



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

José Antônio Caldas Teixeira

**Estudo comparativo por analisador de gases portátil do Teste
de Caminhada de Seis Minutos em portadores de insuficiência
cardíaca de fração de ejeção normal e reduzida**

Rio de Janeiro

2013

José Antônio Caldas Teixeira

Estudo comparativo por analisador de gases portátil do Teste de Caminhada de Seis Minutos em portadores de insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal e reduzida

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo

Coorientador: Prof. Dr. Antônio Claudio Lucas da Nóbrega

Rio de Janeiro
2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/ BIBLIOTECA CB-A

T266 Teixeira, José Antônio Caldas.

Estudo comparativo por analisador de gases portátil do Teste de Caminhada de Seis Minutos em portadores de insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal e reduzida / José Antônio Caldas Teixeira. - 2013.

136 f.

Orientador: Denizar Vianna Araújo

Coorientador: Antônio Claudio Lucas da Nóbrega.

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Insuficiência cardíaca - Teses. 2. Caminhada - Fisiologia. 3. Teste de esforço - Teses. 4. Testes funcionais do coração – Teses. I. Vianna Araújo, Denizar, II. Nóbrega, Antônio Claudio Lucas da. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.12-008.46:612.766

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

José Antônio Caldas Teixeira

Estudo comparativo por analisador de gases portátil do Teste de Caminhada de Seis Minutos em portadores de insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal e reduzida

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 19 de dezembro de 2013.

Coorientador

Prof. Antônio Claudio Lucas da Nóbrega
Universidade Federal Fluminense

Banca Examinadora:

Prof. Denizar Vianna Araújo (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Mario Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Ricardo Mourilhe Rocha
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Ricardo Vivacqua Cardoso Costa
Universidade do Estado de São Paulo

Prof. Evandro Tinoco Mesquita
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro
2013

DEDICATÓRIA

Esta tese é dedicada à Suely — Minha esposa, amante, melhor amiga e companheira de todas as horas. Beijos.

AGRADECIMENTOS

Fica difícil neste momento elencar agradecimentos pelo risco de se preterir ou esquecer algum nome importante. No dever de fazê-lo, gostaria de lembrar os seguintes nomes:

Primeiramente aos Espíritos Superiores, que me ampararam nesta jornada, e aos meus pais que, com certeza, estão em suas companhias.

A meus filhos Rebeca e Pedro, e seus companheiros Raoni e Juliana, novos filhos que ganhei, pelo carinho e motivação constante.

Aos orientadores desta tese: Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo e Prof. Dr. Antônio Claudio Lucas da Nóbrega, por terem aceitado esta árdua tarefa sem questionamento, dando apoio científico e operacional na sua realização.

Aos Professores: Dr. Evandro Tinoco Mesquita o primeiro a me despertar para os portadores de ICFEN com sua visão empreendedora e de pesquisador nato; e ao Dr. Wolney de Andrade Martins, ex-aluno que segue o ciclo da vida e passa a ser professor de quem já foi aluno, honrando a classe com sua humildade, sabedoria e caráter.

Aos colegas do curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense, Prof. Dr. Claudio Tinoco Mesquita, doutorandos Leandro Rocha Messias, Sandra Marina Ribeiro de Miranda e Antônio José Lagoeiro Jorge, que tiveram importante papel na obtenção da amostra e na coleta de dados.

Aos amigos do doutorado e da UFF que me ajudaram diretamente em todo processo de coleta de dados, que só quem realiza sabe a demanda desgastante que representa: Katia Pedreira Dias, amiga e parceira de trabalho, Dra. Verônica Alcoforado companheira de doutorado, nas idas e vindas para UERJ, o Doutor Sérgio Chermont e Doutora Mônica sua esposa, os primeiros fisioterapeutas doutores do programa de pós-graduação da UFF, e por fim aos alunos, educadores físicos e fisioterapeutas: Washington Luiz Batista da Costa, Roberto Macedo Cascon, Claudinha, Elizabeth, Tauan e Gustavo.

Aos amigos do DERCAD-SOCERJ e da SMEERJ pela contribuição científica constantemente fornecida, e ao saudoso amigo Dr. Marcos Aurélio Brazão de Oliveira.

Não posso deixar de citar ao meu irmão de espírito e amigo de sempre o Prof. Dr. Ronaldo Curi Gismondi, incentivador incessante para que desse início a esta missão. Meu irmãozinho, muito obrigado.

A todos os amigos e alunos da UFF pela ajuda direta e indireta, pelo incentivo e motivação para sua conclusão. Também a minha mais nova amiga e colaboradora virtual, revisora desta tese Profa. Maria Lucia Brandão.

Por último aos pacientes, que através do estudo de suas doenças, permitem o avanço do conhecimento científico.

Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim.

