

Caracterização das Variáveis do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Endomiocardiofibrose após Cirurgia de Ressecção Endocárdica

Characterization of Cardiopulmonary Exercise Testing Variables in Patients with Endomyocardial Fibrosis after Endocardial Resection

Ana Luiza C. Sayegh, Marcelo R. dos Santos, Patricia de Oliveira, Fábio Fernandes, Eduardo Rondon, Francis R. de Souza, Vera M. C. Salemi, Maria Janieire de N. N. Alves, Charles Mady

Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A endomiocardiofibrose (EMF) é uma doença rara, caracterizada por disfunção diastólica que leva à redução consumo de oxigênio (VO_2) pico. O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) tem se mostrado uma ferramenta fundamental na identificação de alterações centrais e periféricas. No entanto, a maioria dos estudos prioriza o VO_2 pico como a variável principal, em detrimento de outras importantes variáveis do TECP que poderiam identificar a gravidade da doença e direcionar o tratamento clínico.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar limitações centrais e periféricas em pacientes com EMF sintomáticos por meio de variáveis do TECP.

Métodos: Vinte e seis pacientes com EMF (classe funcional III, NYHA) foram comparados com 15 indivíduos controle saudáveis (CS). A capacidade funcional foi avaliada por TECP e funções sistólicas e diastólicas por ecocardiografia.

Resultados: A idade e o gênero foram similares entre pacientes com EMF e CS. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi normal em pacientes com EMF, porém diminuída em comparação aos CS. Os picos de frequência cardíaca, carga de trabalho, VO_2 , pulso de oxigênio (O_2) e da ventilação pulmonar (V_E) estavam diminuídos em pacientes com EMF em comparação aos CS. Ainda, os pacientes com EMF apresentaram Δ frequência cardíaca / Δ consumo de oxigênio e Δ consumo de oxigênio / Δ taxa de trabalho aumentados em comparação aos CS.

Conclusão: A determinação da capacidade aeróbica por troca respiratória não invasiva durante exercício progressivo fornece informações sobre a tolerância ao exercício em pacientes com EMF. É necessária uma análise das diferentes variáveis do TECP para nos ajudar a compreender mais acerca das alterações centrais e periféricas causadas tanto pela disfunção diastólica como pelo padrão restritivo. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):533-540)

Palavras-chave: Testes de Função Respiratória; Teste de Esforço; Cardiomiopatias; Endocárdio / cirurgia; Cardiomiopatia Restritiva; Exercícios Respiratórios.

Abstract

Background: Endomyocardial fibrosis (EMF) is a rare disease, characterized by diastolic dysfunction which leads to reduced peak oxygen consumption (VO_2). Cardiopulmonary exercise testing (CPET) has been proved to be a fundamental tool to identify central and peripheral alterations. However, most studies prioritize peak VO_2 as the main variable, leaving aside other important CPET variables that can specify the severity of the disease and guide the clinical treatment.

Objective: The aim of this study was to evaluate central and peripheral limitations in symptomatic patients with EMF by different CPET variables.

Methods: Twenty-six EMF patients (functional class III, NYHA) were compared with 15 healthy subjects (HS). Functional capacity was evaluated using CPET and diastolic and systolic functions were evaluated by echocardiography.

Results: Age and gender were similar between EMF patients and HS. Left ventricular ejection fraction was normal in EMF patients, but decreased compared to HS. Peak heart rate, peak workload, peak VO_2 , peak oxygen (O_2) pulse and peak pulmonary ventilation (V_E) were decreased in EMF compared to HS. Also, EMF patients showed increased Δ heart rate / Δ oxygen uptake and Δ oxygen uptake / Δ work rate compared to HS.

Conclusion: Determination of the aerobic capacity by noninvasive respiratory gas exchange during incremental exercise provides additional information about the exercise tolerance in patients with EMF. The analysis of different CPET variables is necessary to help us understand more about the central and peripheral alterations cause by both diastolic dysfunction and restrictive pattern. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):533-540)

Keywords: Respiratory Function Tests; Exercise Test; Cardiomyopathies; Endocardium / surgery; Cardiomyopathy, Restrictive; Breathing Exercises.

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

Correspondência: Ana Luiza Sayegh •

InCor - Unidade Clínica de Cardiopatias Gerais - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-900- São Paulo, SP – Brazil

E-mail: ana_luizas@hotmail.com

Artigo recebido em 25/01/2017, revisado em 08/06/2017, aceito em 21/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170179

Introdução

A endomiocardiopatia (EMF) é uma doença negligenciada, de causa desconhecida.¹ É caracterizada pelo espessamento fibrótico do endocárdio e do miocárdio de um ou de ambos os ventrículos, resultando em restrição no enchimento ventricular² e, portanto, caracterizada como uma cardiomiopatia restritiva.³

O tecido de cicatrização no endocárdio causa disfunção diastólica (DD) nesses pacientes.⁴ Essa alteração diastólica limita o enchimento ventricular e reduz o débito cardíaco (DC).⁵ Estudos prévios sugeriram que o principal fator contribuinte para a intolerância ao exercício em pacientes com DD é o débito cardíaco reduzido.^{6,7} Durante o exercício, essa alteração central (DC reduzido), que causa DD, é limitado pelo volume sistólico, causando dispnéia e fadiga precoce e, conseqüentemente, reduzindo o consumo de oxigênio (VO_2) pico.⁸

