os sexos, com idade entre 30 e 80 anos, internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes foram recrutados e avaliados com até 7 dias de internação. Os desfechos avaliados foram: (1) função endotelial: avaliada por ultrassonografia de alta resolução da artéria braquial através da técnica de dilatação mediada pelo fluxo (DMF); (2) arquitetura muscular (espessura, área de secção transversa, ângulo de penação): avaliada por ultrassonografia do músculo quadríceps; (3) qualidade muscular: avaliada por ultrassonografia do músculo reto femoral e (4) mobilidade: avaliada pela PERME.

Análise Estatística: Os dados foram expressos como média e desvio padrão e mediana e amplitude interquartil. Para correlação das variáveis foi utilizado o teste de correlação tau-Kendall (τ) e o teste de correlação de Pearson (r). O poder estatístico foi verificado, sendo considerado 0,8, e o nível de significância adotado de 0,05.

RESULTADOS: Onze pacientes foram avaliados. A média de idade foi 60 ± 13 anos, sendo a maioria do gênero masculino (82%). Em relação a FEVE e classificação funcional NYHA, a média da FEVE foi $22 \pm 6\%$ e a maioria dos pacientes foram classificados como NYHA III. A função endotelial avaliada pela DMF apresentou mediana $2,5(0-6,75)\%$. Em relação à arquitetura e qualidade muscular, a média da espessura muscular do reto femoral (EMRF) do vasto lateral (EMVL) e do vasto medial (EMVM) foi $8,6 \pm 2,3\text{mm}$, $14 \pm 2,9\text{mm}$ e $10,1 \pm 3\text{mm}$ respectivamente. A média da área de secção transversa do reto femoral (ASTRF) foi $2 \pm 0,9\text{cm}^2$, o ângulo de penação do vasto lateral (APVL) foi $14,2 \pm 2,1^\circ$ e a qualidade muscular de $21,4 \pm 5$. Em relação a mobilidade a média foi 17 ± 10 . Não foram encontradas correlações significativas entre as variáveis analisadas.

CONCLUSÃO: Todos os pacientes apresentaram disfunção endotelial, as análises da arquitetura e qualidade muscular indicam alta qualidade muscular, porém os valores de EM, AST e AP contribuem para o diagnóstico de sarcopenia. Os pacientes apresentam poucas barreiras de mobilidade com baixa necessidade de assistência. Não houve correlação entre as variáveis analisadas, sendo necessária uma amostra maior para melhor interpretação dos dados.

Palavras-Chave: Insuficiência Cardíaca; Endotélio; Ultrassonografia; Músculo Quadríceps.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Patients with heart failure (HF) have several neuromuscular and pathophysiological changes, such as myocardial remodeling and endothelial dysfunction, impairing their physical condition. There are still few studies that assess endothelial function and physical condition, through muscle ultrasound parameters, and mobility in patients with HF during hospitalization, as well as their relationships with the severity disease. **OBJECTIVES:** To evaluate and characterize patients with HF in terms of endothelial function, muscle architecture and mobility, as well as to correlate these outcomes with the severity of HF through left ventricular ejection fraction (LVEF) and functional classification according to the New York Heart Association (NYHA). **MATERIALS AND METHODS:** Cross-sectional, correlational study. Patients hospitalized with HF with reduced LVEF regardless of the etiology, of both sexes, aged between 30 and 80 years, admitted to Hospital de Clínicas de Porto Alegre were included. (HCPA). Patients were recruited and evaluated within 7 days of hospitalization. Outcomes evaluated were: (1) endothelial function: high-resolution ultrasonography assessments of the brachial artery using the flow-mediated dilation (FMD) technique; (2) muscle architecture (thickness, cross-sectional area, pennation angle): ultrasound evaluation of the quadriceps muscle; (3) muscle quality: ultrasonography evaluations of the rectus femoris muscle and (4) mobility: evaluations by PERME. **Statistical Analysis:** Data were expressed as mean and standard deviation and median and interquartile range. To correlate the variables, the tau-Kendall correlation test (τ) and the Pearson correlation test (r) were used. Statistical power was verified, considering 0.8, and the adopted significance level of 0.05. **RESULTS:** Eleven patients were evaluated. The mean age was 60 ± 13 years, with the majority being male (82%). Regarding LVEF and NYHA functional classification, the mean LVEF was $22 \pm 6\%$ and most patients were classified as NYHA III. Endothelial function assessed by FMD had a median of 2.5(0–6.75)%. Regarding the architecture and muscle quality, the mean muscle thickness of the rectus femoris (MTRF) of the vastus lateralis (MTVL) and vastus medialis (MTVM) was $8.6 \pm 2.3\text{mm}$, $14 \pm 2.9\text{mm}$ and $10.1 \pm 3\text{mm}$ respectively. The mean cross-sectional area of the rectus femoris (CSARF) was $2 \pm 0.9\text{cm}^2$, the vastus lateralis pennation angle (PAVL) was $14.2 \pm 2.1^\circ$ and the muscle quality was 21.4 ± 5 . Regarding mobility, the mean was 17 ± 10 . No significant correlations were found between the analyzed variables. **CONCLUSION:** All patients had endothelial dysfunction, architecture and muscle quality analyzes indicate high muscle quality, but EM, AST and AP values contribute to the diagnosis of sarcopenia. Patients have few mobility barriers with low need for assistance. There was no correlation between the analyzed variables, requiring a larger sample for better data interpretation.

Keywords: Heart Failure; Endothelium; Ultrasonography; Quadriceps Muscle.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Caracterização da amostra | 43 |
| Tabela 2 – Valores dos parâmetros de ultrassom muscular; função endotelial e mobilidade pela escala PERME..... | 44 |
| Tabela 3 – Valores das correlações entre as variáveis | 46 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Avaliação da função endotelial pela técnica de Dilatação Mediada pelo Fluxo (DMF)..... | 38 |
| Figura 2 – Variáveis de arquitetura muscular | 40 |
| Figura 3 – Medidas para avaliação da arquitetura muscular | 41 |
| Figura 4 – Avaliação da qualidade muscular | 41 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTP - Angioplastia coronariana transluminal percutânea
AP – Ângulo de Penação
APVL – Ângulo de Penação do músculo Vasto Lateral
AST – Área de Secção Transversa
ASTRF – Área de Secção Transversa do músculo Reto Femoral
AWGS - Grupo de Trabalho da Ásia sobre Sarcopenia
BIA - Bioimpedância Elétrica
CDI - Cardiodesfibrilador Implantado
cm² - centímetros quadrados
CRM – Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
DEXA - Escaneamento com dual-energy X-ray absorptiometry
DM - Diabetes Mellitus
DMF – Dilatação Mediada pelo Fluxo
DP - Desvio padrão
DRC - Doença Renal Crônica
DRF – Diâmetro Reto Femoral
EM – Espessura Muscular
EMRF – Espessura Muscular do músculo Reto Femoral
EMVI – Vasto Intermédio
EMVL – Espessura Muscular músculo Vasto Lateral
EMVM – Espessura Muscular músculo Vasto Medial
EWGSOP - Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Idosos
FC – Frequência Cardíaca
FC – Frequência Cardíaca
FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FPP – Força de Preensão Palmar
FR – Frequência Respiratória
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HR – Hiperemia Reativa
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IC – Insuficiência Cardíaca
ICFEP - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
ICFER - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
ICU - *Intensive Care Unit*
IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou somatomedina C
IMC – Índice de Massa Corporal
mm – milímetros
MP – Marcapasso
NTG – Nitroglicerina
NYHA - *New York Heart Association*
ON – Óxido Nítrico
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PAM – Pressão Arterial Média
PAS – Pressão Arterial Sistólica
POV - pletismografia por oclusão venosa
PPGCMH - Ciências do Movimento Humano
QM – Qualidade Muscular
QM – Qualidade Muscular do músculo Reto femoral
RF – Reto Femoral
RFD – Reto Femoral Direito
RFE – Reto Femoral Esquerdo
RNM - Ressonância Nuclear Magnética
SICA-HF - Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure
SpO2 - Saturação periférica de oxigênio
TC - Tomografia Computadorizada
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TX – Transplante
UCC – Unidade de Cuidados Coronarianos
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UI – Unidades de Internação
US – Ultrassom
UTI – Unidade de Terapia Intensiva
VL – Vasto Lateral

