

Valor Preditivo de Variáveis Ventilatórias e Metabólicas para Óbito em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Predictive Value of Ventilatory and Metabolic Variables for Risk of Death in Patients with Cardiac Failure

Ana Maria F. Wanderley Braga, Maria Urbana P. B. Rondon, Carlos Eduardo Negrão, Maurício Wajngarten

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP e Escola de Educação Física da USP - São Paulo, SP

OBJETIVO

Avaliar o valor preditivo de variáveis respiratórias, metabólicas e hemodinâmicas, no teste de esforço cardiopulmonar, para óbito em pacientes com insuficiência cardíaca.

MÉTODOS

Foram estudados 87 pacientes em classe funcional II e III da NYHA, faixa etária de $51 \pm 0,5$ anos, dos quais 26 eram de etiologia chagásica, 30 isquêmica e 31 idiopática. O teste de esforço cardiopulmonar consistiu de protocolo em rampa com incremento de 5 a 15W/min, realizado em cicloergômetro, até a exaustão.

RESULTADOS

A análise dos fatores de controle, realizada com regressão múltipla de Cox, mostrou que a idade, estatura, peso, superfície corporal e sexo não foram estatisticamente significativos. O consumo de oxigênio, o equivalente ventilatório de oxigênio, o equivalente ventilatório de dióxido de carbono, o pulso de oxigênio, a pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração, no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do exercício apresentaram-se como importantes preditores de óbito. A relação do aumento de dióxido de carbono como função da elevação da ventilação minuto e a relação do aumento do consumo de oxigênio e da elevação da carga de trabalho do início do exercício até o limiar anaeróbio apresentaram correlação estatisticamente significativa com óbito ($p < 0,05$).

CONCLUSÃO

O teste de esforço cardiopulmonar possibilita a avaliação de variáveis ventilatórias, metabólicas e hemodinâmicas, que podem ser utilizadas como marcadores importantes do prognóstico de vida, nesses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE

Teste de esforço cardiopulmonar, prognóstico, insuficiência cardíaca.

OBJECTIVE

To analyze the predictive value of respiratory, metabolic, and hemodynamic variables obtained during the cardiopulmonary stress test for the risk of death in patients with heart failure.

METHODS

Eighty-seven NYHA Functional Class II and III patients were analyzed, ages 51 ± 0.5 years, 26 of them with Chagas' disease, 30 with coronary ischemia, and 31 with idiopathic etiology. The cardiopulmonary stress test consisted of a ramp-protocol with 5 to 15 W/min workload increments performed on a bicycle-ergometer until exhaustion.

RESULTS

In this study, the multiple Cox regression analysis of age, height, weight, body surface, and gender showed that these parameters were not statistically significant control factors. Oxygen uptake, ventilatory equivalent of oxygen, ventilatory equivalent of carbon dioxide production, oxygen pulse, and end-tidal partial pressure of carbon dioxide at the anaerobic threshold, respiratory compensation point, and peak exercise proved to be important death predictors in heart failure patients. The relationship between the increase in carbon dioxide output as a function of the increase in minute ventilation, and the association between the oxygen uptake increase and the elevation of the workload from the beginning of exercise to the anaerobic threshold were statistically significant predictors of death in heart failure patients ($p < 0.05$).

CONCLUSION

The cardiopulmonary stress test makes it possible to evaluate ventilatory, metabolic, and hemodynamic variables that may be utilized as important markers of life prognosis in these patients.

KEY WORDS

Cardiopulmonary stress test, prognosis, heart failure.

Correspondência: Ana Maria F. Wanderley Braga • InCor - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP
E-mail: cndbraga@incor.usp.br

Recebido em 19/04/04 • Aceito em 17/03/06

A insuficiência cardíaca é uma síndrome caracterizada por dispnéia e intolerância ao esforço. O teste de esforço cardiopulmonar é um método freqüentemente utilizado para avaliar o grau de intolerância ao esforço e a capacidade funcional de pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

Com base nessas informações tem sido possível evidenciar a gravidade e mesmo o prognóstico de pacientes acometidos desta síndrome, responsável por inúmeras mortes, inclusive no Brasil¹⁻².

Entre as variáveis obtidas no teste de esforço cardiopulmonar o consumo de oxigênio, medido no pico do exercício (VO_2 pico) é a variável mais utilizada, por permitir a determinação da capacidade funcional dos pacientes com vários graus de insuficiência cardíaca. Isto é fundamental quando temos de tomar decisões importantes, tais como a indicação de transplante cardíaco³⁻⁵, o valor prognóstico de mortalidade^{3,6-17}, a estratificação do grau de severidade da insuficiência cardíaca^{3,18-21}, o diagnóstico diferencial entre dispnéia de origem cardíaca ou dispnéia de origem pulmonar²¹⁻²⁴, a avaliação da intervenção com marcapasso cardíaco^{22,25}, bem como a avaliação dos resultados terapêuticos medicamentosos em relação à capacidade física^{21,26-28} ou mesmo a prescrição de exercícios físicos²⁹. Adicionalmente, o consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.) estimado por meio de equações de regressão linear é aplicável, com maior precisão, somente para exercícios submáximos³⁰.