Considerando que o DC é limitado pela DD, um ventrículo esquerdo rígido resulta em maior pressão de enchimento, que geralmente leva à dilatação do átrio esquerdo, causando uma hipertrofia patológica.⁹ Essa alteração patológica é uma das mais importantes adaptações nos pacientes com EMF.¹⁰ No entanto, foi demonstrado que um volume diastólico do átrio esquerdo (VDAE) aumentado está correlacionado com um baixo VO_2 pico¹¹ nesses pacientes, e que, quanto maior o VDAE, menor é o VO_2 pico.¹²

Atualmente, para pacientes com EMF classe funcional (CF) III (descompensada) ou IV (*New York Heart Association*, NYHA) o tratamento mais comum é a cirurgia de ressecção do endocárdio.^{10,13} Contudo, mesmo após esse procedimento, pacientes compensados classificados entre CF I a III ainda apresentam VO_2 pico reduzido em comparação a indivíduos saudáveis sedentários.⁴ Haykowsky et al.¹⁴ demonstraram que a diferença artério-venosa de oxigênio (A-VO_2) é um preditor independente para o VO_2 reduzido entre o basal e o pico de exercício em pacientes com DD. Portanto, os autores sugeriram que esse fator periférico (diferença A-VO_2 diminuída) é um dos fatores mais importantes que contribuem para intolerância ao exercício pelos pacientes com DD. Além disso, Lele et al.¹⁵ demonstraram que há uma correlação inversa entre o tempo de enchimento do ventrículo esquerdo no pico de exercício e VO_2 pico com o pico do débito cardíaco. Assim, mudanças na complacência e no relaxamento do ventrículo esquerdo podem ser mais evidentes e mais bem compreendidas quando o exercício é realizado.

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) tem se mostrado uma ferramenta fundamental para identificar intolerância ao exercício, e tem sido usado como marcador independente de gravidade e mortalidade.^{16,17} Nesse contexto, o TECP tem um papel definido no diagnóstico clínico de tolerância ao exercício.^{12,18} O pico de VO_2 é uma variável fundamental que resulta de alterações periféricas (A-VO_2) e centrais (DC). No entanto, a maioria dos estudos prioriza o VO_2 pico como a principal variável, deixando de lado outras importantes variáveis do TECP. A carga de trabalho é uma variável do TECP que reflete limitações periféricas, uma vez que representa a capacidade dos músculos absorverem oxigênio (O_2) e produzirem energia adequada para tolerar a carga de trabalho durante o teste. Assim, quanto maior a carga de trabalho

(W) máxima, maior é a energia produzida pelo músculo em atividade. A crescente resposta do pulso de O_2 ao exercício progressivo é uma variável que indiretamente representa o volume sistólico do ventrículo esquerdo (VS-VE), e a extração periférica de O_2 por batimento cardíaco. Um pulso de O_2 diminuído representa uma incapacidade de aumentar o VS-VE e de se manter o DC.¹⁹ Portanto, as variáveis do TECP podem auxiliar na identificação de diferentes mecanismos de limitação ao exercício e de mecanismos periféricos que possam especificar a gravidade das doenças e direcionar o tratamento clínico. Levando isso em consideração, o objetivo do presente estudo foi avaliar as limitações centrais e periféricas causadas pela disfunção diastólica em pacientes sintomáticos com EMF após ressecção endomiocárdica por diferentes variáveis de TECP.

Métodos

População do estudo

Foram rastreados 58 pacientes com EMF atendidos na Unidade Clínica de Cardiomiopatia do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Desses, 26 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Também incluímos 15 indivíduos controle saudáveis (CS), sedentários, pareados por idade.

Os critérios de inclusão para os pacientes com EMF foram: cirurgia de ressecção endomiocárdica há mais de um ano, classe funcional III pela NYHA, em tratamento ótimo, ou seja, recebendo a medicação mais apropriada na dose máxima tolerada. Os critérios de inclusão para os indivíduos CS foram: história e exames físicos normais, e ausência de doenças metabólicas, cardiovasculares, renais ou hepáticas.

Pacientes com EMF e indivíduos CS foram excluídos se apresentassem: treinamento físico regular, história de revascularização coronária ou infarto do miocárdio, diabetes, marcapassos biventriculares com ou sem cardioversor-desfibrilador implantável e obesidade (índice de massa corporal, $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$).

Todos os investigadores eram cegos para as medidas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (CAPPesq – número 0130/09) e pela Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) (SDC-3151/08/067). Consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes do estudo. O estudo foi conduzido de acordo com a declaração de Helsinki e as recomendações do STROBE.²⁰

Ecocardiografia

Os parâmetros ecocardiográficos foram determinados com base nas recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*) descritas previamente.²¹ A avaliação da EMF foi realizada pela presença de obliteração do ápice em um ou dois ventrículos, com ou sem regurgitação atrioventricular.