VLD – Vasto Lateral Direito

VLE – Vasto Lateral Esquerdo

VM – Vasto Medial

VMD – Vasto Medial Direito

VME – Vasto Medial Esquerdo

Σ [RFD + VLD + VMD]: somatório das espessuras do reto femoral direito, vasto lateral direito e vasto medial direito

Σ [RFE + VLE + VME]: somatório das espessuras do reto femoral esquerdo, vasto lateral esquerdo e vasto medial esquerdo;

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 APRESENTAÇÃO | 15 |
| 2 INTRODUÇÃO | 16 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 19 |
| 4 OBJETIVOS | 20 |
| 4.1 OBJETIVO PRINCIPAL..... | 20 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 20 |
| 5 REFERENCIAL TEÓRICO | 21 |
| 5.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA | 21 |
| 5.2 O ENDOTÉLIO E A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL..... | 22 |
| 5.3 IMOBILISMO NO LEITO E SUAS CONSEQUÊNCIAS..... | 24 |
| 5.4 ALTERAÇÕES MUSCULARES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA..... | 26 |
| 5.5 AVALIAÇÃO DA ARQUITETURA MUSCULAR PELA ULTRASSONOGRAFIA | 28 |
| REFERÊNCIAS | 31 |

1 APRESENTAÇÃO

A presente dissertação é apresentada no formato de artigo, conforme a resolução específica da Câmara de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano (PPGCMH) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

O atual estudo foi realizado com objetivo de descrever e caracterizar os pacientes com insuficiência cardíaca hospitalizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) quanto a função endotelial, a arquitetura e qualidade muscular e mobilidade, bem como, correlacionar esses desfechos com a gravidade da insuficiência cardíaca, como a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) e classificação funcional segundo a *New York Heart Association* (NYHA). Esse objetivo tem como princípio contribuir para a prática clínica, a fim de promover melhorias no serviço em saúde que prestamos, pois é através de uma avaliação criteriosa que se conhece bem o perfil dos pacientes assistidos.

Dessa forma, a dissertação foi organizada em quatro principais partes: 1^a) Introdução contendo a justificativa e objetivos da pesquisa; 2^a) Referencial teórico; 3^a) Artigo elaborado para futura publicação e 4^a) Considerações Finais.

2 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença sistêmica de amplo espectro clínico onde o coração é incapaz de bombear sangue para atender às necessidades metabólicas tissulares e/ou é capaz somente com elevadas pressões de enchimento (Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda, 2021). É um importante problema de saúde pública afetando mais de 2 milhões de pessoas no Brasil (DATASUS, 2022) e cerca de 1% a 2% da população mundial (SCHWINGER, 2021). Provocou um gasto de R\$1,4 bilhão em hospitalizações, provocando a morte de 77.290 pessoas, no período de 2018 a 2021 (DATASUS, 2022). Reduz em grande parte a qualidade de vida dos pacientes e o status socioeconômico, impondo grandes custos aos sistemas de saúde em todo o mundo (ALEM, 2019).

Pacientes com IC apresentam diversas alterações neuromusculares e fisiopatológicas, como por exemplo, remodelação miocárdica, disfunção endotelial, congestão venosa e piora da função renal (MENTZ; O'CONNOR, 2016; SCHWINGER, 2021). Além disso, apresentam sintomas típicos como dispneia, fadiga e intolerância ao exercício (Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda, 2021).

Atualmente, muitos estudos estão sendo desenvolvidos com o objetivo de investigar a fisiopatologia de complicações sistêmicas decorrentes da IC, com o intuito de propor tratamentos mais específicos e eficazes, que promovam melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida desses pacientes (ALEM, 2019; MENTZ; O'CONNOR, 2016; SCHWINGER, 2021; TANAI; FRANTZ, 2011). Nesse sentido, chama-se a atenção para o endotélio vascular, responsável pela manutenção do tônus vascular e da homeostase intravascular. A disfunção endotelial, por sua vez, ocorre quando os efeitos vasoconstritores se superpõem aos efeitos vasodilatadores, geralmente como resultado de uma diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (ON) (ZUCHI; TRITTO; CARLUCCIO; MATTEI *et al.*, 2020).

Em pacientes com IC, a severidade da disfunção endotelial está relacionada à disfunção diastólica, incapacidade de praticar exercícios físicos, transplante cardíaco e óbito (ALEM, 2019; GIANNITSI; MARIA; BECHLIOULIS; NAKA, 2019; ZUCHI; TRITTO; CARLUCCIO; MATTEI *et al.*, 2020). Além disso, é considerada preditora de mortalidade nos pacientes com IC crônica (WALBORN; RONDINA; MOSIER; FAREED *et al.*, 2019).

Da mesma forma, pacientes com IC sofrem hospitalizações frequentes devido à exacerbação da doença, e com isso a função física diminui progressivamente durante o período de internação hospitalar (GOODLIN, 2009). No contexto do manejo dos pacientes com IC

internados, o imobilismo no leito é causado principalmente devido à deterioração da hemodinâmica e dispneia, o que impede esses pacientes de manterem minimamente suas funções físicas ativas (SCHEFOLD; BIERBRAUER; WEBER-CARSTENS, 2010).

Em decorrência do desuso da musculatura, ocorre a perda de massa muscular, podendo ser visualizada desde a primeira semana de imobilização no leito (SAMOSAWALA; VAISHALI; KALYANA, 2016). Além disso, a perda de massa e força muscular, também conhecida como sarcopenia, já é considerada uma comorbidade frequente em pacientes com IC (VON HAEHLING, 2015) e durante o período de hospitalização, essa condição piora ainda mais. A perda de massa está associada à pior capacidade de exercício, redução da força muscular, bem como redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (FÜLSTER; TACKE; SANDEK; EBNER *et al.*, 2013).

No contexto da prática clínica, os métodos considerados padrão ouro para avaliação da massa muscular são a tomografia computadorizada (TC), o escaneamento com dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) e a ressonância nuclear magnética (RNM), métodos não-invasivos, porém que não são viáveis para realização diária à beira do leito. Nesse sentido, o ultrassom (US) muscular é considerado uma ferramenta viável e prática de avaliação da massa e da arquitetura muscular (THOMAES; THOMIS; ONKELINX; COUDYZER *et al.*, 2012). Além disso, é considerada uma ferramenta capaz de prever a sarcopenia, também conhecida como perda de massa e força muscular. Um estudo desenvolvido por OZTURK; KOCA; BURKUK; UNSAL *et al.* (2022) apresentou que a espessura e a área de secção transversa do músculo reto femoral mostraram estar correlacionados com vários parâmetros associados ao estado nutricional e a funcionalidade e podem prever com sucesso um diagnóstico de sarcopenia, e com isso, o US muscular poderia ser integrado na prática clínica de rotina. Além disso, outro estudo publicado por SATO; SHIRAIISHI; NAKANISHI; ZEN *et al.* (2020) avaliou o significado clínico do diâmetro do reto femoral (DRF) em pacientes com IC, comparando com padrões ouro para diagnóstico de sarcopenia, estimando um ponto de corte para diagnóstico de sarcopenia nesses pacientes, sendo assim, considerado um marcador simples e útil que reflete a força/volume do músculo esquelético, tolerância ao exercício, estado nutricional.