Francisco de Paula Cândido Xavier

RESUMO

TEIXEIRA, José Antônio Caldas. *Estudo comparativo por analisador de gases portátil do Teste de Caminhada de Seis Minutos em portadores de insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal e reduzida*. 2013. 136 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

Em relação ao teste de caminhada de seis minutos (T6m), há poucos estudos que se utilizaram dos analisadores de gases portáteis para descrever e analisar o comportamento da cinética a cada minuto das variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas nos portadores de insuficiência cardíaca (IC). Os estudos encontrados se referem somente à população portadora de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), pouco se encontrando quanto à de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN). Há escassez na literatura de estudos descritivos do T6m na ICFEN analisando o comportamento desta cinética em especial as variáveis metabólicas e ventilatórias. Os objetivos deste estudo são: descrever, analisar e comparar a cinética das variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas obtidas através de um analisador de gases portátil em portadores de ICFEN com a dos ICFER durante o T6m. Trata-se de estudo prospectivo analítico, com amostra não probabilística intencional por conveniência. Os pacientes foram voluntários selecionados por apresentarem passado de internação por diagnóstico clínico de IC. Foram captados 49 pacientes no período de março de 2010 a julho de 2013, estratificados em dois grupos: 24 ICFEN e 25 ICFER. ICFER determinada pela III Diretriz Brasileira para IC – SBC, os mesmos critérios da European Society of Cardiology 2007. Cada paciente realizou três avaliações: um T6m de aprendizado (T6m1), um T6m acoplado a um analisador de gases portátil (VO2000) (T6m2) e um teste de esforço cardiopulmonar (TECP). Observou-se: não haver diferença significativa na distância percorrida no T6m entre os dois grupos de IC; a cinética do comportamento das variáveis hemodinâmica (FC), ventilatórias e metabólicas durante o T6m e seus valores de pico também não diferiram de modo significativo. O T6m representou um esforço de intensidade percentual alto em relação ao TECP de cada grupo. Na comparação entre os dois grupos de IC para o TECP, apesar de funcionalmente se equipararem, todas as variáveis nas quais a resposta pressórica entra na sua estimativa, o grupo de ICFEN apresentou níveis significativamente mais elevados. O grupo ICFER teve um tempo de recuperação em relação ao consumo de oxigênio mais prolongado. Conclui-se que o grupo ICFEN se equipara ao grupo ICFER para a maioria das variáveis analisadas durante o T6m. O T6m representa um esforço quase máximo para os dois grupos, sendo executado acima do limiar anaeróbico do TECP e acima de 85 % do VO_2 relativo Pico do TECP. A resposta pressórica, o Equivalente Ventilatório do CO_2 (VE/VCO_2), VE/VCO_2 slope, a potência ventilatória e a cinética de recuperação do consumo de oxigênio ($\text{T1}/2$) foram as variáveis discriminadoras entre os dois grupos com desvantagens para o grupo ICFER. Em relação ao TECP essas mesmas variáveis foram também discriminadoras entre os dois grupos de IC.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Teste de caminhada. Teste de esforço cardiopulmonar.

ABSTRACT

TEIXEIRA, José Antônio Caldas. *A comparative study through portable gas analyzers of 6-Minute Walking Test in heart failure patients with normal and reduced ejection fraction*. 2013. 136 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

With regard to the 6-Minute Walking Test (T6m), few studies use portable gas analyzers to describe and analyze the behavior of the kinetics of hemodynamic, ventilatory and metabolic variables at each minute in heart failure (HF) patients. The studies located addressed only the population suffering from heart failure with reduced ejection fraction (HFREF), with little information available on heart failure with normal ejection fraction (HFNEF). There are few descriptive studies in the literature addressing T6m in HFNEF that analyze the behavior of these kinetics, especially the metabolic and ventilatory variables. The objectives of this study are: to describe, analyze and compare the kinetics of the hemodynamic, ventilatory and metabolic variables obtained through a portable gas analyzer during the T6m for HFNEF patients compared with HFREF patients. It is a prospective analytical study with an intentional non-probabilistic convenience sample. The patients were volunteers selected by past hospital admissions for clinical diagnoses of HF. Between March 2010 and July 2013, 49 patients were identified, divided into two groups: 24 HFNEF and 25 HFREF. The HFREF was determined by the III Brazilian Guideline on HF established by the Brazilian Cardiology Society (SBC), using the same criteria as the European Society of Cardiology 2007. Each patient underwent three assessments: a familiarization T6m (T6m1), a T6m connected to a portable gas analyzer (VO2000) (T6m2) and a cardiopulmonary exercise test (CPET). It was noted that: that was no significant difference in the distances covered in the T6m between the two HF groups; the kinetics of the behavior of the hemodynamic (HR), ventilatory and metabolic variables did not vary significantly during the T6m and neither did the peak values differ significantly. The T6m represented a high-intensity percentage effort compared to the CPET for each group. Although functionally equivalent, in the CPET comparison between the two HF groups, the HFNEF group presented significantly higher scores for all variables whose estimates included pressure responses. The HFREF group had a longer recovery time in terms of oxygen consumption. We can conclude that the HFNEF group was equivalent to the HFREF group for most of the variables analyzed during the T6m. The T6m required almost maximum effort for both groups, being performed above the CPET anaerobic threshold and above 85% of the CPET peak VO_2 . The pressure response, the Ventilatory Equivalent for CO_2 (VE/VCO_2), the VE/VCO_2 slope, the ventilatory power and the oxygen consumption recovery kinetics ($\text{T}_{1/2}$) were the distinguishing variables between the two groups, with disadvantages for the HFREF group. With regard to the CPET, these same variables were also discriminatory for the two HF groups.