Teste de esforço cardiopulmonar

Todos os participantes foram submetidos a um teste de esforço máximo progressivo em uma bicicleta ergométrica

(Ergoline, Spirit 150, Bitz, Alemanha), para avaliar VO_2 pico e parâmetros ventilatórios e cardiovasculares usando um protocolo de rampa com incrementos de 5-10W a cada minuto até a exaustão, conforme descrito anteriormente.²² A conclusão do teste ocorria quando, mesmo com incentivo verbal, o indivíduo não conseguia manter o exercício e o quociente respiratório (RQ)¹⁹ era $>1,10$. As médias de troca gasosa a cada respiração em um sistema computadorizado (model Vmax 229, Sensor Medics, Buena Vista, CA) eram usadas para determinar a ventilação pulmonar (V_E), VO_2 e ventilação de dióxido de carbono (VCO_2). O limiar anaeróbico foi estimado conforme descrito previamente.²³ O pulso de oxigênio (pulso de O_2) foi calculado como a razão entre VO_2 e a frequência cardíaca (FC) no pico de exercício e durante o TECP.²⁴ $\Delta HR/\Delta VO_2$ foi avaliada como a razão entre a FC (pico da FC - FC basal) e o VO_2 (VO_2 pico - VO_2 basal, batimentos/L).²³ $\Delta VO_2/\Delta WR$ foi avaliada conforme descrito anteriormente.^{25,26} Utilizamos valores de VO_2 e da carga de trabalho do primeiro minuto até o pico de exercício.²⁵ A resposta ventilatória (inclinação V_E/VCO_2) também foi calculada conforme descrito previamente.²⁵ Utilizamos valores de V_E e de VCO_2 do início do TECP até o pico de exercício.²⁷

O TECP foi avaliado pela manhã (entre 8 e 10am) e todos os participantes foram orientados a fazerem a última refeição 2 horas antes do TECP, e evitarem cafeína e alimentos gordurosos nas últimas 24 horas.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado com base no poder de pelo menos 80% para detectar uma diferença média no VO_2 pico (mL/kg/min) entre o grupo EMF e CS em um nível de significância de 5%. Foi calculado um mínimo de 20 pacientes com EMF e 15 CS para detectar uma diferença no VO_2 pico.

Os testes de Kolmogorov-Smirnov e de Levene foram usados para avaliar a normalidade da distribuição e a homogeneidade de cada variável. O teste exato de Fisher foi usado para analisar a distribuição do sexo. Para amostras independentes, o teste t foi usado para comparar variáveis paramétricas, e o teste de Mann-Whitney para comparar variáveis não paramétricas. A ANOVA para medidas repetidas e teste post-hoc de Scheffe foram usados para comparar o efeito do tempo durante o TECP sobre as variáveis paramétricas, e o teste de Friedman usado para a mesma situação para as variáveis não paramétricas. As variáveis paramétricas foram apresentadas em média \pm DP e as variáveis não paramétricas em mediana e intervalo interquartil (IQ, 25% - 75%). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa SPSS para Windows versão 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

Características clínicas e físicas

A Tabela 1 apresenta características físicas e clínicas dos participantes. Idade, sexo, e IMC foram similares entre os pacientes com EMF e CS. A classe funcional, obliteração dos ventrículos, fibrilação atrial e medicamentos são apresentados na tabela.

Parâmetros ecocardiográficos

As variáveis ecocardiográficas são apresentadas na Tabela 2. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) era normal nos pacientes com EMF, porém reduzida em comparação ao grupo CS. O volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF-VE), o volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSF-VE) e o Deixar apenas VDAE eram aumentados nos pacientes com EMF. Por outro lado, o Deixar apenas VS-VE foi similar em ambos os grupos.

Função cardíaca, parâmetros hemodinâmicos e capacidade funcional

As variáveis do TECP são apresentadas na Tabela 3. A FC de repouso, o pico da pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ($PetCO_2$), a relação V_E/VCO_2 e a RQ foram similares entre os grupos. O pico da FC, o pico da carga de trabalho, VO_2 pico, o pulso de O_2 pico, VCO_2 pico e o V_E pico estavam diminuídos na EMF em comparação aos CS. Ainda, $\Delta FC/\Delta VO_2$ e $\Delta VO_2/\Delta W$ estavam aumentados nos indivíduos com EMF em comparação CS.

A Figura 1 (A e B) representa a resposta de VO_2 durante o exercício (unidades absoluta e relativa, respectivamente) em um paciente com EMF e em um indivíduo do grupo CS. A Figura 2 representa a resposta progressiva do pulso de O_2 ao aumento da carga em um indivíduo de cada grupo (EMF e controle). A Figura 3 (A e B) apresenta $\Delta FC/\Delta VO_2$ e $\Delta VO_2/\Delta W$ (respectivamente) em um paciente com EMF e um indivíduo do grupo CS.

Discussão

Sabemos que o VO_2 pico é uma das mais importantes variáveis para descrever a tolerância ao exercício em humanos. No entanto, outros parâmetros de TECP podem fornecer outras informações sobre a capacidade ao exercício. O objetivo deste estudo foi avaliar diferentes parâmetros do TECP que poderiam nos ajudar a compreender as limitações físicas causadas pela DD em pacientes sintomáticos com EMF. Neste estudo foi demonstrado que variáveis do TECP estavam alteradas nos pacientes com EMF sintomáticos em comparação ao CS. Esses resultados mostram que a intolerância ao exercício nesses pacientes é causada por alterações centrais e periféricas da cardiomiopatia restritiva.