Contudo a avaliação do VO_2 pico em pacientes com insuficiência cardíaca, pode apresentar limitações. A parada precoce do exame por falta de motivação ou mesmo receio do paciente em continuar o esforço, assim como o término precoce do exercício pelo examinador, podem subestimar o VO_2 pico e, com isso, prejudicar uma avaliação diagnóstica adequada^{11,31}. Adicionalmente, estudo realizado por Chomsky e cols.³² mostrou que o débito cardíaco parece ser melhor preditor de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca do que o VO_2 pico. Isto é, esses autores observaram que pacientes com um débito cardíaco baixo durante o esforço apresentavam menor sobrevida, independente do valor de VO_2 pico, comparada à daqueles pacientes com débito cardíaco normal. Mais recentemente, ainda, Corrà e cols.⁶ demonstraram que pacientes com capacidade física intermediária, isto é, com VO_2 pico entre 10 e 18 ml.kg⁻¹.min.⁻¹, mas com a relação do aumento de dióxido de carbono como função da elevação da ventilação minuto (inclinação VE/VCO_2) maior ou igual a 35, tinham taxa de mortalidade semelhante à daqueles pacientes com VO_2 pico menor ou igual a 10 ml.kg⁻¹.min.⁻¹, mas com inclinação VE/VCO_2 menor que 35. Esses resultados sugerem, portanto, a necessidade de se buscarem informações adicionais, obtidas ao longo do teste de esforço cardiopulmonar, que possam identificar as limitações funcionais e metabólicas nesses pacientes.

Nesse sentido, alguns autores ocuparam-se em avaliar

o valor prognóstico de outras variáveis metabólicas e respiratórias, tais como o equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2)^{10,33}, o equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2)^{10,33,34}, o pulso de oxigênio (VO_2/FC)^{7,10}, a freqüência cardíaca (FC)³⁴⁻³⁷ a inclinação VE/VCO_2 ^{6,11,38-39} e, a relação entre o aumento do consumo de oxigênio e a elevação da carga de trabalho (inclinação $\Delta VO_2/\Delta W$)^{6, 8-11}.

Apesar de muitos estudos já terem sido realizados nessa área, principalmente relacionando-se o valor prognóstico do VO_2 e da inclinação VE/VCO_2 , a maioria desses autores avaliaram o valor prognóstico das variáveis metabólicas e respiratórias no pico do exercício^{3, 38}.

Contudo, como muitas vezes o paciente com insuficiência cardíaca apresenta dificuldades em realizar o esforço máximo, a análise do valor prognóstico de mortalidade para o risco de óbito durante a fase submáxima do exercício, no teste de esforço cardiopulmonar, passa a ser extremamente interessante. De fato, muitos pacientes com insuficiência cardíaca não conseguem realizar um teste máximo, interrompendo o exercício por limitações músculo-esqueléticas⁴⁰⁻⁴² ou mesmo por apresentarem arritmias cardíacas potencialmente letais⁴³⁻⁴⁵. Além disso, a comparação das variáveis metabólicas em momentos distintos, tais como no limiar anaeróbio e no ponto de compensação respiratória, garante-nos que o estresse metabólico durante o exercício está sendo o mesmo em todos os pacientes. Quando se comparam as diferentes variáveis metabólicas em cargas absolutas, o percentual do esforço realizado não é necessariamente o mesmo e, com isso, o estresse metabólico e o impacto hemodinâmico para cada paciente será diferente. De fato, num estudo realizado por Gitt e cols.¹¹ os autores verificaram maior valor prognóstico para o risco de óbito em pacientes com insuficiência cardíaca com a associação do VO_2 no limiar anaeróbio à inclinação VE/VCO_2 . Contudo, apesar desse importante achado, o estudo do valor prognóstico para risco de óbito das variáveis metabólicas no momento do exercício em que ocorre a transição do metabolismo predominantemente aeróbio para o metabolismo predominantemente anaeróbio, com instalação da acidose metabólica (ponto de compensação respiratória)⁴⁶, tem sido pouco divulgado em pacientes com insuficiência cardíaca.

Outro aspecto interessante a ser considerado é que o valor prognóstico para risco de óbito das variáveis metabólicas analisadas nos limiares ventilatórios não tem sido devidamente estudado em populações que incluam pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Esta é uma característica peculiar, infelizmente presente na nossa população, a qual tem sido considerada um importante problema de saúde pública não só no Brasil, mas também em outros países da América do Sul⁴⁷.

Dessa forma, foi objetivo deste estudo testar a hipótese de que o nível de respostas respiratórias, metabólicas e hemodinâmicas, durante o exercício físico progressivo, no

limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do exercício podem prever mortalidade, em pacientes com insuficiência cardíaca.

