

Ergoespirometria e Ecocardiograma na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Estágio Inicial e em Saudáveis

Ergospirometry and Echocardiography in Early Stage of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and in Healthy Individuals

Eduardo Lima Garcia¹, Márcio Garcia Menezes¹, Charles de Moraes Stefani¹, Luiz Cláudio Danzmann³, Marco Antonio Rodrigues Torres^{1,2}

Universidade Federal do Rio Grande do Sul¹; Hospital de Clínicas de Porto Alegre², Porto Alegre, RS; Universidade Luterana do Brasil³, Canoas, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é uma síndrome caracterizada por alterações da função diastólica mais prevalente em idosos, mulheres e portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito. No início, entretanto, não revela sinais de congestão, identificando-se por remodelamento adverso, diminuição da capacidade de exercício e disfunção diastólica nos exames.

Objetivo: Comparar variáveis ecocardiográficas e de doppler (Eco) e do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) – ergoespirométricas – entre duas amostras populacionais: indivíduos portadores dessa síndrome em estágio inicial e outra de saudáveis.

Métodos: Vinte e oito pacientes ambulatoriais com diagnóstico de insuficiência cardíaca por critérios de Framingham, fração de ejeção > 50% e disfunção diastólica segundo a European Society of Cardiology (ESC), e 24 indivíduos saudáveis realizaram estudos de Eco e TCPE.

Resultados: O grupo de pacientes apresentou volume atrial e massa ventricular esquerda indexadas, bem como as razões E/E' e VAEi/A' significativamente maiores, além de significativa redução do consumo máximo de oxigênio e incremento da inclinação da variável VE/VCO₂, mesmo com semelhantes dimensões do ventrículo esquerdo, quando comparados à amostra dos saudáveis.

Conclusão: Há diferenças significativas entre variáveis estruturais e funcionais analisadas nos estudos ao Eco e ao TCPE, comparando-se duas amostras populacionais: pacientes com estágio inicial de insuficiência cardíaca com fração de ejeção maior ou igual a 50% e outra de indivíduos saudáveis. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(3):248-255)

Palavras-chave: Espirometria; Ecocardiografia; Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Pacientes Ambulatoriais.

Abstract

Background: Heart failure with preserved ejection fraction is a syndrome characterized by changes in diastolic function; it is more prevalent among the elderly, women, and individuals with systemic hypertension (SH) and diabetes mellitus. However, in its early stages, there are no signs of congestion and it is identified in tests by adverse remodeling, decreased exercise capacity and diastolic dysfunction.

Objective: To compare doppler, echocardiographic (Echo), and cardiopulmonary exercise test (CPET) variables – ergospirometry variables – between two population samples: one of individuals in the early stage of this syndrome, and the other of healthy individuals.

Methods: Twenty eight outpatients diagnosed with heart failure according to Framingham's criteria, ejection fraction > 50% and diastolic dysfunction according to the European Society of Cardiology (ESC), and 24 healthy individuals underwent Echo and CPET.

Results: The group of patients showed indexed atrial volume and left ventricular mass as well as E/E' and ILAV/A' ratios significantly higher, in addition to a significant reduction in peak oxygen consumption and increased VE/VCO₂ slope, even having similar left ventricular sizes in comparison to those of the sample of healthy individuals.

Conclusion: There are significant differences between the structural and functional variables analyzed by Echo and CPET when comparing two population samples: one of patients in the early stage of heart failure with ejection fraction greater than or equal to 50% and another of healthy individuals. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(3):248-255)

Keywords: Spirometry; Echocardiography; Heart Failure, Stroke Volume; Outpatients.

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

Correspondência: Marco Antonio Rodrigues Torres •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Serviço de Cardiologia - Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 2060, Rio Branco. CEP 90.035-003, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: mtorres@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 24/09/14; revisado em 14/11/2014; aceito em 26/02/15.