Keywords: Heart failure. Walking test. Cardiopulmonary exercise test.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Comportamento longitudinal da FC durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	68
Figura 2 - Comportamento longitudinal do Pulso O_2 durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	69
Figura 3 - Comportamento longitudinal da VE_{min} durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	70
Figura 4 - Comportamento longitudinal do QR durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	72
Figura 5 - Comportamento longitudinal do VE/VO_2 durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	73
Figura 6 - Comportamento longitudinal do VE/VCO_2 durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	74
Figura 7 - Comportamento longitudinal do VO_2 relativo ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	76
Figura 8 - Comportamento longitudinal da VCO_2 relativo durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Causas de IC com disfunção diastólica	31
Quadro 2 - Lista de argumentos a favor de uma síndrome única ou duas síndromes distintas	34
Quadro 3 - Indicações para o teste de caminhada de 6 minutos	41
Quadro 4 - Fontes de variabilidade para o teste de caminhada de 6 minutos	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis categóricas clínicas e de tratamento dos grupos estudados ...	64
Tabela 2 - Variáveis numéricas dos grupos estudados	64
Tabela 3 - Distâncias médias percorridas no T6m1 e T6m2 pelos dois grupos estudados	65
Tabela 4 - Distâncias médias percorridas no T6m pelos dois grupos estudados	65
Tabela 5 - Correlação entre o T6m2 e VO_2 pico do T6m e TECP nos dois grupos estudados	66
Tabela 6 - Comportamento longitudinal da FC durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	67
Tabela 7 - Comportamento longitudinal do Pulso O_2 durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	68
Tabela 8 - Comportamento longitudinal da VE_{min} durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	70
Tabela 9 - Comportamento longitudinal do QR durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	71
Tabela 10 - Comportamento longitudinal do VE/VO_2 durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	73
Tabela 11 - Comportamento longitudinal do VE/VCO_2 durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	74
Tabela 12 - Comportamento longitudinal do VO_2 relativo ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	75
Tabela 13 - Comportamento longitudinal da VCO_2 relativo durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER	77
Tabela 14 - Comportamento das variáveis pressóricas do grupo ICFEN no T6m e no TECP	78
Tabela 15 - Comportamento das variáveis pressóricas do grupo ICFER no T6m e no TECP	79
Tabela 16 - Comportamento da resposta cronotrópica do grupo ICFEN no T6m e no TECP	80
Tabela 17 - Comportamento da resposta cronotrópica do grupo ICFER no T6m e no TECP	81

Tabela 18 - Comportamento do pulso de oxigênio (Pulso O_2) máximo do grupo ICFEN durante o T6m e o TECP	81
Tabela 19 - Comportamento do pulso de oxigênio (Pulso O_2) máximo do grupo ICFER durante o T6m e o TECP	82
Tabela 20 - Variáveis hemodinâmicas dos grupos ICFEN e ICFER no T6m e no TECP	83
Tabela 21 - Variáveis ventilatórias do grupo ICFEN no T6m e no TECP	84
Tabela 22 - Variáveis ventilatórias do grupo ICFER no T6m e no TECP	84
Tabela 23 - Variáveis ventilatórias dos grupos ICFEN e ICFER no T6m e no TECP .	85
Tabela 24 - VO_2 pico Relativo, T1/2, OUES e VO_2 do LA do grupo ICFEN no T6m e no TECP (n=22)	86
Tabela 25 - VO_2 pico Relativo, T1/2, OUES e VO_2 do LA do grupo ICFER no T6m e no TECP (n=14)	86
Tabela 26 - Médias das variáveis metabólicas dos grupos ICFEN e ICFER no T6m e no TECP	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AE	Átrio esquerdo
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANOVA	Análise de variância
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AVD	Atividades da vida diária
AVE	Acidente vascular encefálico
BBloq	Betabloqueador
BCCálcio	Bloqueador do canal de cálcio
BLS	<i>Basic Life Support</i>
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
BRA	Bloqueador de receptor da angiotensina
C/Q	Relação cintura-quadril
CAT	Cateterismo
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cGMP	Guanosina monofosfato cíclica
Ciclo	Cicloergômetro
CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
Curva PV	Curva pressão/volume
DAC	Doença aterosclerótica coronariana
DAP	Doença arterial periférica
DC	Débito cardíaco
DCV	Doenças cardiovasculares
DD	Disfunção diastólica
DP max	Duplo-produto máximo
DP	Duplo-produto
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DS	Disfunção sistólica
EAgP	Edema agudo de pulmão
ECG	Eletrcardiograma
ECO	EcoDopplercardiograma
EDT	EcoDopplertissular
ESPIRONO	Espironolactona
FC	Frequência cardíaca