MÉTODOS

Com base em 400 pacientes que realizaram avaliação por meio do teste de esforço cardiopulmonar, em cicloergômetro, no Instituto do Coração da FMUSP, de 1990 e 1997, selecionou-se uma amostra de 87 portadores de insuficiência cardíaca, segundo a classificação funcional de Weber¹⁸, constituída de 74 homens e 13 mulheres, com média de idade de $51 \pm 0,5$ anos e fração de ejeção $<50\%$. Entre os pacientes, 62% recebiam digital, 75% furosemida e 70% recebiam inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril ou enalapril) e todos foram submetidos a estudo ecodopplercardiográfico.

Foram excluídos os pacientes que apresentavam limitações ao exercício físico em decorrência de doença muscular esquelética, arteriopatia periférica, caquexia, doença pulmonar obstrutiva crônica ou qualquer outra razão que não dispnéia ou fadiga de origem cardíaca. Foram também excluídos aqueles portadores de infarto agudo do miocárdio com menos de 2 meses de evolução, aqueles com fibrilação ou flutter atrial, cardiopatia congênita, presença de valvopatias como doença de base tais como estenose mitral, estenose aórtica, insuficiência mitral e insuficiência aórtica.

Todos os pacientes foram submetidos a teste de esforço cardiopulmonar, com protocolo de rampa, caracterizado por um incremento contínuo de carga, em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (*Medifit 400 I, Medical Fitness Equipment Maarn*, Holanda). O fluxo respiratório e as frações expiradas de oxigênio e do dióxido de carbono foram coletados a cada ciclo respiratório, utilizando-se em análise posterior a média de sessenta segundos. Essa avaliação foi realizada num sistema computadorizado (modelo CAD/NET 2001, *Medical Graphics Corporation*, Estados Unidos).

As correções dos volumes gasosos das variáveis analisadas nas condições de BTPS (*body temperature, ambient pressure, saturated with water vapor*) são feitas com a temperatura corporal de 37°C e pressão que corresponde à pressão barométrica. Essas correções são realizadas quando queremos saber o volume de ar ventilado pelos pulmões. Por esse motivo, a ventilação, produto da frequência respiratória e do volume corrente, é analisada na presença de BTPS. Já as correções dos volumes gasosos analisados em STPD (*Standard temperature and pressure, dry*), que corresponde à temperatura padronizada de 0°C , pressão barométrica de 760 mmHg ao nível do mar, com o volume ocupado pelas moléculas de vapor d'água corrigido, ou seja, a seco. Essas correções são feitas quando queremos conhecer a quantidade de consumo de oxigênio e a quantidade de gás carbônico⁴⁸.

Após a adaptação do paciente ao ambiente e à aparelhagem, foram realizadas avaliações no repouso por 2 minutos, seguidos de 3 minutos de aquecimento sem carga, numa velocidade de 60 rotações por minuto (rpm). A partir do quinto minuto iniciou-se o aumento progressivo e constante de carga, e o incremento foi individualizado para cada paciente. A escolha do incremento de carga baseou-se no cálculo de carga máxima predita para adultos normais, seguindo-se as fórmulas estabelecidas para cada sexo, em que se consideram a idade e as características antropométricas⁴⁹⁻⁵⁰. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, calcularam-se 80% da potência máxima predita para os indivíduos normais e, para determinar-se a variação de carga, dividiu-se esse valor predito por 10. O incremento de carga no protocolo de rampa utilizado nos pacientes com insuficiência cardíaca variou entre 5 e 15 W/min. Todos os pacientes foram encorajados a realizar o exercício progressivo até que sintomas como dispnéia, fadiga ou aqueles sintomas que representassem risco para os pacientes os tornassem inábeis para continuar o teste. O período de recuperação foi de 4 minutos; no primeiro minuto foi mantida carga equivalente a 50% e no segundo minuto a 25% da carga máxima atingida no teste. No terceiro minuto, a carga foi retirada, mas manteve-se a velocidade de 60 rpm e, no quarto minuto, o indivíduo permaneceu sentado e parado no cicloergômetro. Determinou-se o limiar anaeróbio pelo método do V-slope, que consiste no ponto de inflexão no qual a produção do gás carbônico se eleva mais rapidamente do que o consumo de oxigênio⁵¹ ou no ponto em que se observam os menores valores e posterior elevação das curvas do equivalente ventilatório de oxigênio e da pressão parcial de oxigênio⁵². O ponto de compensação respiratória foi determinado por meio do ponto mais baixo do equivalente ventilatório para o dióxido de carbono antes do seu aumento contínuo e pelo maior valor da pressão parcial de dióxido de carbono, precedendo a sua queda abrupta⁴⁶. Tanto o limiar anaeróbio como o ponto de compensação respiratória foram determinados por dois observadores experientes. Em caso de divergência entre ambos, um terceiro observador foi consultado para se chegar a um consenso.

A pressão arterial (PA) foi aferida pelo método auscultatório, utilizando-se uma coluna de mercúrio no repouso, a cada dois minutos de exercício e no primeiro, segundo e quarto minutos do período de recuperação. A frequência cardíaca (FC) foi continuamente monitorizada pelo sinal eletrocardiográfico (Tecnologia Eletrônica do Brasil, SM, ou Apex 2000) e registrada ao final de cada minuto, durante todo o teste de esforço cardiopulmonar. Os pacientes abstiveram-se da ingestão de bebidas cafeinadas e do uso do fumo no dia do teste.