Nesse mesmo sentido, um estudo desenvolvido com pacientes com IC em ambulatório hospitalar (NAKANO; HORI; FUKUSHIMA; YOKOTA *et al.*, 2020) sugere que a intensidade do eco muscular, ou qualidade muscular (QM), pode ser um marcador útil para identificar distúrbios metabólicos no músculo esquelético e que poderia determinar a capacidade de

exercício na IC, sugerindo ainda, esses dados como potenciais bases para farmacoterapia e treinamento físico.

Além disso, em pacientes com IC associada à sarcopenia apresentam comprometimento da função endotelial. Um estudo de DOS SANTOS; SAITOH; EBNER; VALENTOVA *et al.* (2017) descreveu que pacientes com sarcopenia apresentaram menor fluxo sanguíneo basal do que aqueles sem sarcopenia ou controle, porém, há ainda poucos estudos desenvolvidos que avaliam a função endotelial e a função física, através de parâmetros de ultrassom muscular e escalas de mobilidade, em pacientes com IC na fase de hospitalização. Além disso, sabe-se que a função endotelial se relaciona com a sarcopenia, porém, ainda é incerto se existe relação entre função endotelial e parâmetros musculares específicos do ultrassom.

3 JUSTIFICATIVA

Diante do exposto, compreendemos que a disfunção endotelial contribui para a fisiopatologia da IC crônica. No entanto, a literatura necessita de clareza sobre quais pacientes com IC podem ser afetados, sua importância e sua reversibilidade com meios farmacológicos e não farmacológicos, principalmente no período de internação hospitalar a fim de conduzir as condutas propostas para esses pacientes. Além disso, há ainda poucos estudos desenvolvidos que avaliam a função endotelial e a função física, através de parâmetros de ultrassom muscular e escalas de mobilidade, em pacientes com IC na fase de hospitalização. Para isso, entende-se necessária a condução de estudos que busquem ainda mais investigar e avaliar de forma prática e não invasiva, o comprometimento da função endotelial, bem como o comprometimento da função física, investigando parâmetros musculares e mobilidade, especificamente nesse período de descompensação da doença.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a função endotelial, a arquitetura e qualidade muscular e a mobilidade de pacientes com insuficiência cardíaca hospitalizados.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

(1) Correlacionar as variáveis função endotelial, arquitetura muscular e mobilidade de pacientes com insuficiência cardíaca hospitalizados;

(2) Correlacionar as variáveis função endotelial, arquitetura muscular e mobilidade com a gravidade da doença através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e classificação funcional segunda a *New York Heart Association* (NYHA) de pacientes com insuficiência cardíaca hospitalizados.

5 REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

A Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento (MCDONAGH; METRA; ADAMO; GARDNER *et al.*, 2021). Pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço. A IC pode ser causada por anormalidade na função sistólica, produzindo redução do volume sistólico (IC sistólica), e/ou anormalidade na função diastólica, levando a defeito no enchimento ventricular (IC diastólica), que também determina sintomas típicos de IC (Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda, 2021).

A IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE): preservada (FEVE $\geq 50\%$), intermediária (FEVE 41% - 49%) e reduzida (FEVE $\leq 30\%$); de acordo com a gravidade dos sintomas segundo classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA): I – assintomáticos, II - atividades físicas habituais causam sintomas e limitação leve, III - atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas e limitação importante, porém confortável no repouso, e IV - incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto e sintomas no repouso; e de acordo com a progressão da doença (diferentes estágios): estágio A: risco de desenvolver IC, sem doença estrutural ou sintomas de IC; estágio B: doença estrutural cardíaca presente, sem sintomas de IC; estágio C: doença estrutural cardíaca presente, sintomas prévios ou atuais de IC; e estágio D: IC refratária ao tratamento clínico, requer intervenção especializada (Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda, 2021).

Segundo SCHWINGER (2021) as manifestações clínicas da IC são amplamente influenciadas pelo lado primário da disfunção como lado esquerdo, lado direito ou biventricular. A disfunção ventricular esquerda aumenta a pressão pulmonar e, conseqüentemente, ocorre congestão pulmonar levando a dispneia e taquipneia. À medida que a circulação periférica é reduzida, desenvolve-se disfunção renal, má perfusão periférica e má absorção de nutrição com

os sinais de caquexia cardíaca. No estado crônico, a ativação permanente dos sistemas neuro-humorais (mecanismos compensatórios) leva a uma maior sobrecarga de volume (congestão hepática, ascite, edema), vasoconstrição periférica, aumento da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício. Além disso, o aumento da pressão pulmonar e a fadiga muscular (diafragma e músculos periféricos) também pioram os sintomas da dispneia. A sobrecarga do coração leva ao aumento do próprio coração e, como medida, o índice cardiotorácico aumenta com o deslocamento para a esquerda da pulsação cardíaca palpável.

De uma forma geral, os sistemas fisiopatológicos compensatórios ativados na insuficiência cardíaca afetam principalmente o miocárdio, mas também os pulmões, os rins, o trato gastrointestinal e o sistema vascular periférico, caracterizando uma doença sistêmica de sinais e sintomas geralmente típicos e amplo espectro clínico (TANAI; FRANTZ, 2011).

5.2 O ENDOTÉLIO E A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio é uma camada única e contínua de células organizadas em forma de fuso que separa o sangue da parede vascular e do interstício. O fluxo sanguíneo, com a sua força de cisalhamento (shear stress), atua sobre as células endoteliais através de uma cascata de eventos que conduzem à produção de óxido nítrico (ON). Além do ON, o endotélio produz outras substâncias vasodilatadoras (fator de hiperpolarização derivado do endotélio, prostaciclina, cininas) e também substâncias vasoconstritoras (angiotensina II e endotelina). Quando a função do endotélio é normal, há um equilíbrio entre a produção destas substâncias com uma tendência à vasodilatação. Em condições fisiológicas, o endotélio é responsável pela manutenção do tônus vascular e da homeostase intravascular. Atua conservando o fluxo sanguíneo laminar, preservando a fluidez da membrana plasmática, criando mecanismos anticoagulantes, inibindo a proliferação e migração celulares e controlando a resposta inflamatória (GIANNITSI; MARIA; BECHLIOULIS; NAKA, 2019; GODO; SHIMOKAWA, 2017).

A disfunção endotelial, por sua vez, refere-se à alteração da vasodilatação dependente do endotélio e a desregulação das interações endotélio–células sanguíneas. Ocorre quando os efeitos vasoconstritores se superpõem aos efeitos vasodilatadores, geralmente como resultado

de uma diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico, com perda de sua ação vasculo-protetora, aumento de endotelinas e do estresse oxidativo (ALEM, 2019).

As endotelinas, além de potentes vasoconstritores, promovem proliferação de músculo liso, miócitos e fibroblastos, aumentam a retenção de sódio e água, e ativam o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Essas alterações explicam em parte a deficiente vasodilatação periférica e coronariana em pacientes com IC. Nesse contexto, o ON se destaca devido sua importância quanto à promoção de vasodilatação, e inibição da proliferação anormal da musculatura lisa vascular, corroborando com a ideia de que o óxido nítrico derivado do endotélio pode ser um fator protetor na IC (GIANNITSI; MARIA; BECHLIOULIS; NAKA, 2019).