FC1Rec	Frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação
FCmax	Frequência cardíaca máxima
FE	Fração de ejeção
Fem	Feminino
FEV-1s	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
FM	Fluxo de entrada mitral
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCTZ	Hidroclorotiazida
HF-ACTION	<i>Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training</i>
HIPOGLI	Hipoglicemiante oral
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICCR	Insuficiência cardíaca com ressincronizador
ICD	Insuficiência cardíaca diastólica
ICDD	Insuficiência cardíaca com disfunção diastólica
ICDS	Insuficiência cardíaca com disfunção sistólica
ICFEN	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal
ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICrono	Índice cronotrópico
ICS	Insuficiência cardíaca sistólica
ICSR	Insuficiência cardíaca sem ressincronizador
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
IRC	Insuficiência renal crônica
LA	Limiar anaeróbio
LV1	Limiar ventilatório 1
Masc	Masculino
MGC	<i>Medgraphics</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Óxido nítrico

OUES	<i>Oxygen uptake efficiency slope</i> = Inclinação da eficiência do consumo de oxigênio
PA	Pressão arterial
PAD max	Pressão arterial diastólica máxima
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS max	Pressão arterial sistólica máxima
PAS	Pressão arterial sistólica
PCCP	Pressão em cunha do capilar pulmonar
PE	Percepção do esforço
PKG	Quinase proteica G (<i>Protein Kinase G</i>)
PotCirc	Potência circulatória
Pulso O ₂	Pulso de oxigênio
PV	Potência ventilatória
QR max	Quociente respiratório máximo
QR	Quociente respiratório
ResCrono Absoluta	Reserva cronotrópica absoluta
ResCrono%	Reserva cronotrópica percentual
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
Sat O ₂	Saturação arterial de oxigênio
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SEC	Sociedade Europeia de Cardiologia
SOLVD	<i>Study of Left Ventricular Dysfunction</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T1/2	Tempo em segundos da cinética de recuperação do consumo de oxigênio até a metade do valor do pico de esforço
T6m	Teste de caminhada de seis minutos
T6m1	Primeiro teste de caminhada de seis minutos
T6m2	Segundo teste de caminhada de seis minutos
TECP	Teste de esforço cardiopulmonar
UFF	Universidade Federal Fluminense
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono.
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
VE/VCO ₂ slope	Inclinação (<i>slope</i>) da relação ventilação minuto (VEmin) pela produção do dióxido de carbono (VCO ₂).
VE/VCO ₂	Equivalente ventilatório do dióxido de carbono.

VE/VO_2	Equivalente ventilatório do oxigênio.
$VE_{min\ max}$	Ventilação minuto máxima
VE_{min}	Ventilação minuto.
$VO_2\ max$	Consumo máximo de oxigênio.
$VO_2\ pico$	Consumo de oxigênio no pico de esforço.
VO_2	Consumo de oxigênio.
VP	Ventilação periódica
VS	Volume sistólico
VSF	Volume sistólico final
VSR	Volume sistólico residual

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	17
1	OBJETIVOS	26
2	REVISÃO DE LITERATURA	27
2.1	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN)	27
2.1.1	<u>Fisiopatologia</u>	30
2.1.2	<u>Cateterismo e a curva pressão/volume</u>	34
2.1.3	<u>Disfunção diastólica e sistólica na ICFEN</u>	36
2.1.4	<u>ICFEN e exercício</u>	38
2.2	Teste de caminhada de 6 minutos (T6m)	39
2.2.1	<u>Correlação do T6m com o VO_2</u>	47
2.2.2	<u>T6m com analisadores de gases</u>	50
2.2.3	<u>T6m na ICFEN</u>	53
3	METODOLOGIA	54
3.1	Caracterização da pesquisa	54
3.2	População estudada	54
3.3	Procedimentos de investigação	56
3.4	Análise estatística	62
4	RESULTADOS	63
4.1	População estudada	63
4.2	Distância percorrida no T6m	65
4.3	Comportamento da Cinética das Variáveis durante o T6m	66
4.3.1	<u>Variáveis Hemodinâmicas</u>	66
4.3.2	<u>Variáveis Ventilatórias</u>	69
4.3.3	<u>Variáveis Metabólicas</u>	75
4.4	Comparação dos Valores Máximos - T6m vs. TECP	78
4.4.1	<u>Variáveis Clínicas</u>	78
4.4.2	<u>Variáveis Hemodinâmicas</u>	78
4.4.3	<u>Variáveis Ventilatórias</u>	84
4.4.4	<u>Variáveis Metabólicas</u>	85
5	DISCUSSÃO	88
	CONCLUSÕES	110
	REFERÊNCIAS	112
	APÊNDICE - Exercício na insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal (Artigo científico)	122
	ANEXO A - Parecer do Conselho de Ética em Pesquisa	132
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	133
	ANEXO C - Planilha de Coleta de Dados	136

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa que apresenta diversas etiologias e elevada prevalência no Brasil e no mundo¹⁻³. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em 20 milhões o número de pessoas com IC no mundo, e este número tende a aumentar nas próximas décadas com o aumento da expectativa de vida da população⁴. Há atualmente uma epidemia de IC, demonstrada pelo número de hospitalizações, ocorrência de mortes e dos custos associados^{5,6}, resultando em aumento do impacto financeiro e déficit funcional individual.