DOI: 10.5935/abc.20150085

Introdução

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) tem quadro clínico de insuficiência cardíaca (IC) e função sistólica global normal ou pouco alterada, remodelamento adverso e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE). Sua característica é intolerância ao exercício com graus variáveis de congestão pulmonar/sistêmica¹. Constitui 30%-50% dos casos de IC, prevalecendo em mulheres, idosos, hipertensos e diabéticos^{2,3}. São vários os critérios diagnósticos propostos, sendo amplamente utilizado o da ESC (ESC, 2007)⁴, com pontos de corte para clínica e índices estruturais cardíacos e hemodinâmicos, privilegiando pacientes com estágios mais avançados, não levando em consideração o amplo e heterogêneo espectro fenotípico dela, se associando a diferentes etiologias e mecanismos fisiopatológicos e, conseqüentemente, diferentes prognósticos⁵. A apresentação clínica com sintomas leves parece ser mais frequente, com sintomas esforço-dependentes e sinais de congestão sistêmica mais exacerbadamente presentes na (des)compensação da IC. Esse grupo tem sido denominado “mild” na literatura estrangeira e nós a chamaremos de em estágio inicial⁶. Incluem-se aqui hipertensos não adequadamente controlados, obesos, diabéticos, com uma fração de ejeção (calculada pelo método biplano de Simpson) do VE (FEVE) ao Eco $\geq 50\%$, com o índice ecocardiográfico descritor da pressão de enchimento (E/E') entre 10-15 e capacidade funcional diminuída aos grandes/médios esforços. A forma “estágio inicial” tem melhor prognóstico no seu aspecto de médio prazo e pior resposta às medicações, segundo ensaios clínicos^{7,8}. Aqueles com estágio inicial são, habitualmente, submetidos à avaliação estrutural/funcional cardíaca por ecocardiograma com doppler, ecoDopplercardiograma (Eco)⁹, porém a compreensão da redução da capacidade funcional e dos mecanismos de intolerância ao exercício nos diferentes estágios requer mais exames¹⁰. O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), ou seja, a ergoespirometria, permite entendimento da fisiologia do esforço relacionando características hemodinâmicas com as ventilatórias¹¹⁻¹³. Diferenciação diagnóstica da ICFEP com sintomas leves dos indivíduos com fatores de risco cardiovasculares, pouca disfunção diastólica VE e intolerância ao esforço por (des)condicionamento físico é muitas vezes difícil de ser realizada com exames convencionais, e, sem diagnóstico, mesmo com o prognóstico adverso subestimado que têm, passariam a ser pacientes com manejo clínico inadequado. Compreendermos a extensão das diferenças estruturais e funcionais cardíacas basais/exercício poderia objetivar o seu manejo, por isso focamos um estudo inicial com um desenho para uma abordagem primeira dessa amostra populacional, comparando suas variáveis ao Eco e ao TCPE com aquela de uma amostra de voluntários saudáveis.

Métodos

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética Institucional e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Foram selecionados pacientes oriundos de um ambulatório assistencial de IC, adultos, com idade > 45 anos, e apresentando critérios de Framingham para IC; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 50\%$; evidências ecocardiográficas de disfunção diastólica e de não dilatação do VE: uma relação E/E' > 8 , VAE-i ≥ 30 mL/m² e um volume diastólico final do VE < 97 mL/m²¹⁴. Foram selecionados voluntários saudáveis sem doença cardiovascular ou fatores de risco pareados pela idade e sexo da comunidade em que vivem os pesquisadores e de diversos níveis de escolarização. Foram utilizados como critérios de exclusão na amostra de pacientes com ICFEP os portadores de diabetes melito com glicemia não controlada segundo critérios da American Diabetes Association¹⁵, síndrome coronariana aguda nos últimos três meses, insuficiência valvular de grau ≥ 2 , uso de marca-passo artificial, fibrilação atrial, insuficiência renal em tratamento com qualquer método dialítico, HAS não controlada, limitações osteomusculares graves, doença vascular periférica, decréscimo significativo da acuidade sensorial ou doença vascular encefálica que impedisse a realização do TCPE, além de alterações do estado mental.

Os dados demográficos e clínicos, incluindo idade, sexo, história de tabagismo, comorbidades e tempo da doença, foram obtidos a partir das consultas regulares no referido ambulatório com os pacientes e a mesma e detalhada anamnese e exame físico foram feitos nos voluntários saudáveis que ficaram a par da oferta por um anúncio na página da instituição. Evento cardiovascular prévio foi definido como história pregressa de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico ou hemorrágico e necessidade de procedimentos de revascularização miocárdica.

Antes da realização de cada Eco, efetuou-se numa consulta ambulatorial a aferição da pressão arterial e a obtenção de medidas antropométricas (peso, altura, área de superfície corpórea (ASC), índice de massa corpórea, mensuradas conforme técnicas padronizadas e utilizando-se materiais adequados. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pela divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m), considerando-se sobrepeso quando > 30 kg/m². A ASC foi obtida pela fórmula de DuBois e DuBois¹⁶.

Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE)

Todos os testes foram realizados pelo mesmo médico treinado e habilitado pelo Departamento de Ecocardiografia e Imagens (DIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Foi utilizado eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações monitorizado pelo sistema Elite (Micromed-Biotecnologia, Brasília, Brasil). Os testes foram realizados em esteira rolante Imbramed (TK10200 Porto Alegre, Brasil), com protocolo de rampa individualizado, programado para durar de 8 a 12 minutos, com medidas de pressão arterial a cada 3 minutos. A análise de gases foi realizada a cada ciclo respiratório pelo sistema Córtes (Metalyzer 3B, Sistema de CPX, Córtes, Leipzig, Alemanha), que foi calibrado (o gás e o volume) antes de cada TCPE. Foi realizada a média a cada 30 segundos dos dados ventilatórios para a análise. As variáveis do TCPE foram calculadas como descrito previamente¹⁷. O consumo máximo de oxigênio no pico do teste (VO₂ pico) foi definido como o

mais alto valor alcançado durante o teste por 20 segundos, e a potência circulatória de pico foi calculada como produto do VO_2 pico e pressão sistólica de pico. A inclinação da ventilação (V_E) e a produção de dióxido de carbono (VE/CO_2 -inclinação) foram obtidas através do modelo de regressão linear, usando os dados obtidos durante todo o teste e a amplitude relativa da oscilação na V_E foi calculada a cada 20 segundos como a razão entre a amplitude e a média respectiva durante todo o teste. A eficiência da inclinação de consumo de oxigênio (OUES) foi calculada como a inclinação da linha de regressão linear entre a VO_2 e o logaritmo da E^{18} . O primeiro limiar ventilatório (também referido como o limiar anaeróbico) foi determinado pela revisão das curvas de trocas gasosas como a frequência cardíaca em que o equivalente ventilatório para o oxigênio aumenta sistematicamente sem um aumento no equivalente ventilatório para o dióxido de carbono. A cinética de recuperação do consumo de oxigênio foi avaliada como o tempo requerido para 50% de decréscimo a partir do VO_2 pico ($T^{1/2} O_2$) e calculado usando o modelo matemático do quadrado mínimo. Foram utilizados como critérios de interrupção do teste: a pressão arterial sistólica > 260 mmHg e/ou a diastólica > 140 mmHg, queda da pressão sistólica > 20 mmHg, depressão do segmento ST $> 2,0$ mm, inversão de onda T e surgimento de onda Q, taquicardia supraventricular ou ventricular sustentada, dor torácica significativa, bem como pré-síncope, síncope, dispneia intolerável, palidez e sudorese e desorientação e perda da coordenação.

Ecocardiograma transtorácico com o Doppler tissular

Os exames foram realizados na unidade de métodos não invasivos de um hospital universitário. Todos os exames foram realizados pelo mesmo médico com experiência e habilitação pelo (DIC) da (SBC). As imagens foram arquivadas no disco rígido do aparelho. Eco foi realizado com ecocardiógrafos que fazem parte do acervo desse setor: GE Healthcare, General Electric Company, modelos Vivid 7 System (USA) com transdutores de 3-7 mHz e com recursos para obtenção das modalidades de Eco modo M, bidimensional e Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tissular).

Os exames foram realizados no período de descanso, pela manhã, em repouso e na posição de decúbito lateral esquerdo. As medidas ecocardiográficas seguiram as recomendações da American Society of Echocardiography (ASE)^{19,20} e, para cada variável, pelo menos três ciclos foram analisados. Todos os exames incluíram as imagens do eixo longo e do eixo curto parasternal e apicais, 2, 3, 4 e 5-câmaras. A avaliação da estrutura e da função cardíaca foi obtida a partir do modo M guiado pela imagem bidimensional sendo obtidas as seguintes variáveis: espessura diastólica final do septo (EDS), espessura diastólica final da parede posterior (EDP), diâmetro e volume diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro e volume sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE) e diâmetro sistólico final anteroposterior e volume do átrio esquerdo (DAPAE). Os volumes do AE e do VE foram indexados posteriormente pela área da superfície corporal (VAEi) e o volume do AE foi também indexado por esta e dividido pelo velocidade A' ($VAEi/A'$).

Hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) foi diagnosticada quando o índice de massa do VE (IMVE) foi > 122 g/m² para os homens (♂) e > 99 g/m² para as mulheres (♀).

Definiu-se dilatação do átrio esquerdo (AE) na presença de diâmetro anteroposterior do AE $> 4,0$ cm para homens e $> 3,8$ cm para mulheres, enquanto dilatação do VE definiu-se quando o diâmetro diastólico VE foi $> 5,6$ cm.

O método volumétrico de Simpson disponibilizado no programa do equipamento permitiu os cálculos dos volumes atriais esquerdos e do VE.

Definiu-se como ponto de corte necessário para o diagnóstico de ICPEP o valor do VAEi ≥ 30 ml/m² (para o AE) e um VDF < 97 ml/m² para o VE²².