Análise estatística - Para comparação das características da amostra, a idade, estatura, peso, índice de massa corpórea, superfície corporal e fração de ejeção, foi utilizada a análise de variância de 1 caminho. Em caso de significância, foi utilizado o teste de post hoc de Scheffé.

Foi considerado índice de significância $p < 0,05$.

A inclusão dos fatores prognósticos para o tempo entre o teste de esforço cardiopulmonar e o evento de interesse, considerando o óbito, no período de 1.060 ± 90 dias, foi realizada por meio de modelos de riscos proporcionais de Cox multivariados⁵³, considerando-se a amostra estratificada por etiologia. Verificamos a necessidade de se utilizarem possíveis fatores de controle que foram: idade, estatura, peso, índice de massa corpórea, superfície corporal e sexo. Em seguida, cada um dos possíveis fatores prognósticos foi avaliado separadamente, com a inclusão dos fatores de controle que se mostraram importantes na análise anterior. Os fatores prognósticos considerados foram: VO_{2p} em $ml.kg^{-1}.min^{-1}$, VE/VO_{2p} , VE/VCO_{2p} , VO_{2p}/FC em $ml.bat^{-1}$, a pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ($PetCO_{2p}$) em mmHg, a FC em batimentos por minuto (bpm) e a pressão arterial sistólica (PAS), em milímetros de mercúrio (mmHg). Todas essas variáveis foram analisadas no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do esforço.

A percentagem da FC máxima obtida no teste foi analisada no limiar anaeróbio e no ponto de compensação respiratória. A do limiar anaeróbio foi calculada com base na FC obtida no limiar anaeróbio e dividida pela FC máxima obtida no teste. A do ponto de compensação respiratória foi calculada com base na FC obtida no ponto de compensação respiratória, dividida pela FC máxima obtida no teste.

A inclinação VE/VCO_{2p} foi calculada por meio da equação de regressão linear, do início do exame até o limiar anaeróbio, usando-se os valores da elevação da ventilação minuto em relação a produção de dióxido de carbono. A inclinação da relação $\Delta VO_{2p}/\Delta W$ foi calculada pela equação de regressão linear, do início do exame até o limiar anaeróbio, usando-se os valores do aumento de

consumo de oxigênio (ΔVO_{2p}) em relação a elevação da carga de trabalho (ΔW).

Foi considerado nível de significância $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características da amostra estudada são apresentadas na tabela 1. Na análise de sobrevida, pelo modelo de Cox multivariado, a idade ($p=0,4$), estatura ($p=0,9$), peso ($p=0,1$), superfície corporal ($p=0,3$) e sexo ($p=0,6$) não foram variáveis que influenciaram no tempo até o óbito. Entretanto o índice de massa corpórea ($p=0,05$) apresentou um valor prognóstico significativo quanto ao tempo de óbito. Essa variável foi considerada como o único fator de controle na análise multivariada realizada para os fatores prognósticos.

A fração de ejeção foi significativamente menor nos pacientes de etiologia idiopática, quando comparada com a dos chagásicos ($p < 0,05$).

Nas tabelas 2, 3 e 4 são apresentadas as variáveis metabólicas, respiratórias e hemodinâmicas com seus valores preditivos de risco para óbito, no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do exercício, respectivamente.

O VO_{2p} , o VE/VO_{2p} , o VE/VCO_{2p} , a $PetCO_{2p}$ e o VO_{2p}/FC , apresentaram correlação estatisticamente significativa com risco de óbito no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do exercício.

Quanto à FC, esta não apresentou valor prognóstico estatisticamente significativo em nenhuma das fases do exercício. No entanto a percentagem da FC máxima apresentou correlação estatisticamente significativa com risco de óbito, no limiar anaeróbio e no ponto de compensação respiratória. E a PAS apresentou valor prognóstico de óbito no pico do exercício.

Tabela 1 - Características da amostra

	Chagásico (n=26)	Isquêmico (n=30)	Idiopático (n=31)
Idade (anos)	47±2	59±2*†	46±2
Estatura (cm)	164±1,6	164±1,3	168±1,4
Peso (kg)	66±2	73±2,4	73±2,3
Superfície corporal (m ²)	1,7±0,03	1,8±0,03	1,8±0,04
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	25±0,8	27±0,7	26±0,9
Sexo (M/F)	25/1	24/6	25/6
VO_{2p} pico (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	18,1±1,0	14,4±1,0*	15,3±1,0
FC pico (bpm)	139±4	131±4†	149±4
FE (%)	42±0,8	41±1,5	36±1,4*
Medicamentos			
Inibidores da ECA	19	20	22
Furosemida	20	21	20
Digoxina	20	18	16
<p><i>Variáveis numéricas média ± erro-padrão; VO_{2p} pico- consumo de oxigênio no pico do esforço; FC pico- frequência cardíaca no pico do esforço; FE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Inibidores da ECA- inibidores da enzima conversora da angiotensina. * - diferença significativa em relação ao chagásico ($p < 0,05$). † - diferença significativa em relação ao idiopático ($p < 0,05$)</i></p>			