O tecido fibrótico nos ventrículos e nos músculos papilares causa restrição do enchimento, e essa alteração causa distúrbios hemodinâmicos graves. Mesmo sabendo que a fração de ejeção está normal ou ligeiramente reduzida, o volume sistólico nos pacientes com EMF está diminuído, levando à baixa perfusão periférica.²⁸

Em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica, a importância da capacidade funcional é bem descrita.^{29,30} Um VO_2 pico reduzido está correlacionado com maior hospitalização e maior taxa de mortalidade.³¹ Em pacientes com EMF, um VO_2 pico reduzido pode estar relacionado 1) a um VDF-VE fixo que dificulta aumentos no VS-VE durante um trabalho cardíaco máximo e, assim, dificultando o aumento no DC; 2) à carga de trabalho máxima reduzida durante o teste de esforço máximo,

Tabela 1 – Comparação das características físicas e clínicas entre pacientes com endomiocardiopfibrose e indivíduos controle saudáveis

Variáveis	EMF (n = 26)	CS (n = 15)	Valor de p
Idade (anos)	56,9 ± 8,5	53,1 ± 6,1	0,20
Sexo			
Feminino	20 (80%)	11 (73%)	0,46
IMC (kg/m ²)	26,9 ± 2,6	27,1 ± 2,2	0,76
Classe Funcional (NYHA)			
II	13 (52%)	-	
III	12 (48%)	-	
Obliteração ventricular			
Direito	2 (8%)	-	
Esquerdo	18 (72%)	-	
Ambos os ventrículos	5 (20%)	-	
Tempo entre cirurgia e TECP (anos)	6 ± 2	-	
Fibrilação atrial (n)	9 (36%)	-	
Medicamentos			
Betabloqueadores, n (%)	14 (56%)	-	
Inibidores de ECA/ AT1, n (%)	6 (24%)	-	
Diuréticos, n (%)	20 (80%)	-	
Digoxina, n (%)	4 (16%)	-	
Espironolactona, n (%)	7 (28%)	-	
Estatinas, n (%)	10 (40%)	-	
Anticoagulantes, n (%)	5 (20%)	-	
Antiarrítmicos, n (%)	4 (16%)	-	

Variáveis paramétricas apresentadas em média ± DP. EMF: endomiocardiopfibrose; n: número; CS: controle saudável; IMC: Índice de Massa Corporal; ECA: enzima conversora de angiotensina; AT1: receptores de angiotensina I.

Tabela 2 – Comparação das variáveis ecocardiográficas entre pacientes com endomiocardiopfibrose e indivíduos controle saudáveis

Variáveis	EMF (n = 26)	CS (n = 15)	Valor de p
FEVE (%)	56 ± 8	63 ± 4	0,01
VDF-VE (mL)	83,1 (66,5-169,7)	57,0 (51,3-96,0)	0,04
VSF-VE (mL)	35,8 (26,4-82,6)	22,5 (20,0-32,3)	0,03
VS-VE (mL)	48,3 (37,3-76,7)	34,5 (32,3-65,3)	0,09
VDAE (mL)	47,7 (36,3-73,4)	34,0 (26,0-43,0)	0,04

Variáveis paramétricas apresentadas em média ± DP e variáveis não paramétricas em mediana e intervalo interquartil (25%–75%). EMF: endomiocardiopfibrose; n: número; CS: controle saudável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDF-VE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSF-VE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VS-VE: volume sistólico do ventrículo esquerdo; VDAE: volume diastólico do átrio esquerdo.

mostrando que esses pacientes não conseguem lidar com uma alta carga de trabalho devido um trabalho cardíaco ineficiente; 3) à dificuldade em aumentar o DC durante o teste de esforço máximo, que pode provocar uma redução no fluxo sanguíneo periférico, favorecendo a fadiga precoce. É importante destacar que todos esses pacientes foram submetidos à cirurgia de ressecção endocárdica, e que, apesar desse procedimento, ainda apresentavam

uma distribuição e um consumo de O₂ ineficientes em comparação aos indivíduos saudáveis.

Outra variável interessante do TECP, explorada neste estudo, foi a razão $\Delta VO_2/\Delta W$ aumentada nos pacientes com EMF. Essa variável avalia: 1) a vasodilatação induzida metabolicamente e, portanto, o fluxo aumentado de O₂ para o local de demanda; 2) uma captação aumentada de O₂ para a transformação do lactado em glicogênio

Tabela 3 – Comparação do teste de esforço cardiopulmonar máximo entre pacientes com endomiocardiopulmonar e indivíduos controle saudáveis

Variáveis	EFM (n = 26)	CS (n = 15)	Valor de p
FC repouso (bpm)	69 (61-75)	77 (73-86)	0,01
Pico da FC (bpm)	126 ± 18	164 ± 18	< 0,0001
Carga de trabalho máxima (watts)	55 (45-78)	150 (110-180)	< 0,0001
VO ₂ pico (mL/kg/min)	16,2 ± 3,1	24,5 ± 4,6	< 0,0001
VO ₂ pico (L/min)	1,106 ± 0,274	1,800 ± 0,389	< 0,0001
Pulso de O ₂ pico (mL/batimentos)	8,8 (7,3-10,0)	10,5 (8,8-13,0)	0,03
VCO ₂ pico (L/min)	1,206 ± 0,280	2,105 ± 0,431	< 0,0001
PetCO ₂ pico (mmHg)	31 ± 5	35 ± 5	0,18
V _E pico (L/min)	41 (37-55)	68 (53-83)	< 0,0001
ΔFC/ΔVO ₂ (batimentos/L)	72 ± 25	56 ± 17	0,04
ΔVO ₂ /ΔW (mL/min/W)	12,5 ± 0,3	10,0 ± 0,1	< 0,0001
Slope V _E /VCO ₂	34 (29-36)	29 (26-34)	0,12
RQ	1,12 ± 0,11	1,16 ± 0,06	0,18

Variáveis paramétricas apresentadas em média ± DP e variáveis não paramétricas em mediana e intervalo interquartil (25%–75%). EFM: endomiocardiopulmonar; n: número; CS: controle saudável; FC: frequência cardíaca; VO₂: consumo de oxigênio; VCO₂: dióxido de carbono; PetCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração; V_E: ventilação pulmonar; O₂: oxigênio; RQ: quociente respiratório.