O fluxo mitral foi avaliado no corte apical de quatro câmaras pelo Doppler pulsátil. A amostra foi posicionada entre as extremidades distais dos folhetos da válvula mitral e, então, foram obtidas as seguintes variáveis: velocidades diastólicas precoces (E) e tardia (A) transmitral, relação E/A e intervalo de tempo de desaceleração da onda E (TDE). O Doppler tissular foi realizado no corte apical de quatro câmaras para obtenção das velocidades do anel mitral. A amostra foi colocada na junção da parede lateral do VE com o anel mitral e na junção do septo interventricular posterior com o anel mitral²³, sendo, então, determinadas as velocidades diastólicas precoces (E') e tardias (A') do anel mitral, além das relações (E'/A') e (E/E'). Ainda, segundo sugestão da ESC, foi considerado como de valor para a confirmação diagnóstica de ICPEP um achado de Eco com um E/A $< 0,5$ e TD > 280 ms e, principalmente, um valor de E/E' > 8 . e a disfunção sistólica foi razão para exclusão e foi admitida quando a FE pelo método de Simpson foi $<$ que 50%.

A variabilidade inter e intraobservadora já publicada na literatura para o diagnóstico de IC, levando-se em consideração os achados do Eco, é reportada entre 0,81 e 0,96 e a variabilidade intraobservador varia entre 0,83 e 0,98. Os autores salientam que a aparente elevada variabilidade não inclui o estudo das variáveis aqui abordadas, mas que é alta para a análise de dados da velocidade de propagação do fluxo mitral ao Doppler a cores (Vp), que não foi utilizada neste estudo²³.

Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram expressas sob a forma de média \pm desvio padrão, a normalidade dos dados amostrais foi testada e o teste T de Student não pareado foi utilizado. O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para avaliar a presença de associação entre as variáveis do Eco e do TCPE. Os dados foram armazenados em planilhas do Excel e analisados no pacote estatístico SPSS versão do programa número 21,0 disponível na instituição onde foram analisados os dados coletados. Um valor de P bicaudal inferior $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Foram selecionados 28 pacientes ambulatoriais com ICPEP e 24 indivíduos saudáveis. A tabela 1 descreve as características clínicas dos pacientes com ICPEP e dos indivíduos do grupo

Tabela 1 – Características clínicas e medicações dos pacientes do presente estudo

Características	ICFEP (n = 28)	Controles (n = 24)	Valor p
Idade (anos)	60 ± 2	57 ± 3	p = 0,05
Sexo	20/8	13/11	p = 0,05
IMC (kg/m ²)	31 ± 5	25,8 ± 4	p = 0,14
Circunferência da cintura (cm)	96,6 ± 2,1	87,6 ± 1,4	p = 0,01
Relação cintura/quadril	0,92 ± 2,0	0,87 ± 2,3	p = 0,01
Relação cintura/altura	0,60 ± 1,6	0,50 ± 1,4	p = 0,93
Hipertensão arterial sistêmica (%)	24 (90%)	-	-
Diabete melito	11 (40%)	-	-
Tabagismo	6 (20%)	-	-
Betabloqueadores	25 (89%)	-	-
Inibidores da ECA	25 (90 %)	-	-
Diuréticos	25 (89%)	-	-
Bloqueadores do canal de Ca ⁺⁺	15 (53,5%)	-	-
Anticoagulantes	1 (3,5%)	-	-
Antiagregantes plaquetários	7 (25%)	-	-
Hipoglicemiantes orais	10 (36%)	-	-

ECA: Enzima conversora de angiotensina; IMC: Índice de massa corpórea; ICFEP: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; Valor p: Significância estatística.

controle. Os pacientes tinham marcadores de gordura central significativamente maior que os saudáveis. As demais características foram semelhantes entre os grupos.

A tabela 2 descreve as variáveis ecocardiográficas estudadas nos pacientes com ICFEP e nos controles. Os pacientes com ICFEP apresentaram volume de átrio esquerdo indexado ($32,6 \pm 12 \times 18,8 \pm 6,8$, $p = 0,04$) e relação E/E' maiores que os controles ($12,3 \pm 3,6 \times 7,8 \pm 2$, $p = 0,001$) embora as dimensões ventriculares fossem semelhantes. Pacientes também tinham aumento da massa ventricular ($108,3 \pm 39 \times 93,4 \pm 34$, $p < 0,001$) quando comparados aos controles.

A tabela 3 apresenta a análise das variáveis do TCPE do grupo ICFEP. Quando comparado com as dos controles saudáveis demonstrou-se um menor valor do $\dot{V}O_2$ ($17,0 \pm 4,4 \text{ ml.kg.min} \times 28,8 \pm 6,4 \text{ mL.kg.min}$, $p < 0,01$), do $\dot{V}O_2/FC$ ($11,0 \pm 3,0 \text{ ml/bpm} \times 13,2 \pm 4,5 \text{ mL/bpm}$, $p < 0,05$) e um valor maior da FCR 1 minuto ($14,2 \pm 3,2 \text{ bpm} \times 26,3 \pm 10$, $p < 0,01$).