Clinicamente a IC pode cursar com diferentes apresentações e queixas antes da sua forma final como IC congestiva com grave disfunção sistólica (DS). Essa trajetória clínica depende de interações complexas entre diversos fatores modificadores da síndrome, e são inerentes a cada paciente³. De modo geral a IC apresenta sinais e sintomas de diminuição de perfusão tecidual e aumento do líquido tecidual (congestão, edema), com alteração da função sistólica e diastólica. O diagnóstico é essencialmente feito pelo conjunto de sinais e sintomas no qual a intolerância ao esforço, quer traduzida como fadiga quer como dispneia, são as características principais, ao lado de deficiente função ventricular^{6,7}.

A IC induz à imagem de um coração dilatado, com função sistólica reduzida e fração de ejeção (FE) baixa. No entanto, atualmente, cerca de 50 % dos pacientes com clínica de IC têm normal ou mínima redução da função sistólica, sendo diagnosticados como disfunção diastólica por exclusão⁸⁻¹². Os estudos de Burkhoff et al.¹³ e Devereux et al.¹⁴ indicam que grande proporção de pacientes que se apresenta com sintomas de IC tem FE dentro da faixa normal, ou seja, uma parcela significativa dos pacientes tem função sistólica normal quando avaliados pela FE do ventrículo esquerdo (VE), sendo classificados inicialmente por alguns autores como IC diastólica^{9,15,16}.

Melhor do que definir a IC pelo que ela não é, ou seja, IC sem disfunção sistólica prefere-se, atualmente, descrevê-la como IC devido a um aumento na resistência de

enchimento diastólico de parte ou de todo o coração¹⁵. Há, então, duas situações: quadro clássico de IC normalmente descrito como uma síndrome com sinais e sintomas de diminuição de perfusão tecidual e aumento do líquido tecidual (congestão), com alteração da função sistólica e diastólica, e FE do VE reduzida, denominada IC com disfunção sistólica (ICDS)⁵; por outro lado, quando a anormalidade da função diastólica é dominante e a função de bomba hemodinâmica levemente alterada, com FE do VE preservada, denomina-se IC diastólica (ICD), IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e, mais recentemente, IC com fração de ejeção normal (ICFEN)^{4,5,16-19}.

Define-se disfunção diastólica como anormalidades funcionais que ocorrem durante o relaxamento do VE e do seu enchimento. As alterações na função diastólica são devidas a um conjunto de fatores, tais como piora do relaxamento ventricular e/ou aumento na rigidez ventricular e pode resultar em altas pressões de enchimento em repouso e no exercício, causando dispneia de esforço⁴.

Há, portanto, dois modelos fisiopatológicos conhecidos de IC: IC com disfunção sistólica denominada IC com FE reduzida (ICFER) e IC com disfunção diastólica, ou seja, com fração de ejeção normal (ICFEN)^{4,9,12,20-23}.

Estudos epidemiológicos encontrados na literatura mostram que 40-50 % dos pacientes com IC têm ICFEN^{9,24}. No Brasil, Moutinho¹ observou uma prevalência de 64,2 % de ICFEN na população atendida pelo Programa Médico de Família de Niterói, RJ, com queixas de IC. Owan et al.⁹ mostraram prevalência de 47 % de pacientes com ICFEN, com uma taxa de sobrevida maior que aqueles com ICFER; no entanto, a probabilidade de sobrevida está crescendo mais naqueles com ICFER do que nos portadores de ICFEN.

Sabe-se que indivíduos com IC apresentam alta mortalidade independente de serem classificados como ICFEN ou ICFER. Até a poucos anos, estudos mostravam o prognóstico da ICFEN como tão ruim quanto o da ICFER, com mortalidade semelhante em ambos os grupos⁴.

Nos últimos 20 anos a sobrevida dos portadores de ICFER tem melhorado, porém o prognóstico da ICFEN não mudou⁹. Seu diagnóstico traz maior risco de mortalidade

que o da população em geral, atualmente similar aos portadores de ICFER, ou seja, aproximadamente 15 % ao ano em pacientes mais idosos⁹. Verifica-se, portanto que, além de a ICFEN ser uma forma comum de apresentação da IC, esta apresenta prognóstico semelhante à ICFER^{9,11}.

A mortalidade na ICFEN permanece elevada, pois há carência de estudos que permitam definir as suas causas específicas de morte⁴. Alguns autores atribuem esse risco elevado a pouca definição, diagnóstico e história natural da ICFEN^{18,25,26}. Apesar do grande progresso no entendimento e na terapêutica da ICFER, outros autores admitem que o investimento em pesquisa básica e ensaios clínicos sobre a ICFEN são reduzidos^{9,12,20-22}.

A pouca importância dada ao diagnóstico da ICFEN pode estar relacionada à sua alta complexidade, ao baixo convencimento da sua existência, à dificuldade de se identificar um método-padrão para quantificar o diagnóstico, principalmente devido às controvérsias que envolvem a definição de disfunção diastólica e de critérios para o seu diagnóstico na prática clínica¹⁹. Em 2007, a Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC)²⁷ publicou uma diretriz sobre o diagnóstico de ICFEN, utilizando dois algoritmos destinados à exclusão e confirmação da síndrome, com ênfase nos achados do ecoDopplertissular (EDT) e dos peptídeos natriuréticos.