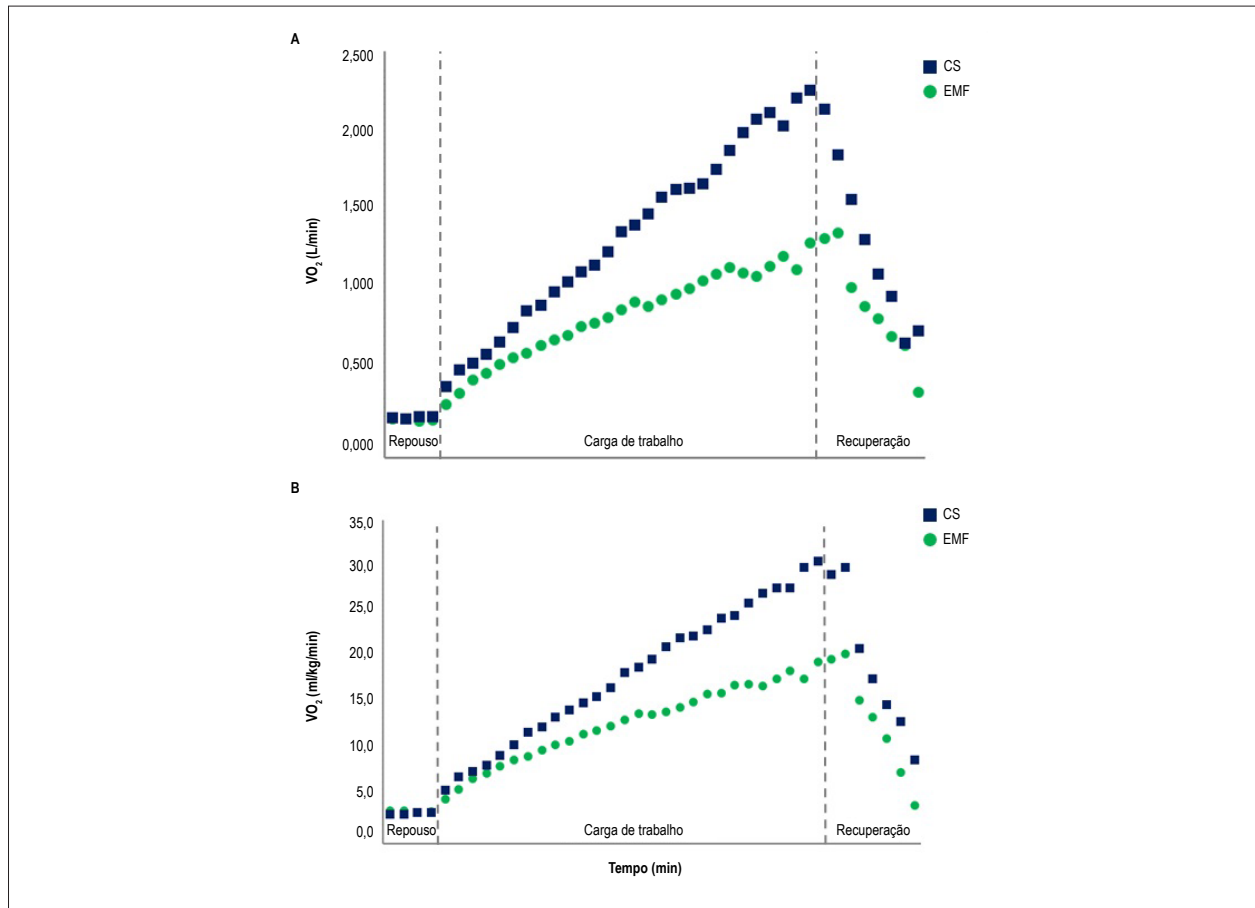


Figura 1 – Representação do VO₂ pico em resposta ao exercício em um paciente com endomiocardiopulmonar e um indivíduo controle saudável. A) VO₂ pico em unidade absoluta; B) VO₂ pico em unidade relativa. EFM: endomiocardiopulmonar; CS: controle saudável; VO₂: consumo de oxigênio.