Tabela 2 – Níveis descritivos e riscos relativos de variáveis metabólicas, respiratórias e hemodinâmicas, associadas ao tempo até óbito, no limiar anaeróbio, em pacientes com insuficiência cardíaca

	RR	IC 95%	p
VO _{2 LA} (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	0,78	0,67-0,93	0,007
VE/VO _{2 LA}	1,07	1,03-1,10	0,001
VE/VCO _{2 LA}	1,06	1,02-1,10	0,001
VO ₂ /FC _{LA} (ml.bat ⁻¹)	0,75	0,64-0,89	0,001
FC _{LA} (bpm)	1,00	0,99-1,02	0,19
%FC _{máx} no LA	1,04	1,01-1,08	0,02
PetCO _{2 LA} (mmHg)	0,89	0,84-0,95	0,001
Inclinação da relação VE/VCO ₂	1,04	1,01-1,07	0,01
Inclinação da relação ΔVO ₂ /ΔW (ml/W)	0,77	0,62-0,94	0,01

RR – risco relativo; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%; p - valor de p; VO_{2 LA} – consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; VE/VO_{2 LA} – equivalente ventilatório para o consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; VE/VCO_{2 LA} - equivalente respiratório para a produção de dióxido de carbono no limiar anaeróbio; VO₂/FC_{LA} - pulso de oxigênio no limiar anaeróbio; FC_{LA} - frequência cardíaca no limiar anaeróbio; %FC_{máx} no LA – percentagem da frequência cardíaca máxima em que ocorreu o limiar anaeróbio; PetCO_{2 LA} – pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração no limiar anaeróbio; Inclinação da relação VE/VCO₂ - inclinação da relação ventilação e produção de dióxido de carbono no limiar anaeróbio; Inclinação da relação ΔVO₂/ΔW – inclinação da relação do aumento do consumo de oxigênio em relação ao aumento da carga de trabalho no limiar anaeróbio.

Tabela 3 - Níveis descritivos e riscos relativos de variáveis metabólicas, respiratórias e hemodinâmicas, associadas ao tempo até óbito, no ponto de compensação respiratória, em pacientes com insuficiência cardíaca

	RR	IC 95%	p
VO _{2 PCR} (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	0,86	0,72-0,95	0,002
VE/VO _{2 PCR}	1,04	1,02-1,07	0,0004
VE/VCO _{2 PCR}	1,05	1,01-1,09	0,003
VO ₂ /FC _{PCR} (ml.bat ⁻¹)	0,81	0,70-0,94	0,005
FC _{PCR} (bpm)	1,00	0,99-1,02	0,37
%FC _{máx} no PCR	1,08	1,01-1,15	0,02
PetCO _{2 PCR}	0,91	0,86-0,97	0,002

RR – risco relativo; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%; p - valor de p; VO_{2 PCR} – consumo de oxigênio no ponto de compensação respiratória; VE/VO_{2 PCR} – equivalente ventilatório para o consumo de oxigênio no ponto de compensação respiratória; VE/VCO_{2 PCR} - equivalente respiratório para a produção de dióxido de carbono no ponto de compensação respiratória; VO₂/FC_{PCR} - pulso de oxigênio no ponto de compensação respiratória; FC_{PCR} - frequência cardíaca no ponto de compensação respiratória; %FC_{máx} no PCR - percentagem da frequência cardíaca máxima em que ocorreu o ponto de compensação respiratória; PetCO_{2 PCR} - pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração, no ponto de compensação respiratória.

Tabela 4 - Níveis descritivos e riscos relativos de variáveis metabólicas, respiratórias e hemodinâmicas, associadas ao tempo até óbito, no pico do esforço, em pacientes com insuficiência cardíaca.

	RR	IC 95%	p
VO ₂ pico (ml. kg ⁻¹ .min ⁻¹)	0,86	0,78-0,95	0,002
VE/VO ₂ pico	1,05	1,02-1,08	0,0007
VE/VCO ₂ pico	1,07	1,03-1,11	0,001
VO ₂ /FC pico (ml.bat ⁻¹)	0,84	0,71-0,98	0,02
FC pico (bpm)	0,99	0,98-1,00	0,42
PetCO ₂ pico (mmHg)	0,90	0,83-0,97	0,005
PAS pico (mmHg)	0,97	0,96-0,98	0,001

RR – risco relativo; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%; p - valor de p; VO_{2 pico} - consumo de oxigênio no pico do esforço; VE/VO_{2 pico} - equivalente ventilatório para o consumo de oxigênio no pico do esforço; VE/VCO_{2 pico}- equivalente respiratório para a produção de dióxido de carbono no pico do esforço; VO₂/FC pico- pulso de oxigênio no pico do exercício; FC pico – frequência cardíaca no pico do esforço; PetCO₂ pico- pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração, no pico do esforço; PAS pico - pressão arterial sistólica no pico do esforço.