Os pacientes com ICFEN diferem substancialmente daqueles com redução da FE, incluindo as suas características demográficas, de remodelamento ventricular, capacidade funcional, taxa de mortalidade além dos mecanismos causais e fisiopatológicos¹⁹. Os pacientes com ICFEN tendem a ser mais idosos e portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Os autores são unânimes em afirmar que ainda se desconhecem os mecanismos e as diferenças potenciais entre os dois grupos de IC apesar de recente publicação delineando novos paradigmas²⁸.

Observando o tempo e o esforço despendidos para elucidar a história natural e a fisiopatologia da ICFER, além da sua abordagem terapêutica, verifica-se que há muito a ser feito em relação à ICFEN: faltam dados para saber se as duas entidades dividem mecanismos patogênicos²⁷; o tipo e o grau de ativação neuro-humoral,

as características das alterações funcionais, da mecânica miocárdica, do perfil da hemodinâmica sistêmica e renal, tudo está por ser mais bem definido.

O muito que se investiu no entendimento da fisiopatologia e do tratamento da ICFER resultou em sólidas referências e diretrizes para a classe médica, e em grandes ensaios clínicos em relação à mortalidade, hospitalização, tolerância ao esforço e redução da qualidade de vida. Já em relação à ICFEN há relativamente pouca informação.

O pouco interesse demonstrado pela ICFEN se refletiu na evolução dos pacientes, observando-se melhores resultados nos portadores de ICFER, segundo alguns estudos^{9,12,20-23}. Mais recentemente é que as diretrizes, tanto nacionais quanto internacionais, vêm se preocupando em focar especificamente esta síndrome^{5,6,27,28}.

O diagnóstico precoce de IC pode ser por vezes difícil devido aos sinais e sintomas iniciais possuírem baixa sensibilidade e especificidade. Na maioria dos pacientes portadores de IC, os sintomas não estão presentes em repouso, mas o quadro se inicia limitando o esforço através de dispneia e/ou fadiga para as atividades da vida diária (AVD). Apesar disso, grande parte das medidas para caracterizar a gravidade da falência cardíaca e seu prognóstico é obtida em repouso. Esses pacientes comumente têm sintomas de dispneia e fadiga resultando em capacidade funcional reduzida. Os testes máximos e submáximos de esforço podem fornecer informações objetivas sobre o grau de disfunção e de gravidade dos sintomas dos pacientes com IC.

A limitada tolerância aos esforços na insuficiência cardíaca é frequentemente a primeira e principal característica clínica, refletindo a diminuição da função cardíaca e alteração na resposta periférica^{3,15}.

A *New York Heart Association* (NYHA) propôs classificar esses pacientes de acordo com sua limitação ao esforço, porém apresenta limitações em relação a medidas objetivas da real tolerância, e é subjetiva ao avaliar o grau de incapacidade ao esforço.

Questionários autoadministráveis são encontrados para tentar estabelecer o grau de limitação ao esforço, mas também são limitados em termos de acurácia,

e apresentam modesta correlação com índices mais objetivos como o consumo máximo de oxigênio (VO_2max). Tal limitação se deve ao fato de diferir a capacidade individual de responder a certas questões, possibilitando subestimar ou superestimar a real capacidade funcional. Assim medidas mais objetivas se fizeram necessárias, daí surgindo inicialmente os testes funcionais menos sofisticados como os de subir degraus e, posteriormente, os testes de caminhada/corrída.

Existem várias modalidades de testes disponíveis para uma avaliação objetiva da capacidade funcional ao esforço. Algumas fornecem avaliação completa de todos os sistemas envolvidos na performance física; outros fornecem informação mais básica, mas são de menor custo e simples de se realizar. A modalidade a ser utilizada depende das questões clínicas a serem respondidas e dos recursos disponíveis. Os testes de exercício mais populares em ordem de complexidade são os testes de escada, o teste de caminhada de seis minutos (T6m), o *shuttle-walk* teste, o teste de esforço tradicional e o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) também denominado ergoespirometria. Há várias diretrizes para esses testes²⁹⁻³¹.

A capacidade de se exercitar sempre foi utilizada para medir a incapacidade resultante e estabelecer eficácia terapêutica em diferentes tipos de doenças crônicas cardiopulmonares. O teste padrão-ouro para avaliação da capacidade funcional é o TECP em esteira ou cicloergômetro (ciclo). O TECP ou ergoespirometria é utilizado para avaliar a capacidade funcional, a resposta terapêutica e o prognóstico nos pacientes portadores de IC¹⁵. No entanto é mais oneroso, por vezes não bem tolerado pelos pacientes, e pode não ser uma boa maneira de avaliar a capacidade individual de realizar as AVD³⁰. O T6m passou a ser uma opção de avaliação simples da capacidade física, com reconhecida capacidade em prever a sobrevida de pacientes com IC³².