Discussão

O presente estudo comparou características de uma amostra populacional de pacientes com síndrome de ICFEP em estágio inicial com voluntários saudáveis pareados por sexo e idade. O perfil epidemiológico demonstrou que a amostra de ICFEP apresentou alto teor de portadores de hipertensão arterial sistêmica, diabete melito, com diferenças antropométricas tipicamente observadas em outros estudos com populações de ICFEP²⁴, como uma maior cintura abdominal e relação da relação cintura para o quadril. Esses fatores combinados são fontes geradoras de transformações metabólicas, promovendo

estresse oxidativo e inflamação. Segundo a proposição de Senni e cols.²⁵ para um novo paradigma fisiopatológico na ICFEP, a HAS, o DM, a doença pulmonar obstrutiva, a deficiência de ferro são comorbidades e, também a obesidade, seriam potenciais indutores de um estado inflamatório tecidual e fontes de estresse oxidativo. Essa inflamação atua no endotélio microvascular coronariano e sistêmico, determinando menor biodisponibilidade do óxido nítrico, reduzindo a reserva arterial aos aumentos da demanda gerados pelo exercício. Esse processo fisiopatológico poderia explicar um perfil de estabilidade clínica aos pequenos esforços ou em repouso, porém com um significativo pior desempenho durante o exercício, próprio dos pacientes com esse estágio de ICFEP²⁶. Em relação à estrutura VE, uma característica bastante reconhecida dos pacientes com ICFEP é o perfil fenotípico de não dilatação significativa do VE⁴. Os achados do presente estudo constituem ausência de diferenças nos diâmetros diastólicos do VE entre os grupos, mas o índice de massa VE foi significativamente maior no grupo ICFEP, o que tipifica esse subtipo de pacientes com estágio inicial de ICFEP, como já citado na literatura em importantes estudos com amostras populacionais de características semelhantes^{6,27}.

O volume do átrio esquerdo indexado pela área da superfície corporal (VAEi) nos pacientes com ICFEP parece ser uma importante variável e que atualmente é cada vez mais valorizada, uma vez que em muitos estudos ela se mostrou fator de predição independente da capacidade de exercício²⁸. Os presentes resultados vêm demonstrar diferenças significativas entre as amostras populacionais de ICFEP e saudáveis. A cronicidade da síndrome de ICFEP gera importantes alterações na pressão e tamanho do AE, redução do gradiente atrioventricular, menor ejeção VE e consequente incapacidade de elevação do débito cardíaco²⁹.

Tabela 2 – Variáveis ecocardiográficas estruturais e funcionais nos dois grupos

Variáveis ecocardiográficas	ICFEP (n = 28)	Controles (n = 24)	Valor p
AE (cm)	3,8 ± 5	3,1 ± 0,5	p = 0,28
VAEI (ml/m ²)	32,6 ± 12	18,8 ± 6,8	p = 0,04
DSVE (mm)	29 ± 0,4	28 ± 0,3	p = 0,39
DDVE (mm)	46 ± 0,6	47 ± 0,4	p = 0,61
FEVE (%)	65 ± 0,8	69 ± 0,4	p = 0,03
Onda A (cm/s)	83 ± 0,2	72 ± 0,1	p = 0,97
Onda E (cm/s)	81 ± 0,3	71 ± 0,1	p = 0,58
E/A	0,97 ± 2	0,98 ± 0,29	p = 0,53
Velocidade E' (cm/s)	6,6 ± 1,4	9,1 ± 4,6	p = 0,34
Velocidade A' (cm/s)	3,9 ± 1,1	2,4 ± 1,3	p = 0,61
E/E'	12,3 ± 3,6	7,8 ± 2,1	p = 0,001
VAEI/A'	2,7 ± 1,1	1,9 ± 0,68	p = 0,02
IMVE (g/m ²)	108,3 ± 39	93,4 ± 34	p = 0,001
MVE/Alt ^{2,7} (g/m ^{2,7})	40 ± 19,2	21,5 ± 15,7	p = 0,001

AE: Átrio esquerdo; VAEI: Volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal; VAEI/A': Volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal dividido pela onda de deslocamento miocárdico tardio; DSVE: Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Onda A: Onda de fluxo de enchimento tardio do ventrículo esquerdo; onda E: Onda de fluxo de enchimento precoce do ventrículo esquerdo; E/A: Razão entre as velocidades E e A; velocidade E': Onda de deslocamento miocárdico diastólico precoce; Velocidade A': Onda de deslocamento miocárdico diastólico tardio; E/E': Razão entre as ondas E e E'; ICPEP: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IMVE: Índice de massa do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corporal; MVE/Alt^{2,7}: Massa do ventrículo esquerdo dividido pela altura em gramas por metro.