Com relação aos coeficientes angulares das variáveis metabólicas durante o teste de esforço cardiopulmonar analisados até o limiar anaeróbio, ambos, a inclinação VE/VCO_2 e a inclinação $\Delta VO_2/\Delta W$, apresentaram correlação estatisticamente significativa quanto ao risco de óbito.

DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo são: 1) As variáveis metabólicas e respiratórias VO_2 , VE/VO_2 , VE/CO_2 , $PetCO_2$ e, VO_2/FC , no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do exercício, obtidos durante o teste de esforço cardiopulmonar, podem prever o risco relativo de mortalidade, em pacientes com insuficiência cardíaca; 2) o grau de inclinação VE/VCO_2 e $\Delta VO_2/\Delta W$ até o limiar anaeróbio, durante um teste de esforço cardiopulmonar progressivo, pode prever o risco relativo de mortalidade, em pacientes com insuficiência cardíaca; 3) as percentagens da frequência cardíaca máxima obtidas no limiar anaeróbio e no ponto de compensação respiratória foram preditores de mortalidade durante um teste de esforço cardiopulmonar progressivo, nos pacientes com insuficiência cardíaca e 4) a pressão arterial sistólica, no pico do exercício, pode prever o risco relativo de mortalidade, em pacientes com insuficiência cardíaca.

Os resultados do presente estudo ampliam nossos conhecimentos, à medida que eles evidenciam que outras variáveis respiratórias e metabólicas obtidas durante a avaliação do teste de esforço cardiopulmonar podem estimar o risco de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca, não só no pico do exercício, mas também durante o exercício físico submáximo, no limiar anaeróbio e no ponto de compensação respiratória, momentos metabólicos importantes do exercício. Estes resultados, além de implicações clínicas, têm um cunho prático de importância: eles apontam para o fato de que é possível se obterem informações a respeito do risco de mortalidade, tanto no pico do exercício como durante o exercício submáximo, sem necessariamente expor o paciente a um esforço muito intenso, já que muitos pacientes com insuficiência cardíaca podem terminar o procedimento devido à isquemia e/ou arritmias¹⁰ ou mesmo por apresentarem limitação funcional importante, prejudicando, assim, sua avaliação máxima.

Além disso, a avaliação da $PetCO_2$ tem sido foco de interesse durante a avaliação do teste de esforço cardiopulmonar, em pacientes com insuficiência cardíaca⁵⁴⁻⁵⁵. Porém, até onde nós temos conhecimento, esta é a primeira vez que se demonstra o valor prognóstico dessa variável no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do exercício. Esse fato é extremamente importante devido a que, recentemente, a $PetCO_2$ tem sido correlacionada com o débito cardíaco, durante o exercício, em pacientes com insuficiência cardíaca⁵⁴⁻⁵⁵. Isto é, em pacientes com insuficiência cardíaca em quem se observa uma resposta deprimida do

débito cardíaco durante o exercício, a $PetCO_2$ apresenta-se também com seus valores diminuídos.

O nível de respostas metabólicas e respiratórias e mesmo a relação alterada entre elas, que levam a um valor prognóstico preditivo de mortalidade nesses pacientes, nos traz à tona a pergunta sobre quais mecanismos que norteiam a resposta ventilatória exagerada durante o exercício na presença de insuficiência cardíaca. Uma perfusão diminuída na musculatura esquelética, em decorrência de um baixo débito cardíaco, em associação com uma diminuição na capacidade oxidativa muscular e mesmo de caquexia levam a uma acidose metabólica precoce. Em pacientes com insuficiência cardíaca, em quem a sensibilidade dos quimiorreceptores musculares já se encontra hipersensível⁵⁶⁻⁵⁸, um aumento prematuro da acidose metabólica pode potencializar, sobremaneira, o *drive* ventilatório durante o exercício. Os nossos resultados evidenciam claramente este comportamento ventilatório na insuficiência cardíaca. Enquanto em indivíduos normais o equivalente ventilatório para dióxido de carbono no pico do exercício é de aproximadamente $37 \pm 0,2$, em pacientes com insuficiência cardíaca é de $47 \pm 0,2$.

Outro dado interessante do nosso estudo foi o de que não observamos valor preditivo de mortalidade da frequência cardíaca nesses pacientes. Contudo, quando se fez a correlação da percentagem da FC máxima atingida no pico do esforço, observamos valor prognóstico significativo tanto no limiar anaeróbio como no ponto de compensação respiratória. O fato de a frequência cardíaca no pico de esforço não ter apresentado valor preditivo de mortalidade, poderia ser explicado pela própria incompetência cronotrópica observada na insuficiência cardíaca^{37, 59}. Sabe-se que os pacientes com insuficiência cardíaca têm um aumento na atividade simpática, decorrente de níveis elevados de catecolaminas cíclicas⁶⁰, que parece estar associada à dessensibilização, redução dos receptores β adrenérgicos e *downregulation* dos receptores cardíacos⁶¹ e resposta inotrópica e cronotrópica deprimidas^{35, 37, 62}.