Os testes funcionais de caminhada são testes de esforço que avaliam indiretamente o *status* funcional ou a capacidade funcional do indivíduo ao se submeter às demandas metabólicas das AVD. São consideradas medidas objetivas

que fornecem meios de monitorar a evolução clínica de diversas doenças e resposta a intervenções terapêuticas^{30,33,34}.

Nos anos de 1960, Balke³⁵ desenvolveu um teste simples através da medida da distância percorrida em determinado período de tempo³⁵. Um teste de avaliação da performance em campo durante 12 minutos foi posteriormente desenvolvido por Kenneth Cooper³⁶ para avaliar o nível de aptidão física de indivíduos saudáveis. A partir daí, os testes de caminhada/corrida se tornaram rotina, especialmente quando o teste de Cooper se popularizou com o entusiasmo da aptidão aeróbia, como um método rápido e fácil. Desde então apareceram diversos meios e métodos para estimar a capacidade funcional de indivíduos saudáveis e doentes.

Originalmente, portanto, os testes de caminhada e corrida foram desenvolvidos como teste de campo para avaliar e estimar a aptidão física de indivíduos saudáveis e correlacionar com seu $VO_2\text{max}$. A justificativa para esses testes era de que havia necessidade de testes de campo para a seleção de grandes populações, e também auxiliar na avaliação dos pacientes durante suas AVD. Segundo Reybrouck³⁷, os estudos iniciais abordando os testes de campo mostraram boa correlação entre a distância percorrida em 12 minutos de caminhada/corrida e as medidas de laboratório da capacidade aeróbia, tais como o $VO_2\text{max}$, e do limiar anaeróbio (LA).

Assim em 1976, McGavin et al.³⁸ modificaram o teste de Cooper para um formato *indoor* de caminhada de 12 minutos de modo a estabelecer a tolerância ao esforço de pacientes portadores de bronquite crônica.

Todavia sua aplicação em condições clínicas era dificultada devido à baixa capacidade funcional e à incapacidade de a maioria dos pacientes com doença cardiorrespiratória sustentar um esforço durante os 12 minutos que duravam os testes iniciais. Além disso, faltava motivação e os pacientes ficavam muito ansiosos na expectativa do esforço de 12 minutos.

Em 1982, Butland et al.³⁹ investigaram a possibilidade do uso de testes de caminhada por tempos menores (6 minutos), em igual população. Os testes seriam realizados em corredores intra-hospitalar, com os pacientes orientados para caminhar

de um extremo ao outro do corredor cobrindo a maior distância possível no tempo pré-determinado, sendo então anotada a distância percorrida. Idealizaram então o T6m, originalmente para estabelecer a capacidade funcional de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que, posteriormente, foi utilizado em diversos ensaios clínicos randomizados na avaliação da IC⁴⁰ em seus aspectos funcional, terapêutico e prognóstico^{32,41}. De modo similar ao teste de 12 minutos, o T6m teria a vantagem de ser um teste não laboratorial para avaliar a performance cardiovascular e pulmonar de pacientes, possibilitando retratar suas AVD. Assim, o teste de 12 minutos foi modificado para 6 minutos e tem sido exaustivamente utilizado em pacientes portadores de doença pulmonar e cardiovascular⁴².

Comparando-se com os testes tradicionais de laboratório para a avaliação funcional realizados em ciclos, bancos ou esteiras, os testes de caminhada/corrida têm custo menor de pessoal e equipamento técnico, e são de fácil aplicação. Mais importante ainda, eles são realizados com a caminhada que o indivíduo executa no seu dia a dia.

O T6m é seguro, de fácil administração, bem tolerado pelo paciente e não requer equipamentos dispendiosos. É mais reprodutível que os questionários da capacidade funcional e tem sido capaz de detectar pequenas mudanças, mas de significado clínico e mudanças na capacidade funcional dos pacientes^{30,33}. Ele pode prever prognóstico em pacientes com IC e tem sido utilizado como instrumento para avaliar a evolução em diferentes intervenções, incluindo pesquisas de ensaios clínicos e de reabilitação cardiopulmonar^{30,32,43}.

O T6m é bem aceito pelos pacientes e reflete suas AVD melhor que os testes máximos, pois possibilita ao paciente determinar o ritmo da caminhada tolerada, o que é uma vantagem adicional para aquele mais limitado fisicamente e que certamente não toleraria o teste de esforço máximo^{30,44}.

Assim, o T6m, pela sua ampla disponibilidade, segurança e facilidade de execução, vem sendo, cada vez mais, utilizado como alternativa ao TECP, para

avaliar a capacidade funcional de pacientes com IC^{40,43,45,46}. Tem valor para estimar prognóstico e para comparar com outros meios bem estabelecidos para prever prognóstico na IC classe II ou III da NYHA³³. Segundo Roul et al.⁴¹, o T6m possui relação com a evolução dos portadores de IC, demonstrando o potencial desse teste como exame de seleção nessa população.