Tabela 3 – Análise das variáveis do TCPE do grupo ICFEP

Variáveis	ICFEP (n = 28)	Controles (n = 24)	Valor p
Tempo exercício - min	7,1 ± 2,1	12,1 ± 1,4	p = 0,01
FC (bpm) no pico	102 ± 22	112 ± 20	p = 0,05
Troca respiratória (R)	1,0 ± 0,5	1,1 ± 0,7	p = 0,01
VO ² FC	11,0 ± 3,0	13,2 ± 4,5	p = 0,04
VE/VCO ²	33,5 ± 5,2	30,4 ± 3,1	p = 0,01
VE/VCO ² -inclinação	35,9 ± 5,0	30,6 ± 4,5	p = 0,05
VO ² (mL/kg/min)	17,0 ± 4,4	28,8 ± 6,4	p = 0,04
PETCO ² (mmHg)	34,3 ± 3,3	34,4 ± 4,0	p/NS
FCR1 (bpm)	14,2 ± 3,2	26,3 ± 10	p = 0,01

VE/VCO²: Inclinação; dióxido de carbono inclinação; VE/VCO²: Equivalente ventilatório de dióxido de carbono; VO²: Consumo máximo de oxigênio; VO²FC: Consumo de oxigênio por batimento cardíaco; PETCO²: Pressão tidal de CO²; FRCR1: Frequência cardíaca de recuperação após primeiro minuto de exercício máximo; FC: Frequência cardíaca; R: Troca ou permuta respiratória entre oxigênio e CO²; ICPEP: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Adicionalmente, ainda sob o ponto de vista do crescimento do AE, observou-se que o VAEI corrigido pela onda de deslocamento diastólica tardia do miocárdio (VAEI/A') apresentou valores mais elevados nos com ICPEP. Esse índice tem sido discutido como potencial indicador do fenômeno diastólico e fator de predição de eventos cardiovasculares, visto que agrega uma informação sobre remodelamento AE e de relaxamento miocárdico. Park e cols.³⁰ estudaram 395 pacientes hospitalizados por dispneia, avaliados por Eco, dosagem dos níveis do peptídeo natriurético (BNP) e o VAEI/A' = 4,0,

como ponto de corte. Os resultados demonstraram que, quando testado para o diagnóstico da disfunção diastólica avançada em pacientes com dispneia, com fração de ejeção maior > 50% e a relação E/E' entre 8-15 (zona cinzenta), o VAEI/A' demonstrou uma área sob a curva ROC comparável à do BNP (0,94 X 0,93, p = 0,084) e razão E/E' (0,94 X 0,93, p = 0,61) e superior à do VAEI (0,94 X 0,87, p = 0,014). Adicionalmente, foi um fator de predição independente de desfechos cardiovasculares combinados, com uma razão de chances igual a 3,24 (1,38 - 7,59, p = 0,07).

Em relação aos achados da função VE, os índices de função sistólica e as velocidades de fluxo de enchimento ventricular foram semelhantes, não se estabelecendo diferença estatística, mas as de relaxamento precoce do miocárdio apresentaram diferenças significativas nos com ICPEP. Um importante componente do enchimento VE, com poder de estimar as pressões de enchimento de forma não invasiva, é a razão E/E' . Nagueh e cols.³¹ avaliaram 100 pacientes com ICPEP de forma simultânea, com cateterismo cardíaco, e não invasivamente com Eco, descrevendo uma correlação positiva entre pressão capilar pulmonar e razão E/E' ($r = 0,86$, $p < 0,01$). Os pacientes do Ambulatório com ICPEP apresentaram diferença significativa nesse índice em relação aos saudáveis. ($12,3 \pm 3,6 \times 7,8 \pm 2,1$, $p < 0,001$), sugerindo pressões diastólicas mais altas, porém sem alcançar o ponto de corte > 15 , considerado como de melhor desempenho diagnóstico para as pressões diastólicas elevadas⁴.

Diversos estudos que buscaram comparar a capacidade funcional com padrões de enchimento ventricular em pacientes com ICPEP correlacionando-as com achados dos indivíduos saudáveis convergiram seu referencial teórico na busca do entendimento da intolerância ao exercício³²⁻³⁵. No presente estudo, as amostras populacionais exibem importantes diferenças nas variáveis do TCPE e nos parâmetros de enchimento do VE segundo avaliação pelo Eco, o que requer considerações sobre os diversos mecanismos de intolerância ao exercício nos pacientes com ICPEP. A avaliação da capacidade funcional na ICPEP pode ser realizada pela análise clínica, através da classificação da NYHA e de medidas submáximas como o teste de caminhada de seis minutos ou com a acurácia e reprodutibilidade mais avançadas e melhor definidas que o TCPE oferece, já que o último avalia diretamente o consumo de O_2 .