Em indivíduos normais, a pressão arterial sistólica aumenta progressivamente com o exercício físico progressivo, fornecendo, de maneira indireta, a avaliação da resposta inotrópica do coração. O fato de o seu aumento inadequado ser considerado um fator de risco para óbito nos pacientes com insuficiência cardíaca é evidenciado, também, nos nossos resultados.

Finalmente, vale a pena ressaltar, na presente investigação, o aspecto relacionado à amostra estudada. Diferentemente dos outros estudos que também avaliaram o valor prognóstico de mortalidade nas variáveis metabólicas obtidas durante o teste ergoespirométrico, a miscigenação racial, característica em nossa população, têm sido sugerida como fator que pode influenciar o VO_2 durante o exercício⁶³.

Limitações - Reconhecemos várias limitações neste estudo. O teste de esforço cardiopulmonar foi realizado

em cicloergômetro; não sabemos se estes resultados se reproduzem em esteira. Entretanto o teste em cicloergômetro, em protocolo em rampa, tem-se mostrado de grande aplicabilidade em pacientes com insuficiência cardíaca, inclusive para fins de acompanhamento de tratamento farmacológico e não-farmacológico⁶⁴⁻⁶⁵. No período em que este estudo foi realizado, a indicação de betabloqueadores no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca não era ainda conduta determinante. Hoje, o tratamento com betabloqueadores é uma conduta mandatória. Assim, não sabemos qual é a importância dessas variáveis metabólicas e respiratórias como preditoras de risco relativo de mortalidade, em uso de betabloqueadores.

Perspectivas - Uma continuidade natural deste estudo

seria a análise do valor preditivo das variáveis respiratórias, metabólicas e hemodinâmicas de exercício para o risco relativo de mortalidade em uso de betabloqueadores. Somando-se a isto, seria de interesse verificar se o tipo de ergômetro pode influenciar os resultados alcançados neste estudo.

Em conclusão, o teste de esforço cardiopulmonar, além de seguro e de possibilitar a avaliação da capacidade funcional, pode fornecer, com base em respostas respiratórias, metabólicas e hemodinâmicas, informações importantes quanto ao risco relativo de mortalidade, em pacientes com insuficiência cardíaca.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

- Pereira-Barretto AC, Ramires JAF. Insuficiência cardíaca – um problema de Saúde Pública. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 71:635-42.
- Albanesi F^o FM. Insuficiência cardíaca no Brasil. [Editorial]. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 71:561-2.
- Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991; 83:778-86.
- Osada N, Chaitman BR, Miller LW, et al. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:577-82.
- Koike A, Koyama Y, Itoh H, Adachi H, Marumo F, Hiroe M. Prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing for 10 year survival in patients with mild to moderate heart failure. *Jpn Circ J.* 2000; 64: 915-20.
- Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J.* 2002; 143:418-26.
- Cohen-Solal A, Barnier P, Pessione F, et al. Comparison of the long-term prognostic value of peak exercise oxygen pulse and peak oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Heart.* 1997; 78:572-6.
- Schalcher C, Rickli H, Brehm M, et al. Prolonged oxygen uptake kinetics during low-intensity exercise are related to poor prognosis in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Chest.* 2003; 124:580-6.
- Rickli H, Kiowski W, Brehm M, et al. Combining low-intensity and maximal exercise test results improves prognostic prediction in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:116-22.
- De Vries RJM, Van Veldhuisen DJ, Dunselman PHJM, Van der Veer N, Crijns JGM. Physiological parameters during the initial stages of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. Their value in the assessment of clinical severity and prognosis. *Eur Heart J.* 1997; 18:1921-30.
- Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski, C, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation.* 2002; 106:3079-84.
- Pilote L, Silberberg J, Lisbona R, Sniderman A. Prognosis in patients with low left ventricular ejection fraction: importance of exercise capacity. *Circulation.* 1989; 80:1636-41.
- Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure. *Chest.* 2004; 126:942-50.
- Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol.* 1988; 62:25A-30A.
- Cleland JGH, Dargie HJ. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J.* 1987; 58:572-82.
- Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation.* 1993; 87:VI- 5-VI-16.
- Itoh H, Taniguchi K, Koike A, Doi M. Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation.* 1990; 81(Suppl II): I131-I137.
- Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982; 65:1213-23.
- Janicki JS, Weber KT, McElroy PA. Use of the cardiopulmonary exercise test to evaluate the patient with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1988; 9:H55-H8.
- Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol.* 1985; 55:22A-31A.
- McElroy PA, Janicki JS, Weber KT. Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988; 62:35A-40A.
- Higginbotham MB. The role of gas analysis in stress testing. *Primary Care.* 1994; 21:557-67.
- Messner-Pellene P, Ximenes C, Brasileiro CF, Mercier J, Grolleau R, Préfaut CG. Cardiopulmonary exercise testing. Determinants of dyspnea due to cardiac or pulmonary limitation. *Chest.* 1994; 106:354-60.
- Wasserman K. Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange. *Chest.* 1997; 112:1091-101.
- Braun MU, Rauwolf T, Zerm T, Schulze M, Schnabel A, Strasser RH. Long term biventricular resynchronization therapy in advanced heart failure: effect on neurohormones. *Heart.* 2005; 91:601-5.
- Stevenson LW, Sietsema K, Tillisch JH, et al. Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure. *Circulation.* 1990; 81:78-5.
- Stevenson LW. Tailored therapy before transplantation for treatment of advanced heart failure: effective use of vasodilators and diuretics. *J Heart Lung Transplant.* 1991; 10:468-76.
- Lowes BD, Higginbotham M, Petrovich L, et al. Low-dose enoximone improves exercise capacity in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.*