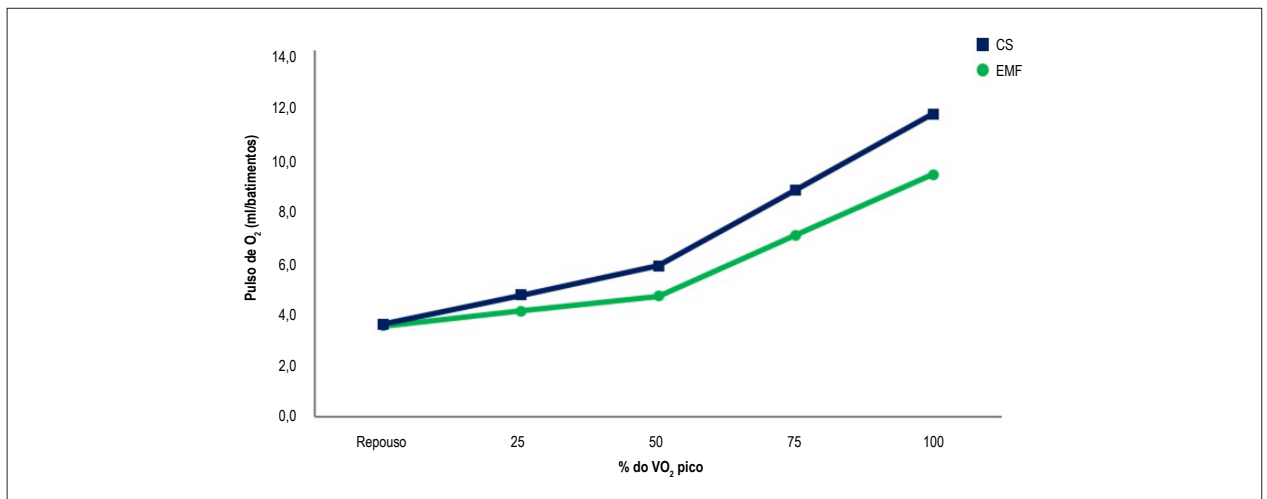


Figura 2 – Representação do pulso de O₂ em resposta ao exercício progressivo em um paciente com endomiocardiopatia e um indivíduo controle saudável. EMF: endomiocardiopatia; CS: controle saudável; O₂: oxigênio; VO₂: consumo de oxigênio.

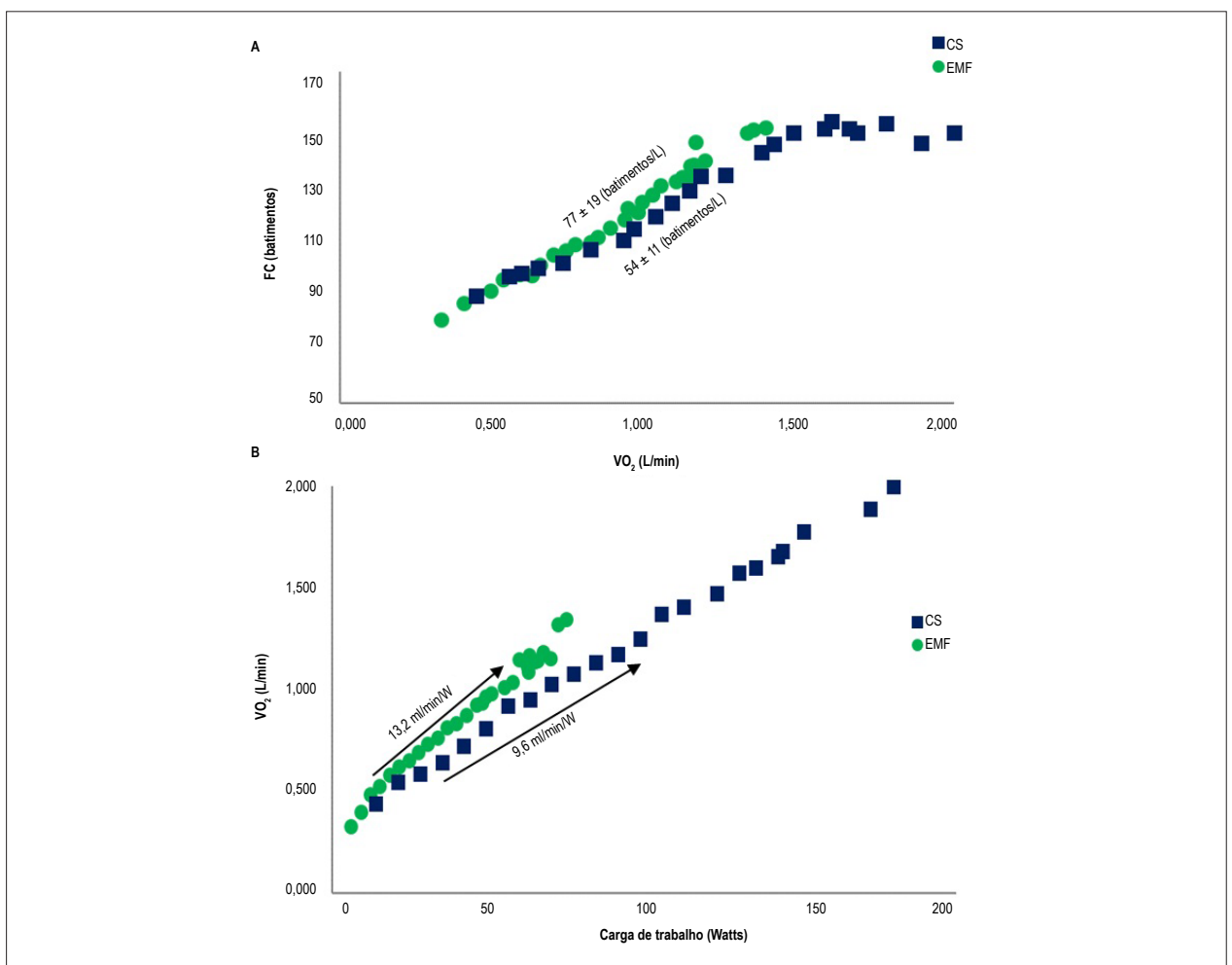


Figura 3 – Representação de $\Delta FC/\Delta VO_2$ e $\Delta VO_2/\Delta W$ em um paciente com endomiocardiopatia e um indivíduo saudável. A) $\Delta FC/\Delta VO_2$ em um paciente com endomiocardiopatia e um indivíduo controle saudável. B) $\Delta VO_2/\Delta W$ em um paciente com endomiocardiopatia e um indivíduo controle saudável. EMF: endomiocardiopatia; CS: controle saudável; FC: frequência cardíaca; VO₂: consumo de oxigênio.