Algumas importantes características, como intolerância ao exercício nos pacientes da amostra populacional em apreço, como os valores de consumo máximo de O_2 reduzido nesta em comparação à amostra de indivíduos saudáveis, parecem ter uma relação direta com a incapacidade de elevação do volume sistólico pelo mecanismo de Frank-Starling, no qual, quanto maior a distensibilidade da câmara cardíaca, maior é seu volume de ejeção, maior sendo o potencial de incremento do débito cardíaco quando necessário. A inabilidade de utilização adequada do mecanismo de Frank-Starling³⁶ pode ser um fator determinante do menor volume sistólico e tempo de diástole, associadas à já descrita incapacidade de elevação da frequência cardíaca gerando importante redução no débito cardíaco.

A resposta da frequência cardíaca de recuperação no estudo foi um achado interessante, por demonstrar tanto a incapacidade quanto a redução em direção aos valores de repouso após o primeiro minuto de recuperação do teste máximo. Algumas publicações comentam a importante relação dos pontos de corte de redução de batimentos cardíacos no primeiro minuto após exercício com maiores graus de comprometimento no enchimento VE pela relação E/E' , no qual, quanto menos batimentos são reduzidos após o primeiro minuto de exercício máximo, maiores os valores da relação E/E' ^{37,38}.

A relação entre a ventilação e a diferença arteriovenosa de O_2 é passível de ser investigada quando são analisados achados dos pacientes com ICPEP aqui apresentados, os quais tiveram um valor da variável VE/VCO_2 significativamente aumentada em relação à amostra de saudáveis, fato que determina um pior prognóstico nos pacientes com ICPEP como demonstrado por Guazzi e cols.³⁹. Nesse cenário, o VE, por trabalhar com pressões de enchimento mais elevadas (relação E/E' variando entre 10 e 15) estimula os receptores J dos pulmões causando hiperventilação reflexa e sua elevação e a consequente hipóxia arterial, assim contribuindo para menores níveis do débito cardíaco e reduzida diferença arteriovenosa de O_2 .

Hiperventilação causando hipoxemia

O índice VE/VCO_2 -inclinação não apresentou valores estatisticamente aumentados nessa amostra populacional com ICPEP. A literatura destaca que a elevação das pressões de enchimento parece ter importante interação com a ventilação, como sugerido por Tumminello e cols.⁴⁰. Esses autores sugerem que os equivalentes ventilatórios aumentados na ICPEP são oriundos de quatro centros integrados: o pulmonar, representado pelas limitações de redução alvéolo-capilar; o hemodinâmico, representado pela redução do débito cardíaco e a FC; o metabólico, representado pela predominância das fibras de contração rápida; e o controle respiratório, representado pelos reguladores periféricos e centrais (ergorreflexo e quimiorreceptores). Nesse contexto, a atividade dos reguladores periféricos e centrais tem importante correlação com o VE/VCO_2 slope, e as alterações da perfusão pulmonar geram aumentos da pressão capilar pulmonares já identificadas em estudos clínicos pelos valores da relação E/E' maiores que 15.

O tempo total de exercício foi outro importante variável onde os pacientes com a ICPEP demonstraram redução da capacidade funcional. Achados de diversas investigações convergem para questões metabólicas relacionadas às enzimas aeróbias de ressíntese de ATP, bem como para questões do sistema musculoesquelético, como limitantes à capacidade de elevação do débito cardíaco. Wassermann e cols.¹⁸, em uma revisão dos fatores metabólicos relacionados à intolerância ao exercício em pacientes com IC, sugerem a ocorrência de alterações mitocondriais na atividade da Citocromo C-oxidase, creatinoquinase e outras enzimas oxidativas, bem como o remodelamento das fibras de contração rápida em detrimento das fibras de contração lenta. Essas alterações fisiológicas nos pacientes com ICPEP acarretam o início precoce do metabolismo anaeróbio com o exercício, aumento da acidose metabólica, estimulação de centros de controle respiratório, elevando a ventilação minuto e fadiga precoce em baixas cargas de exercício.

Limitações do estudo

Embora o presente estudo tenha sido feito a partir de uma amostra populacional inequívoca de pacientes com ICPEP e representativa do grande contingente dos acometidos da síndrome de IC, os indivíduos da outra amostra também são

representantes legítimos de uma amostra populacional de saudáveis, não tinham quaisquer doenças, nem Eco e TCPE anormais, o limitado número deste estudo inicial é uma limitação que tem que ser apontada.

Estudos futuros

Os próximos passos que permitam a avaliação dinâmica do Eco, com caracterização de índices que avaliam a função de enchimento do ventrículo esquerdo, são desejáveis e, finalmente, estudos de coorte observacional unicêntricos e multicêntricos e randomizados com as intervenções terapêuticas que visem alterar a sobrevida populacional têm que ser conduzidos no estágio inicial da ICPEP.