- 2000; 36:501-8.
29. Wasserman W. Short-term exercise training after cardiac surgery. In: Exercise gas exchange in heart disease. New York: Ed. Futura Publishing Company, Inc., 1996: 229-44.
 30. American College of Sports Medicine – Appendix D: Metabolic calculations exercise testing and prescription. In: Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 300-12.
 31. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Effects on motivation of the patient on indices of exercise capacity in chronic heart failure. *Br Heart J*. 1994; 71:162-5.
 32. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH. Hemodynamic exercise testing: a valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation*. 1996; 94:3176-83.
 33. Mejhert M, Linder-Klingsell E, Edner M, Kahan T, Persson H. Ventilatory variables are strong prognostic markers in elderly patients with heart failure. *Heart*. 2002; 88:239-43.
 34. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, et al. Ventilatory and heart responses to exercise. Better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation*. 1999; 2411-7.
 35. Samejima H, Omiya K, Uno M, et al. Relation ship between impaired chronotropic response, cardiac output during exercise, and exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Jpn Heart J*. 2003; 44:515-25.
 36. Isnard R, Pousset F, Trochu JN, et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2000; 86:417-21.
 37. Clark AL, Coats AJS. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1995; 49:225-31.
 38. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognosis significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29:1585-90.
 39. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure prognostic impact. *Circulation*. 2000; 101:2803-9.
 40. Drexler H, Riede U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992; 85:1751-9.
 41. Mancini DM, Walter G, Reichel N, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*. 1992; 85:1364-73.
 42. Minotti JR, Pillay P, Oka R, Wells L, Christophy I, Massie BM. Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. *J Appl Physiol*. 1993; 75:373-81.
 43. Rostagno C, Lazzeri C, Gensini GF. Arrhythmia risk stratification base on clinical and functional data. *Ital Heart J*. 2001; 2:1270-7.
 44. Wilson JR, Schwartz JS, Sutton M, et al. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 2:403-10.
 45. Gradman AH, Deedwania PC. Predictors of mortality in patients with heart failure. *Cardiol Clin*. 1994; 12:25-35.
 46. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. Measurement of the physiological response to exercise. In: Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia: Ed. Lea & Febiger, 1987: 27-46.
 47. Mendes RP, Shimizu SH, Silva AMM, et al. Serological diagnosis of Chagas' disease: a potencial confirmatory assay using preserved protein antigens of *Trypanosoma cruzi*. *J Clin Microbiol*. 1997; 35:1829-34.
 48. Fox EL, Mathews PF - Apêndice C: Lei dos gases. In: Bases fisiológicas da educação física e dos desportos. 3ª. Ed. Rio de Janeiro: Ed. Interamericana Ltda, 1983: 435-9.
 49. Wasserman H, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. Normal values. In: Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Ed. Lea & Febiger, 1987: 72-86.
 50. Medical Graphics Corporation System 2001. User's Manual St. Paul, Normal Values, 1988; 1-8.
 51. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*. 1986; 60:2020-7.
 52. Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*. 1973; 33:236-43.
 53. Kleinbaum DF. Survival analysis: a self-learning text. New York: Ed: Springer-Verlag 1996.
 54. Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, et al. End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients. Association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *Am Coll Cardiol*. 2000; 36:342-9.
 55. Tanabe Y, Hosaka Y, Ito Masahiro, Ito E, Suzuki K. Significance of end-tidal PCO₂ response to exercise and its relation to functional capacity in patients with chronic heart failure. *Chest*. 2001; 119:811-7.
 56. Clark AL, Piepoli M, Coats AJS. Skeletal muscle and the control of ventilation on exercise: evidence for metabolic receptors. *Eur J Clin Invest*. 1995; 25:299-305.
 57. Piepoli M, Pinikowski P, Clark AL, et al. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999; 137:1050-6.
 58. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJS. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of training physical. *Circulation*. 1996; 93:940-52.
 59. Sullivan M, Higginbotham MB, Cobb Fr. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation*. 1988; 78:506-15.
 60. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1982; 49:1659-65.
 61. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982; 307:205-11.
 62. Scheier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341:577-87.
 63. Bitner V. Exercise testing in heart failure. Maximal, submaximal, or both? [Editorial]. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 123-125.
 64. Roveda F, Middlekauff HF, Rondon MUPB, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:854-60.
 65. Janot LDN, Gardenghi G, Rondon MUPB, et al. Impact of six months of therapy with carvedilol on muscle sympathetic nerve activity in heart failure patients. *J Card Fail*. 2004; 10: 496-502.