Além disso, a disfunção endotelial é descrita como um fator importante no desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão e IC (CORRETTI; ANDERSON; BENJAMIN; CELERMAJER *et al.*, 2002). A descrição da disfunção endotelial na população com insuficiência cardíaca surgiu na literatura em 1991 em um estudo que demonstrou que pacientes com classe funcional II-III da (NYHA) apresentavam vasodilatação dependente do endotélio prejudicada quando comparados a um grupo controle (KUBO; RECTOR; BANK; WILLIAMS *et al.*, 1991). Desde então, diversos estudos foram desenvolvidos ao longo dos anos, demonstrando que a existência de disfunção endotelial em pacientes com IC está relacionada com morbidade e mortalidade aumentada, e se estabelecida, podendo persistir mesmo após transplante cardíaco (ALEM, 2019), sendo considerada preditora de mortalidade nos pacientes com IC crônica (WALBORN; RONDINA; MOSIER; FAREED *et al.*, 2019).

Em pacientes com IC, a severidade da disfunção endotelial está relacionada à disfunção diastólica, incapacidade de praticar exercícios físicos, transplante cardíaco e óbito (ALEM, 2019; GIANNITSI; MARIA; BECHLIOULIS; NAKA, 2019; ZUCHI; TRITTO; CARLUCCIO; MATTEI *et al.*, 2020). Pacientes com IC enquadrados na classe funcional II-III da NYHA e com disfunção endotelial mais grave teriam maior incidência de hospitalização devido à descompensação da IC, transplante cardíaco ou óbito, devido a causas cardíacas em seguimento de um ano em comparação com aqueles com relaxamento dependente do endotélio relativamente preservado (TAVARES; BOCCHI; GUIMARÃES, 2017).

A disfunção endotelial pode ser considerada uma disfunção em ciclo, ou seja, baixa resposta endotelial ao fluxo sanguíneo contribui para a disfunção cardíaca, e o contrário também

ocorre, envolvendo a disfunção cardíaca como início da alteração endotelial. Alterações na disponibilidade de ON derivado do endotélio contribuem para essa resposta vasodilatadora anormal a estímulos fisiológicos na insuficiência cardíaca, tanto na circulação coronária quanto na periférica (GIANNITSI; MARIA; BECHLIOULIS; NAKA, 2019; ZUCHI; TRITTO; CARLUCCIO; MATTEI *et al.*, 2020).

Portanto, a avaliação da função endotelial aparece como um fator coadjuvante tentador para a estratificação do risco cardiovascular e a compreensão desse assunto pode ajudar a promover uma abordagem mais eficaz e melhorar a triagem no campo das cardiopatias na prática clínica diária (TAVARES; BOCCHI; GUIMARÃES, 2017).

5.3 IMOBILISMO NO LEITO E SUAS CONSEQUÊNCIAS

O imobilismo de pacientes durante o período de hospitalização ainda é uma condição prevalente apesar das consequências negativas associadas, especialmente para pacientes com 65 anos ou mais (MUDGE; MCRAE; MCHUGH; GRIFFIN *et al.*, 2016). Estudos recentes mostraram que a mobilidade é prejudicada na maioria dos pacientes após a internação hospitalar, provocando declínio funcional ao longo de toda a internação. (AARDEN; VAN DER SCHAAF; VAN DER ESCH; REICHARDT *et al.*, 2019). Além disso, o imobilismo pode causar várias complicações, incluindo atrofia e fraqueza muscular esquelética, que influenciam na recuperação de pacientes (AQUIM; BERNARDO; BUZZINI; AZEREDO *et al.*, 2020). Um estudo desenvolvido por SAMOSAWALA; VAISHALI e KALYANA (2016), observou redução de 3% ao dia da força muscular do quadríceps após internação hospitalar.

As consequências da imobilidade por internação prolongada e imobilidade associada à idade avançada, gravidade da doença e tipo de internação (aguda/eletiva) podem perdurar por até 5 anos após a alta hospitalar (LONE; GILLIES; HADDOW; DOBBIE *et al.*, 2016). Assim, a imobilidade representa um problema de saúde pública, pois aumenta as comorbidades e a taxa de mortalidade, aumenta a complexidade do paciente e onera as famílias e o sistema de saúde (AQUIM; BERNARDO; BUZZINI; AZEREDO *et al.*, 2020).

Em relação a pacientes com IC, as hospitalizações são frequentes devido à exacerbação da doença, e no manejo desses pacientes, a imobilismo é causado devido à deterioração da

hemodinâmica e dispneia o que impede esses pacientes de manterem minimamente suas funções físicas ativas (SCHEFOLD; BIERBRAUER; WEBER-CARSTENS, 2010).

Nas unidades de terapia intensiva (UTI), as barreiras que contribuem para o imobilismo aumentam. Um estudo desenvolvido por DUBB; NYDAHL; HERMES; SCHWABBAUER *et al.* (2016) identificaram as seguintes categorias de barreiras: relacionadas ao paciente (50%), como dor, instabilidade hemodinâmica e uso de dispositivos de saúde; 18% das barreiras foram consideradas estruturais, como a falta de equipamento e de recursos humanos por exemplo; 18% relacionadas a cultura de mobilização precoce e 14% das barreiras eram relacionadas ao processos de trabalho, como planejamento e responsabilidade. Porém, apesar da gravidade dos pacientes admitidos nas UTIs, sabe-se que a mobilização, tanto passiva quanto ativa destes pacientes, é segura, viável e benéfica (DE CASTRO; HOLSTEIN, 2019).

Diversas revisões sistemáticas foram publicadas abordando o efeito da mobilização precoce durante a admissão na UTI nos resultados (DOIRON; HOFFMANN; BELLER, 2018; FUKE; HIFUMI; KONDO; HATAKEYAMA *et al.*, 2018; MENGES; SEILER; TOMONAGA; SCHWENKLENKS *et al.*, 2021; ZANG; CHEN; WANG; CHEN *et al.*, 2020). Os resultados são inconsistentes comparando essas meta-análises, possivelmente devido a diferentes definições de mobilização precoce e inclusão de ensaios heterogêneos. A meta-análise mais recente e abrangente, incluindo sessenta estudos, apresentou que a mobilização precoce durante a admissão na UTI melhorou a função física na alta hospitalar (WANG; LANG; HAINES; SKINNER *et al.*, 2021).

Em relação a avaliação da mobilidade durante a internação na UTI, essa prática é necessária para auxiliar a identificar os pacientes com risco de declínio na função física, acompanhar a evolução da mobilidade durante a internação na UTI, verificar a necessidade de reabilitação e padronizar a avaliação dos pacientes (PARRY; HUANG; NEEDHAM, 2017).

Nesse sentido, PERME; NAWA; WINKELMAN e MASUD (2014) desenvolveram um instrumento específico para mensurar o estado de mobilidade dentro de uma unidade de terapia intensiva, com o objetivo de padronizar a avaliação dos pacientes – o *Perme Intensive Care Unit (ICU) Mobility Score*, sendo este traduzido e validado para língua portuguesa (KAWAGUCHI; NAWA; FIGUEIREDO; MARTINS *et al.*, 2016).

A escala incorpora em seu processo de avaliação a categoria “barreiras” à mobilidade. Dessa forma, como já descrito na literatura, há o reconhecimento de que, apesar de pacientes serem mobilizados na presença de algumas barreiras e de forma segura, quanto maior o número de barreiras menor será a probabilidade de a mobilização ocorrer precocemente. A escala é dividida em 7 categorias: 1) estado mental, 2) potenciais barreiras à mobilidade, 3) força funcional, 4) mobilidade no leito, 5) transferências, 6) marcha e 7) endurance, totalizando 15 itens de avaliação. A pontuação total do escore varia entre 0 e 32. Um escore elevado indica poucas barreiras de mobilidade e baixa necessidade de assistência, enquanto um escore baixo indica mais barreiras e maior necessidade de assistência para mobilização (KAWAGUCHI; NAWA; FIGUEIREDO; MARTINS *et al.*, 2016).