pelos tecidos envolvidos ativamente na gliconeogênese; e 3) uma demanda aumentada de O_2 dos músculos da respiração.³² Assim, essa variável representa a importância do metabolismo periférico durante o exercício gradual. Sabendo-se que o VO_2 aumenta progressivamente e linearmente aos aumentos na carga de trabalho durante o TECP, indivíduos saudáveis sedentários consomem uma quantidade constante de O_2 para produzir energia e atender as demandas metabólicas durante um trabalho específico. Independentemente da idade ou do nível de treinamento físico, o valor normal para indivíduos saudáveis é 10 mL/min/watts.³³ Neste estudo, demonstramos que pacientes com EMF têm um $\Delta VO_2/\Delta W$ de 12,5 mL/min/watts. Mudança no $\Delta VO_2/\Delta W$ reflete uma redução diferença $A-VO_2$ ³⁴ que pode contribuir significativamente para limitar o exercício em pacientes com EMF. Ainda, a disfunção na $\Delta VO_2/\Delta W$ pode ser explicada por anormalidades da extração de oxigênio no músculo esquelético ou outras condições que causam diminuição do fluxo sanguíneo ao músculo envolvido no exercício. Fibras de músculo esquelético com baixa densidade mitocondrial estão associadas com capacidade oxidativa reduzida devido ao uso reduzido de oxigênio e respostas vasculares inadequadas ao exercício.

Por outro lado, para avaliar as limitações centrais durante o TEPC, foi avaliado o pulso de O_2 . Essa variável é calculada através da razão entre VO_2 e FC,²⁴ e, conseqüentemente, pode ser usada como um indicador não invasivo do volume sistólico.³⁵ Normalmente, esse parâmetro aumenta progressivamente com o exercício; no entanto, um valor reduzido sugere uma redução no volume sistólico durante o exercício.³⁶ Os pacientes com EMF apresentam um pulso de O_2 reduzido, o que pode ser explicado, pelo menos em parte, por uma dificuldade em aumentar DC via volume sistólico causado pelo volume diastólico fixo. Conseqüentemente, o aumento no DC durante o TECP é altamente dependente de aumentos na FC, limitando o aumento no pulso de O_2 .

Outra variável importante que pode ser usada para avaliar alterações centrais é a razão $\Delta FC/\Delta VO_2$. Ela indica trabalho cardíaco necessário para fornecer 1 litro de O_2 para atender a demanda metabólica, como a energia muscular necessária para uma dada carga de trabalho.²³ Valores reduzidos de $\Delta FC/\Delta VO_2$ em pacientes com EMF, mesmo após ressecção endocárdica, demonstram que esses pacientes apresentam um trabalho cardíaco aumentado para consumir uma mesma quantidade de O_2 em comparação ao CS. Conforme descrito por Ramos et al.,²³ um volume sistólico reduzido e/ou uma diferença $A-VO_2$ diminuída levaria a uma razão $\Delta FC/\Delta VO_2$ mais inclinada, ao passo que disfunção cardíaca, O_2 arterial e capacidade muscular aeróbica reduzidos podem aumentar a razão $\Delta FC/\Delta VO_2$.

Por fim, este estudo demonstrou que pacientes com EMF apresentam déficit na função cardíaca e alterações periféricas, o que influenciam na intolerância ao exercício. Considerando esse fato, nós demonstramos a importância da avaliação combinada das diferentes variáveis do TECP. Em conjunto, todas essas variáveis podem ser uma chave

importante para avaliar pacientes com cardiomiopatia restritiva causada por EMF.

Limitações

Este estudo possui limitações. A EMF é uma doença rara e negligenciada, e por isso, foi estudado uma amostra pequena. Foi estudado apenas pacientes com EMF, a qual é a etiologia mais comum de cardiomiopatia restritiva em países tropicais. Portanto, não se pode assumir que esses resultados sejam encontrados em outras formas de cardiomiopatia restritiva ou disfunção diastólica. Todos os pacientes desse estudo haviam sido submetidos à ressecção cirúrgica de fibrose e, se sabe, não sabemos se resultados similares seriam encontrados nos pacientes antes do procedimento. Por fim, as variáveis do TECP centrais e periféricas foram avaliadas de maneira não invasiva e, por isso, indiretamente. Seria de grande interesse reproduzir este estudo com avaliação do débito cardíaco e da diferença $A-VO_2$ de maneira direta.