Conclusão

Há diferenças significativas entre variáveis estruturais e funcionais analisadas nos estudos ao Eco e ao TCPE, comparando-se duas amostras populacionais: uma com estágio inicial de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e outra de indivíduos saudáveis.

Referências

1. Phan T, Shivu GN, Abozguia K, Sanderson JE, Frenneaux M. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: from molecular mechanisms to exercise hemodynamic. *Int J Cardiol*. 2012;158(3):337-43.
2. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
3. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-9.
4. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
5. Katz DH, Beussink L, Sauer AJ, Freed BH, Burke MA, Shah SJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes associated with eccentric versus concentric left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2013;112(20):1158-64.
6. Bhuiyan T, Maurer MS. Heart failure with preserved ejection fraction: persistent diagnosis, therapeutic enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011;5(5):440-9.
7. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Krainer EK, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(8):781-91.
8. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Krainer EK, et al; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95.
9. Danzmann LC, Bodanese LC, Köhler I, Torres MR. Left atrioventricular remodeling in the assessment of the left ventricle diastolic function in patients with heart failure: a review of the currently studied echocardiography variables. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:56.
10. Borlaug BA. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78(1):20-32.
11. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B, et al. Abnormal hemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(12):1296-304.
12. Guazzi M, Myers J, Puberty MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing variables reflect the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure normal ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30(3):165-72.
13. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2004;109(8):972-7.
14. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101(17):2118-21.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -- 2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11-66.
16. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11.
17. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Rev Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77.
18. Wasserman K, Whipp BJ, Koysl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*. 1973;35(2):236-43.
19. Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, Feigenbaum H, Forst DH, Fraser AG, et al; American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(3):275-90.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de financiamento E Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Torres MAR; Obtenção de dados, Análise estatística E Redação do manuscrito: Garcia EL, Menezes MG, Stefani CM, Danzmann LC, Torres MAR; Análise e interpretação dos dados: Danzmann LC, Torres MAR.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e Fundo de incentivo à pesquisa HCPA.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Eduardo Lima Garcia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

20. Kasner M, Wassermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007;116(6):637-47.
21. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiography assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57(6):450-8.
22. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations EAE/ASE - for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33.
23. Wenzelburger FW, Tan YT, Choudhary FJ, Lee ES, Leyva F, Sanderson JE. Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):953-60.
24. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780-91.
25. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2797-815.
26. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):845-54.
27. Jung P, Huber T, Müller M, König A, Krötz F, Sohn HY. [Prognostic impact of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in patients with mild symptoms]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137(14):706-10.
28. Ratanasit N, Karaketklang K, Chirakarnjanakorn S, Krittayaphong R, Jakrapanichakul D. Left atrial volume as an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated diastolic dysfunction presented with exertional dyspnea. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:19.
29. Jorge AL, Ribeiro L, Rosa MC, Lício FV, Fernandes LM, Lanzieri PG, et al. Medida do átrio esquerdo em pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(2):175-81.
30. Park HJ, Junk OH, Min J, Park MW, Park CS, Shin D, et al. Left atrial volume index over late diastolic mitral annulus velocity is a useful echo index to identify advanced diastolic dysfunction and predict clinical outcomes. *Clin Cardiol*. 2011;34(2):124-30.
31. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation*. 1998;98(16):1644-50.
32. Otto EB, Pereira MM, Beck AS, Milani M. Correlação da função diastólica com a capacidade máxima de exercício ao teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2):107-13.
33. Kitzman DW. Exercise intolerance. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47(6):367-79.
34. Eroglu S, Sade LE, Aydinalp A, Yildirim A, Bozbaş H, Ulubay G, et al. Association between cardiac functional capacity and parameters of tissue Doppler imaging in patients with normal ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2011;66(2):181-7.
35. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R, et al. Maximal dyspnea on exertion during cardiopulmonary exercise testing is related to poor prognosis and echocardiography with tissue Doppler imaging in heart failure. *Congest Heart Fail*. 2009;15(6):277-83.
36. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise Intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling Mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(5):1065-72.
37. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimzade HM, Jimenez D, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):29-34.
38. Edelmann F, Gelbrich G, Duvinage A, Stahrenberg R, Behrens A, Prettin C, et al. Differential interaction of clinical characteristics with key functional parameters in heart failure with preserved ejection fraction--results of the Aldo-DHF trial. *Int J Cardiol*. 2013;169(6):408-17.
39. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Pinkstaff S, et al. Heart rate recovery and tissue Doppler echocardiography in heart failure. *Clin Cardiol*. 2010;33(2):E61-4.
40. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P. Exercise ventilation inefficiency in heart failure pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J*. 2007;28(6):673-8.