Além disso, O *Perme ICU Mobility Score* é uma ferramenta confiável para avaliar o estado de mobilidade de pacientes cardiopatas em uma unidade de terapia intensiva cardiovascular em um momento específico, podendo ser uma ferramenta importante para pesquisa e prática clínica (NAWA; LETTVIN; WINKELMAN; EVORA *et al.*, 2014) porém, há poucos estudos na literatura envolvendo essa temática.

5.4 ALTERAÇÕES MUSCULARES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Tratando-se de alterações musculares na IC, é importante a definição e esclarecimento de dois conceitos básicos que estão envolvidos na IC: sarcopenia e caquexia. 1) A Sarcopenia significa perda de massa muscular esquelética e força muscular relacionada à idade que afeta predominantemente os músculos posturais, não necessariamente associado à perda de peso; 2) a caquexia é uma síndrome multifatorial caracterizada por uma doença subjacente que causa a perda de vários tecidos (principalmente gordura e músculo), o que leva a perda de peso involuntária grave (CURCIO; TESTA; LIGUORI; PAPILLO *et al.*, 2020). Ambos são altamente prevalentes com uma ampla sobreposição, e o desgaste contínuo na IC sugere que a sarcopenia precede a caquexia, uma vez que o músculo esquelético é tipicamente perdido antes do tecido adiposo (SUZUKI; PALUS; SPRINGER, 2018).

Os critérios diagnósticos para sarcopenia definidos por Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Idosos (EWGSOP) e o Grupo de Trabalho da Ásia sobre Sarcopenia

(AWGS) incluem força de preensão palmar (FPP), capacidade funcional e volume muscular esquelético medido por DEXA ou BIA (GIOVANNINI; BRAU; FORINO; BERTI *et al.*, 2021).

A perda de massa muscular não é apenas um problema em idosos, mas também uma consequência de doenças crônicas (VON HAEHLING, 2015). Pacientes com IC apresentam uma prevalência de 20% de perda de massa muscular (LENA; ANKER; SPRINGER, 2020) e são propensos ao catabolismo proteico devido as citocinas inflamatórias estarem elevadas e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou somatomedina C (IGF-1) diminuído (VON HAEHLING; STEINBECK; DOEHNER; SPRINGER *et al.*, 2013). Consequentemente, a massa e a força muscular diminuem progressivamente e a tolerabilidade ao exercício também (SCHEFOLD; BIERBRAUER; WEBER-CARSTENS, 2010).

Os pacientes com IC apresentam atrofia das fibras musculares, diminuição da densidade capilar e metabolismo energético anormal, contribuindo para a intolerância ao exercício. Verificou-se que, antes da atrofia, ocorre uma inversão do tipo de fibra com uma porcentagem menor de fibras tipo I de contração lenta e uma porcentagem maior de tipo II de contração rápida (GEORGIADOU; ADAMOPOULOS, 2012; MELENOVSKY; HLAVATA; SEDIVY; DEZORTOVA *et al.*, 2018), além da deposição de tecido fibrótico e adiposo. A redução da densidade capilar é outro achado comum intimamente relacionado à fibrose e alterações da microcirculação em resposta à redução do débito cardíaco (CURCIO; TESTA; LIGUORI; PAPILO *et al.*, 2020).

As alterações do músculo esquelético podem ser determinadas por diversos fatores relacionados à IC. Como se sabe, a IC é caracterizada pela presença de várias modificações, incluindo alterações hormonais, desnutrição e má absorção, inflamação e estresse oxidativo, apoptose, inatividade física, baixo fluxo sanguíneo muscular e disfunção endotelial. Todos esses fatores relacionados à IC podem contribuir para o desenvolvimento de sarcopenia em pacientes com IC (CURCIO; TESTA; LIGUORI; PAPILO *et al.*, 2020).

O grupo de investigação Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) que estudam a prevalência de comorbidades na IC, demonstram que a perda de massa muscular é uma comorbidade frequente em pacientes com IC crônica, e está associada à pior capacidade de exercício, redução da força muscular e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FÜLSTER; TACKE; SANDEK; EBNER *et al.*, 2013). Além disso, um estudo desenvolvido por PHILIPPOU; XANTHIS; CHRYSANTHOPOULOS; MARIDAKI

et al. (2020) demonstrou que o desenvolvimento de atrofia muscular esquelética na IC crônica é caracterizado por anormalidades estruturais, metabólicas e funcionais no músculo esquelético e pode ser resultado não apenas da atividade física reduzida, mas também de distúrbios metabólicos ou hormonais que favorecem o catabolismo sobre o anabolismo.

5.5 AVALIAÇÃO DA ARQUITETURA MUSCULAR PELA ULTRASSONOGRAFIA

Os métodos considerados padrão ouro para avaliação da massa muscular são a tomografia computadorizada (TC), o escaneamento com dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), a ressonância nuclear magnética (RNM) e a bioimpedância elétrica (BIA), métodos não-invasivos, porém não são viáveis para realização diária à beira do leito e com custos elevados (THOMAES; THOMIS; ONKELINX; COUDYZER *et al.*, 2012).

Nesse sentido, a ultrassonografia do músculo esquelético oferece uma alternativa válida, pois está intimamente correlacionada com a RNM, TC e DEXA em termos de medir a massa muscular esquelética e, ao mesmo tempo, oferecer informações quantitativas e qualitativas (NIJHOLT; SCAFOGLIERI; JAGER-WITTENAAR; HOBBELEN *et al.*, 2017). Embora este método dependa do operador e forneça apenas informações sobre os músculos especificamente estudados, é uma opção quando imagens mais avançadas não estão disponíveis devido à sua portabilidade, baixo custo e ausência de radiação ionizante (GIRAUDO; CAVALIERE; LUPI; GUGLIELMI *et al.*, 2020).

O ultrassom (US) tem sido utilizado devido à sua capacidade de avaliar os músculos quantitativamente (espessura muscular (EM), área de seção transversal (AST) e volume muscular) e qualitativamente (ângulo de penação (AP), comprimento do fascículo, qualidade muscular (QM), rigidez muscular, potencial de contração e microcirculação) (PERKISAS; BASTIJNS; BAUDRY; BAUER *et al.*, 2021; TOLEDO; SILVA; SANTOS; FREITAS *et al.*, 2017).

A EM é a distância entre a aponeurose superficial e profunda de um músculo. É um dos parâmetros associados ao número de sarcômeros em paralelo, o que significa dizer que a menor espessura muscular representa uma menor capacidade de produção de força. A AST é a medida feita a partir do delineamento de todo músculo no plano transversal, também representa

sarcômeros em paralelo a fibra muscular e apresenta correlação com a capacidade de produção de força muscular. O AP é o ângulo formado pela inserção de fibras musculares com o nível da aponeurose profunda. Evidências mostram que em músculos hipertrofiados o ângulo de penação encontra-se significativamente aumentado (BAPTISTA; VAZ, 2009; GIOVANNINI; BRAU; FORINO; BERTI *et al.*, 2021). A QM, por sua vez, fornece informações úteis sobre a presença de inflamação, fibrose e infiltração de tecido adiposo (MAYANS; CARTWRIGHT; WALKER, 2012). Alterações na arquitetura são cruciais na gênese da força e são importantes parâmetros relacionados à função muscular (MOMBIELA; VUCETIC; ROSSI; TAGLIAFICO, 2020).

Uma recente revisão sistemática (CASEY; ALASMAR; MCLAUGHLIN; ANG *et al.*, 2022) mostrou que o US muscular tem sido usado para avaliar a massa e a qualidade muscular em uma ampla gama de configurações clínicas e pode detectar alterações no músculo durante o curso das doenças. Parâmetros de US muscular, têm sido usadas para prever resultados clínicos e funcionais em condições clínicas agudas e crônicas, sendo considerado uma ferramenta de avaliação viável e de fácil aplicabilidade a beira leito (TOLEDO; SILVA; SANTOS; FREITAS *et al.*, 2017).