Conclusão

A determinação da capacidade aeróbica dos pacientes através da troca respiratória não invasiva durante exercício progressivo fornece informações sobre a tolerância ao exercício em pacientes com EMF. É necessária uma análise das diferentes variáveis do TECP para nos ajudar a compreender mais sobre as alterações centrais e periféricas causadas tanto pela disfunção diastólica como pelo padrão restritivo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sayegh ALC, Fernandes F, Mady C; Obtenção de dados: Sayegh ALC, Santos MR, Oliveira P, Rondon E, Souza FR, Salemi VMC, Alves MJNN; Análise e interpretação dos dados: Sayegh ALC, Oliveira P, Fernandes F, Rondon E, Souza FR, Salemi VMC, Alves MJNN, Mady C; Análise estatística: Sayegh ALC, Santos MR; Obtenção de financiamento: Sayegh ALC, Mady C; Redação do manuscrito: Sayegh ALC, Santos MR, Oliveira P, Fernandes F, Alves MJNN, Mady C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sayegh ALC, Santos MR, Oliveira P, Fernandes F, Rondon E, Souza FR, Salemi VMC, Alves MJNN, Mady C.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ana Luiza C. Sayegh pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Mocumbi AO, Yacoub S, Yacoub MH. Neglected tropical cardiomyopathies: II. Endomyocardial fibrosis: myocardial disease. *Heart*. 2008;94(3):384-90. doi: 10.1136/hrt.2007.136101.
2. Iglezias SD, Benvenuti LA, Calabrese F, Salemi VM, Silva AM, Carturan E, et al. Endomyocardial fibrosis: pathological and molecular findings of surgically resected ventricular endomyocardium. *Virchows Arch*. 2008;453(3):233-41. doi: 10.1007/s00428-008-0652-3.
3. Dato I. How to recognize endomyocardial fibrosis? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015 Aug;16(8):547-51. doi: 10.2459/JCM.0000000000000165.
4. Salemi VM, Leite JJ, Picard MH, Oliveira LM, Reis SF, Pena JL, et al. Echocardiographic predictors of functional capacity in endomyocardial fibrosis patients. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(3):400-5. doi: 10.1093/ejehocardi/jen297.
5. Gupta AA, Hamilton DJ. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2016;12(2):105-9. doi: 10.14797/mdcj-12-2-105.
6. Santos M, Opatowsky AR, Shah AM, Tracy J, Waxman AB, Systrom DM. Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary venous hypertension: implications for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):278-85. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001551.
7. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, et al. 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. doi: 10.1093/eurjhf/hft026.
8. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387-93. PMID: 11901053.
9. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1972-82. PMID: 8245357.
10. Cherian G, Vijayaraghavan G, Krishnaswami S, Sukumar IP, John S, Jairaj PS, et al. Endomyocardial fibrosis: report on the hemodynamic data in 29 patients and review of the results of surgery. *Am Heart J*. 1983;105(4):659-66. PMID: 6340450.
11. Mady C, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, Arteaga E. [Relation between left atrial dimension and exercise capacity in endomyocardial fibrosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(3):222-4. doi: 10.1590/S0066-782X2005000300005.
12. Mady C, Barretto AC, Mesquita ET, Silva PR, Cardoso RH, Bellotti G, et al. Maximal functional capacity in patients with endomyocardial fibrosis. *Eur Heart J*. 1993;14(2):240-2. PMID: 8449201.
13. Mocumbi AO. Endomyocardial fibrosis: a form of endemic restrictive cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2012;2012(1):11. doi: 10.5339/gcsp.2012.11.
14. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, 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. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.055.
15. Lele SS, Thomson HL, Seo H, Belenkie I, McKenna WJ, Frenneaux MP. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Role of stroke volume limitation, heart rate, and diastolic filling characteristics. *Circulation*. 1995;92(10):2886-94. PMID: 7586256.
16. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO₂ and VE/VCO₂ Slope. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:127-34. doi: 10.2174/1874192401004010127.
17. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-35. doi: 10.1001/jama.2009.681.
18. Barretto AC, da Luz PL, de Oliveira SA, Stolf NA, Mady C, Bellotti G, et al. Determinants of survival in endomyocardial fibrosis. *Circulation*. 1989;80(3 Pt 1):1177-82. PMID: 2766524.
19. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1451. doi: 10.1164/ajrccm.167.10.950.
20. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
21. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165-93. doi: 10.1093/ejehocardi/jep007.
22. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
23. Ramos RP, Alencar MC, Treptow E, Arbex F, Ferreira EM, Neder JA. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Med*. 2013;2013:359021. doi: 10.1155/2013/359021.
24. Munhoz EC, Hollanda R, Vargas JP, Silveira CW, Lemos AL, Hollanda RM, et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1221-6. doi: 10.1249/mss.0b013e3180601136.
25. Koike A, Hiroe M, Adachi H, Yajima T, Itoh H, Takamoto T, et al. Cardiac output-O₂ uptake relation during incremental exercise in patients with previous myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85(5):1713-9. PMID: 1572029.
26. Hansen JE, Casaburi R, Cooper DM, Wasserman K. Oxygen uptake as related to work rate increment during cycle ergometer exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(2):140-5. PMID: 3349978.
27. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003;124(2):720-7. PMID: 12907564.
28. Acquatella H, Schiller NB, Puigbo JJ, Gomez-Mancebo JR, Suarez C, Acquatella G. Value of two-dimensional echocardiography in endomyocardial disease with and without eosinophilia. A clinical and pathologic study. *Circulation*. 1983;67(6):1219-26. PMID: 6851016.
29. McConnell TR. A review to develop an effective exercise training for heart failure patients. *Eura Medicophys*. 2005;41(1):49-56. PMID: 16175770.
30. Howell J, Strong BM, Weisenberg J, Kakade A, Gao Q, Cuddihy P, et al. Maximum daily 6 minutes of activity: an index of functional capacity derived from actigraphy and its application to older adults with heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(5):931-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02805.x.
31. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99(9):1173-82. PMID: 10069785.
32. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):1049-57. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.066.
33. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003;24(14):1304-13. PMID: 12871687.
34. Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;86(2):162-8. PMID: 10913477.
35. Meyer K, Hajric R, Samek L, Baier M, Lauber P, Betz P, et al. Cardiopulmonary exercise capacity in healthy normals of different age. *Cardiology*. 1994;85(5):341-51. PMID: 7850824.
36. Nichols S, Taylor C, Ingle L. A clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing 2: test interpretation. *Br J Hosp Med*. 2015;76(5):281-9. doi: 10.12968/hmed.2015.76.5.281.