Um estudo desenvolvido por GEORGIADOU e ADAMOPOULOS (2012) mostrou que pacientes com IC apresentam uma diminuição da EM e da AST do músculo reto femoral quando comparados com indivíduos saudáveis. Além da EM e da AST, um estudo publicado por NAKANO; HORI; FUKUSHIMA; YOKOTA *et al.* (2020) sugere que a intensidade do eco muscular QM nos membros inferiores pode ser um marcador simples e clinicamente útil identificar distúrbios metabólicos no músculo esquelético que poderia determinar a capacidade de exercício em pacientes com IC.

Além disso, um estudo desenvolvido por OZTURK; KOCA; BURKUK; UNSAL *et al.* (2022) apresentou que os parâmetros de US avaliados, tiveram correlações positivas com parâmetros diagnósticos para sarcopenia (FPP e análise de BIA), sendo assim, considerado uma ferramenta viável e prática que contribui para prever o diagnóstico de sarcopenia. Os valores da espessura muscular do reto femoral (EMRF) e da área de secção transversa do reto femoral (ASTRF) para prever sarcopenia para homens/mulheres idosos foram: 13/15,5mm (AUC: 0,760 /0,736 mm), 4,3/5,2cm² (AUC: 0,766/0,773 cm²) respectivamente.

Da mesma forma, um estudo desenvolvido por SATO; SHIRAIISHI; NAKANISHI; ZEN *et al.* (2020), correlacionou o diâmetro do reto femoral (DRF) com índices do músculo esquelético, tolerância ao exercício e nutrição em pacientes com IC. Este estudo avaliou 185 pacientes com IC que foram submetidos à avaliação incluindo RFD, FPP, força de extensão do joelho, índice muscular esquelético, estado nutricional, teste de exercício cardiopulmonar e classe funcional NYHA, comparando medidas do US com padrões ouro para diagnóstico de sarcopenia. A partir dos resultados, foi obtido um ponto de corte para DRF de 15mm para detectar sarcopenia em pacientes com IC (sensibilidade = 0,767 e especificidade = 0,808), sendo considerada uma ferramenta simples e útil para detectar sarcopenia em pacientes com IC.

REFERÊNCIAS

AARDEN, J. J.; VAN DER SCHAAF, M.; VAN DER ESCH, M.; REICHARDT, L. A. *et al.* Muscle strength is longitudinally associated with mobility among older adults after acute hospitalization: The Hospital-ADL study. **PLoS One**, 14, n. 7, p. e0219041, 2019.

ALEM, M. M. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: assessment, findings, significance, and potential therapeutic targets. **International Journal of Molecular Sciences**, 20, n. 13, p. 3198, 2019.

AQUIM, E. E.; BERNARDO, W. M.; BUZZINI, R. F.; AZEREDO, N. S. G. d. *et al.* Brazilian guidelines for early mobilization in intensive care unit. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, 31, p. 434-443, 2020.

AREAS, G.; MAZZUCO, A.; CARUSO, F.; JAENISCH, R. *et al.* Flow-mediated dilation and heart failure: A review with implications to physical rehabilitation. **Heart failure reviews**, 24, n. 1, p. 69-80, 2019.

AUBERTIN-LEHEUDRE, M.; MARTEL, D.; NARICI, M.; BONNEFOY, M. The usefulness of muscle architecture assessed with ultrasound to identify hospitalized older adults with physical decline. **Experimental gerontology**, 125, p. 110678, 2019.

BAPTISTA, R. R.; VAZ, M. A. Arquitetura muscular e envelhecimento: adaptação funcional e aspectos clínicos; revisão da literatura. **Fisioterapia e Pesquisa**, 16, p. 368-373, 2009.

BARONI, B.; RODRIGUES, R.; FRANKE, R.; GEREMIA, J. *et al.* Time course of neuromuscular adaptations to knee extensor eccentric training. **International journal of sports medicine**, 34, n. 10, p. 904-911, 2013.

BARROS-POBLETE, M.; BENAVIDES-CORDOBA, V.; VIEIRA, R.; BAZ, M. *et al.* Early mobilization in intensive care unit in Latin America: A survey based on clinical practice. **Frontiers in Medicine**, 9, 2022.

BEKFANI, T.; PELLICORI, P.; MORRIS, D. A.; EBNER, N. *et al.* Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. **International journal of cardiology**, 222, p. 41-46, 2016.

BLAZEVIČH, A. J.; GILL, N. D.; ZHOU, S. Intra-and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo. **Journal of anatomy**, 209, n. 3, p. 289-310, 2006.

CARBONE, S.; BILLINGSLEY, H. E.; RODRIGUEZ-MIGUELEZ, P.; KIRKMAN, D. L. *et al.* Lean mass abnormalities in heart failure: the role of sarcopenia, sarcopenic obesity, and cachexia. **Current problems in cardiology**, 45, n. 11, p. 100417, 2020.

CARTWRIGHT, M. S.; KWAYISI, G.; GRIFFIN, L. P.; SARWAL, A. *et al.* Quantitative neuromuscular ultrasound in the intensive care unit. **Muscle & nerve**, 47, n. 2, p. 255-259, 2013.

CASEY, P.; ALASMAR, M.; MCLAUGHLIN, J.; ANG, Y. *et al.* The current use of ultrasound to measure skeletal muscle and its ability to predict clinical outcomes: a systematic review. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, 13, n. 5, p. 2298-2309, 2022.

CICCONE, M. M.; IACOVIELLO, M.; PUZZOVIVO, A.; SCICCHITANO, P. *et al.* Clinical correlates of endothelial function in chronic heart failure. **Clinical Research in Cardiology**, 100, n. 6, p. 515-521, 2011.

CORRETTI, M. C.; ANDERSON, T. J.; BENJAMIN, E. J.; CELERMAJER, D. *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. **Journal of the American College of Cardiology**, 39, n. 2, p. 257-265, 2002.

CURCIO, F.; TESTA, G.; LIGUORI, I.; PAPILO, M. *et al.* Sarcopenia and heart failure. **Nutrients**, 12, n. 1, p. 211, 2020.

DATASUS. **Gastos com internações por insuficiência cardíaca chegam a R\$ 1,4 bi.** 2022. Acesso em: 06 dezembro.

DE CASTRO, A. A. M.; HOLSTEIN, J. M. Benefícios e métodos da mobilização precoce em UTI: uma revisão sistemática. **Life Style**, 6, n. 2, p. 7-22, 2019.

Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 111, n. 3, p. 436-539, 2021.

DOIRON, K. A.; HOFFMANN, T. C.; BELLER, E. M. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2018.

DOS SANTOS, M. R.; SAITOH, M.; EBNER, N.; VALENTOVA, M. *et al.* Sarcopenia and endothelial function in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF). **Journal of the American Medical Directors Association**, 18, n. 3, p. 240-245, 2017.

DUBB, R.; NYDAHL, P.; HERMES, C.; SCHWABBAUER, N. *et al.* Barriers and strategies for early mobilization of patients in intensive care units. **Annals of the American Thoracic Society**, 13, n. 5, p. 724-730, 2016.

EMAMI, A.; SAITOH, M.; VALENTOVA, M.; SANDEK, A. *et al.* Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). **European Journal of Heart Failure**, 20, n. 11, p. 1580-1587, 2018.

FIELD, A. **Descobrimo a estatística usando o SPSS-5**. Penso Editora, 2009. 8584292012.

FUENTES-ABOLAFIO, I. J.; RICCI, M.; BERNAL-LÓPEZ, M. R.; GÓMEZ-HUELGAS, R. *et al.* Biomarkers and the quadriceps femoris muscle architecture assessed by ultrasound in older adults with heart failure with preserved ejection fraction: a cross-sectional study. **Aging Clinical and Experimental Research**, 34, n. 10, p. 2493-2504, 2022.

FUKE, R.; HIFUMI, T.; KONDO, Y.; HATAKEYAMA, J. *et al.* Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. **BMJ open**, 8, n. 5, p. e019998, 2018.

FÜLSTER, S.; TACKE, M.; SANDEK, A.; EBNER, N. *et al.* Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). **European heart journal**, 34, n. 7, p. 512-519, 2013.

GAENZER, H.; NEUMAYR, G.; MARSCHANG, P.; STURM, W. *et al.* Flow-mediated vasodilation of the femoral and brachial artery induced by exercise in healthy nonsmoking and smoking men. **Journal of the American College of Cardiology**, 38, n. 5, p. 1313-1319, 2001.

GENTA, F. T.; ELEUTERI, E.; TEMPORELLI, P. L.; COMAZZI, F. *et al.* Flow-mediated dilation normalization predicts outcome in chronic heart failure patients. **Journal of cardiac failure**, 19, n. 4, p. 260-267, 2013.

GEORGIADOU, P.; ADAMOPOULOS, S. Skeletal muscle abnormalities in chronic heart failure. **Current heart failure reports**, 9, n. 2, p. 128-132, 2012.

GIANNITSI, S.; MARIA, B.; BECHLIOULIS, A.; NAKA, K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. **JRSM cardiovascular disease**, 8, p. 2048004019843047, 2019.

GIOVANNINI, S.; BRAU, F.; FORINO, R.; BERTI, A. *et al.* Sarcopenia: Diagnosis and Management, State of the Art and Contribution of Ultrasound. **Journal of Clinical Medicine**, 10, n. 23, p. 5552, 2021.

GIRAUDO, C.; CAVALIERE, A.; LUPI, A.; GUGLIELMI, G. *et al.* Established paths and new avenues: a review of the main radiological techniques for investigating sarcopenia. **Quantitative imaging in medicine and surgery**, 10, n. 8, p. 1602, 2020.

GODO, S.; SHIMOKAWA, H. Endothelial functions. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, 37, n. 9, p. e108-e114, 2017.

GOODLIN, S. J. Palliative care in congestive heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, 54, n. 5, p. 386-396, 2009.

GUADAGNIN, E. C.; PRIARIO, L. A.; CARPES, F. P.; VAZ, M. A. Correlation between lower limb isometric strength and muscle structure with normal and challenged gait performance in older adults. **Gait & posture**, 73, p. 101-107, 2019.

HOLDER, S. M.; BRUNO, R. M.; SHKREDOVA, D. A.; DAWSON, E. A. *et al.* Reference intervals for brachial artery flow-mediated dilation and the relation with cardiovascular risk factors. **Hypertension**, 77, n. 5, p. 1469-1480, 2021.

KARLSEN, A.; LOEB, M. R.; ANDERSEN, K. B.; JOERGENSEN, K. J. *et al.* Improved functional performance in geriatric patients during hospital stay. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, 96, n. 5, p. e78-e84, 2017.

KAWAGUCHI, Y. M. F.; NAWA, R. K.; FIGUEIREDO, T. B.; MARTINS, L. *et al.* Perme Intensive Care Unit Mobility Score and ICU Mobility Scale: translation into Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 42, p. 429-434, 2016.

KLOSINSKA, M.; RUDZINSKI, T.; GRZELAK, P.; STEFANCZYK, L. *et al.* Endothelium-dependent and-independent vasodilation is more attenuated in ischaemic than in non-ischaemic heart failure. **European journal of heart failure**, 11, n. 8, p. 765-770, 2009.

KUBO, K.; KANEHISA, H.; AZUMA, K.; ISHIZU, M. *et al.* Muscle architectural characteristics in women aged 20-79 years. **Medicine and science in sports and exercise**, 35, n. 1, p. 39-44, 2003.

KUBO, S. H.; RECTOR, T. S.; BANK, A. J.; WILLIAMS, R. E. *et al.* Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. **Circulation**, 84, n. 4, p. 1589-1596, 1991.

LENA, A.; ANKER, M. S.; SPRINGER, J. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure—the current state of science. **International Journal of Molecular Sciences**, 21, n. 18, p. 6549, 2020.

LONE, N. I.; GILLIES, M. A.; HADDOW, C.; DOBBIE, R. *et al.* Five-year mortality and hospital costs associated with surviving intensive care. **American journal of respiratory and critical care medicine**, 194, n. 2, p. 198-208, 2016.

MARUHASHI, T.; KAJIKAWA, M.; KISHIMOTO, S.; HASHIMOTO, H. *et al.* Diagnostic criteria of flow-mediated vasodilation for normal endothelial function and nitroglycerin-induced vasodilation for normal vascular smooth muscle function of the brachial artery. **Journal of the American Heart Association**, 9, n. 2, p. e013915, 2020.

MAYANS, D.; CARTWRIGHT, M. S.; WALKER, F. O. Neuromuscular ultrasonography: quantifying muscle and nerve measurements. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics**, 23, n. 1, p. 133-148, 2012.

MCDONAGH, T. A.; METRA, M.; ADAMO, M.; GARDNER, R. S. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European heart journal**, 42, n. 36, p. 3599-3726, 2021.

MELENOVSKY, V.; HLAVATA, K.; SEDIVY, P.; DEZORTOVA, M. *et al.* Skeletal muscle abnormalities and iron deficiency in chronic heart failure: an exercise 31P magnetic resonance spectroscopy study of calf muscle. **Circulation: Heart Failure**, 11, n. 9, p. e004800, 2018.

MENGES, D.; SEILER, B.; TOMONAGA, Y.; SCHWENKGLINKS, M. *et al.* Systematic early versus late mobilization or standard early mobilization in mechanically ventilated adult ICU patients: systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, 25, n. 1, p. 1-24, 2021.

MENTZ, R. J.; O'CONNOR, C. M. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. **Nature Reviews Cardiology**, 13, n. 1, p. 28-35, 2016.

MOEN, K.; ORMSTAD, H.; WANG-HANSEN, M. S.; BROVOLD, T. Physical function of elderly patients with multimorbidity upon acute hospital admission versus 3 weeks post-discharge. **Disability and rehabilitation**, 40, n. 11, p. 1280-1287, 2018.

MOMBIELA, R. M.; VUCETIC, J.; ROSSI, F.; TAGLIAFICO, A. S., 2020, **Ultrasound biomarkers for sarcopenia: what can we tell so far?** Thieme Medical Publishers. 181-193.

MORIMOTO, Y.; KAWANO, H.; MIYANAGA, K.; YANO, Y. *et al.* Association of lower extremity function with nutritional status and number of drugs in patients with chronic heart failure. **Journal of International Medical Research**, 48, n. 10, p. 0300060520964374, 2020.

MUĆKA, S.; Miodońska, M.; JAKUBIAK, G. K.; STARZAK, M. *et al.* Endothelial Function Assessment by Flow-Mediated Dilation Method: A Valuable Tool in the Evaluation

of the Cardiovascular System. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 19, n. 18, p. 11242, 2022.

MUDGE, A. M.; MCRAE, P.; MCHUGH, K.; GRIFFIN, L. *et al.* Poor mobility in hospitalized adults of all ages. **Journal of hospital medicine**, 11, n. 4, p. 289-291, 2016.

NAKANO, I.; HORI, H.; FUKUSHIMA, A.; YOKOTA, T. *et al.* Enhanced echo intensity of skeletal muscle is associated with exercise intolerance in patients with heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, 26, n. 8, p. 685-693, 2020.

NARICI, M.; FRANCHI, M.; MAGANARIS, C. Muscle structural assembly and functional consequences. **Journal of Experimental Biology**, 219, n. 2, p. 276-284, 2016.

NARICI, M.; MCPHEE, J.; CONTE, M.; FRANCHI, M. V. *et al.* Age-related alterations in muscle architecture are a signature of sarcopenia: the ultrasound sarcopenia index. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, 12, n. 4, p. 973-982, 2021.

NAWA, R. K.; LETTVIN, C.; WINKELMAN, C.; EVORA, P. R. B. *et al.* Initial interrater reliability for a novel measure of patient mobility in a cardiovascular intensive care unit. **Journal of critical care**, 29, n. 3, p. 475. e471-475. e475, 2014.

NIJHOLT, W.; SCAFOGLIERI, A.; JAGER-WITTENAAR, H.; HOBBELEN, J. S. *et al.* The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, 8, n. 5, p. 702-712, 2017.

OZTURK, Y.; KOCA, M.; BURKUK, S.; UNSAL, P. *et al.* The role of muscle ultrasound to predict sarcopenia. **Nutrition**, p. 111692, 2022.

PARRY, S. M.; HUANG, M.; NEEDHAM, D. M. Evaluating physical functioning in critical care: considerations for clinical practice and research. **Critical Care**, 21, n. 1, p. 1-10, 2017.

PERKISAS, S.; BASTIJNS, S.; BAUDRY, S.; BAUER, J. *et al.* Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. **European geriatric medicine**, 12, n. 1, p. 45-59, 2021.

PERME, C.; NAWA, R. K.; WINKELMAN, C.; MASUD, F. A tool to assess mobility status in critically ill patients: the Perme Intensive Care Unit Mobility Score. **Methodist DeBakey cardiovascular journal**, 10, n. 1, p. 41, 2014.

PHILIPPOU, A.; XANTHIS, D.; CHRYSANTHOPOULOS, C.; MARIDAKI, M. *et al.* Heart Failure-Induced Skeletal Muscle Wasting. **Current Heart Failure Reports**, 17, n. 5, p. 299-308, 2020.

RUAS, C. V.; PINTO, R. S.; LIMA, C. D.; COSTA, P. B. *et al.* Test-retest reliability of muscle thickness, echo-intensity and cross sectional area of quadriceps and hamstrings muscle groups using B-mode ultrasound. **International Journal of Kinesiology and Sports Science**, 5, n. 1, p. 35-41, 2017.

SAMOSAWALA, N. R.; VAISHALI, K.; KALYANA, B. C. Measurement of muscle strength with handheld dynamometer in Intensive Care Unit. **Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, 20, n. 1, p. 21, 2016.

SANTOS, R.; ARMADA-DA-SILVA, P. Reproducibility of ultrasound-derived muscle thickness and echo-intensity for the entire quadriceps femoris muscle. **Radiography**, 23, n. 3, p. e51-e61, 2017.

SATO, Y.; SHIRAISHI, H.; NAKANISHI, N.; ZEN, K. *et al.* Clinical significance of rectus femoris diameter in heart failure patients. **Heart and Vessels**, 35, n. 5, p. 672-680, 2020.

SCHEFOLD, J. C.; BIERBRAUER, J.; WEBER-CARSTENS, S. Intensive care unit—acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, 1, n. 2, p. 147-157, 2010.

SCHWINGER, R. H. Pathophysiology of heart failure. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**, 11, n. 1, p. 263, 2021.

SHAH, A.; GKALIAGKOUSI, E.; RITTER, J. M.; FERRO, A. Endothelial function and arterial compliance are not impaired in subjects with heart failure of non-ischemic origin. **Journal of cardiac failure**, 16, n. 2, p. 114-120, 2010.

STEINBECK, L.; EBNER, N.; VALENTOVA, M.; BEKFANI, T. *et al.* Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). **European journal of heart failure**, 17, n. 12, p. 1283-1293, 2015.

STOCK, M. S.; THOMPSON, B. J. Echo intensity as an indicator of skeletal muscle quality: applications, methodology, and future directions. **European journal of applied physiology**, 121, n. 2, p. 369-380, 2021.

SUZUKI, T.; PALUS, S.; SPRINGER, J. Skeletal muscle wasting in chronic heart failure. **ESC heart failure**, 5, n. 6, p. 1099-1107, 2018.

TAKISHIMA, I.; NAKAMURA, T.; HIRANO, M.; KITTA, Y. *et al.* Predictive value of serial assessment of endothelial function in chronic heart failure. **International journal of cardiology**, 158, n. 3, p. 417-422, 2012.

TANAI, E.; FRANTZ, S. Pathophysiology of heart failure. **Comprehensive physiology**, 6, n. 1, p. 187-214, 2011.

TAVARES, A. C.; BOCCHI, E. A.; GUIMARÃES, G. V. Função Endotelial e Insuficiência Cardíaca. Começo ou Fim de Uma Disfunção Prestes a Surgir. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 30, p. 354-358, 2017.

THIJSSSEN, D. H.; BRUNO, R. M.; VAN MIL, A. C.; HOLDER, S. M. *et al.* Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. **European heart journal**, 40, n. 30, p. 2534-2547, 2019.

THOMAES, T.; THOMIS, M.; ONKELINX, S.; COUDYZER, W. *et al.* Reliability and validity of the ultrasound technique to measure the rectus femoris muscle diameter in older CAD-patients. **BMC medical imaging**, 12, n. 1, p. 1-6, 2012.

TICINESI, A.; NARICI, M. V.; LAURETANI, F.; NOUVENNE, A. *et al.* Assessing sarcopenia with vastus lateralis muscle ultrasound: an operative protocol. **Aging clinical and experimental research**, 30, n. 12, p. 1437-1443, 2018.

TOLEDO, D. O.; SILVA, D. C. d. L.; SANTOS, D. M. d.; FREITAS, B. J. d. *et al.* Ultrassom à beira do leito como ferramenta prática para avaliação da massa muscular. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 29, p. 476-480, 2017.

VIANA, S. C.; SBRUZZI, G. **Avaliação da mobilidade de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva**. 2020. -.

VON HAEHLING, S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia. **Proceedings of the Nutrition Society**, 74, n. 4, p. 367-377, 2015.

VON HAEHLING, S.; STEINBECK, L.; DOEHNER, W.; SPRINGER, J. *et al.* Muscle wasting in heart failure: an overview. **The international journal of biochemistry & cell biology**, 45, n. 10, p. 2257-2265, 2013.

WALBORN, A.; RONDINA, M.; MOSIER, M.; FAREED, J. *et al.* Endothelial dysfunction is associated with mortality and severity of coagulopathy in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, 25, p. 1076029619852163, 2019.

WANG, Y. T.; LANG, J. K.; HAINES, K. J.; SKINNER, E. H. *et al.* Physical rehabilitation in the ICU: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care Medicine**, 50, n. 3, p. 375-388, 2021.

ZAMBONI, M.; ROSSI, A. P.; CORZATO, F.; BAMBACE, C. *et al.* Sarcopenia, cachexia and congestive heart failure in the elderly. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, 13, n. 1, p. 58-67, 2013.

ZANG, K.; CHEN, B.; WANG, M.; CHEN, D. *et al.* The effect of early mobilization in critically ill patients: a meta-analysis. **Nursing in critical care**, 25, n. 6, p. 360-367, 2020.

ZUCHI, C.; TRITTO, I.; CARLUCCIO, E.; MATTEI, C. *et al.* Role of endothelial dysfunction in heart failure. **Heart failure reviews**, 25, n. 1, p. 21-30, 2020.