A vantagem potencial do T6m sobre o TECP é manter-se de custo mais baixo e não requerer equipamento especializado. O *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD)³² demonstrou que o T6m é um teste seguro, com 833 pacientes avaliados, e a distância percorrida ter valor preditivo para mortalidade e taxas de hospitalização⁴⁷.

O TECP é um método atraente e prático de obter informações acuradas que possam adicionar vantagens no diagnóstico da IC, assim como estabelecer sua limitação funcional com importância prognóstica. A medida direta do VO_2max , mais recentemente chamado de VO_2 pico, é um marcador reproduzível da tolerância ao esforço na IC e fornece informações adicionais objetivas em relação à sua gravidade e ao seu prognóstico^{29,48-50}.

Atualmente há outros marcadores, ou seja, variáveis ergoespirométricas bem definidas em relação à estratificação de risco dos pacientes portadores de IC, que auxiliam na orientação terapêutica e prognóstica desses pacientes, em especial os portadores de ICFER^{29,48-51}.

Fica claro que para uma avaliação mais específica dos mecanismos da intolerância ao esforço o TECP é o mais indicado. Mesmo assim o T6m fornece informações complementares sobre o *status* funcional dos pacientes, especialmente por retratar atividade mais usual para o paciente³⁷.

As variáveis obtidas pela ergoespirometria, importantes como ferramenta clínica para avaliar a capacidade funcional e prever prognóstico em pacientes com IC, são: VO_2 pico, inclinação (*slope*) da relação ventilação minuto (VE_{min}) pela produção do dióxido de carbono (VCO_2) (VE/VCO_2 *slope*); mais recentemente a ventilação periódica (VP), a eficiência do consumo de oxigênio (OUES), a

potência circulatória (PotCirc) e a potência ventilatória (PV) têm se mostrado bons marcadores prognósticos^{17,29,48-52}.

Em contraste, somente há pouco, deu-se atenção a dados sobre as medidas objetivas da intolerância ao esforço em pacientes com ICFEN⁵³⁻⁵⁷.

O T6m não determina o VO_2 pico, a causa da dispneia ao esforço, ou avalia a causa ou os mecanismos da limitação ao esforço^{44,58}. Entretanto suas informações devem ser consideradas complementares ao TECP, não o seu substituto. Apesar das diferenças entre esses dois testes funcionais, algumas boas correlações têm sido descritas, como aquela entre a distância do T6m e o VO_2 pico (0,73) em pacientes com DPOC grave^{39,44} e IC⁴⁵.

Na literatura há poucos estudos que utilizam o T6m e os analisadores de gases portáteis, atualmente disponíveis, para descrever e investigar o comportamento das variáveis obtidas por esse método, e a existência de possíveis características ou marcadores que também auxiliem na orientação terapêutica e prognóstica de portadores de IC, ou mesmo que a diferenciem da ICFER. Os estudos encontrados se referem somente à população dos portadores de ICFER, pouco se encontrando quanto aos portadores de ICFEN⁵⁹⁻⁶³.

1 OBJETIVOS

São objetivos do presente estudo:

Objetivo primário

Descrever, analisar e comparar a cinética das variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas obtidas através de analisador de gases portátil em portadores de ICFEN com a dos ICFER durante o T6m.

Objetivos secundários

Descrever e comparar os valores máximos das variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas obtidas através de analisador de gases portátil, dos portadores de ICFEN e ICFER durante o T6m, com seu comportamento durante um TECP máximo em esteira.

Comparar o comportamento das variáveis máximas hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas, obtidas durante o T6m do grupo ICFEN, com aquelas obtidas num grupo ICFER no mesmo T6m.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal (ICFEN)

Aproximadamente metade dos pacientes que apresenta sinais e sintomas de IC (dispneia e/ou fadiga aos esforços e/ou edema) tem FE normal^{8,9}. Quando a anormalidade da função diastólica é dominante e as alterações da função de bomba hemodinâmica estão discretamente alteradas, esta síndrome é denominada ICFEN⁴. Assim, a suspeita diagnóstica inicial de ICFEN é geralmente clínica, quando na presença de sinais e sintomas de IC, num quadro de pressões de enchimento elevadas e função sistólica normal. Idealmente, para um diagnóstico definitivo são necessárias evidências objetivas da disfunção diastólica pelo ecoDopplercardiograma (ECO) ou pelo cateterismo (CAT)²⁵.

Devido à baixa especificidade da FE e alguns critérios serem arbitrários, a diferenciação entre ICFEN e ICFER é muito discutida, além de ser difícil identificar o estado compensado da ICFEN. Diferente da ICFER, na qual a baixa FE é evidente, vários itens anormais da função diastólica podem desaparecer com a correção do volume, da HAS ou ao se melhorar o fluxo coronariano¹⁵.

Embora alguns autores postulem que a função sistólica também esteja acometida, a maioria dos investigadores concorda que a anormalidade básica seja uma desordem na função diastólica, e os pacientes sejam referidos como portadores de ICD^{13,18}. As alterações na função diastólica são causadas por piora do relaxamento ventricular e/ou aumento na rigidez ventricular e podem resultar em altas pressões de enchimento em repouso e ao exercício, causando dispneia de esforço¹⁸.

Ao se adotar este termo — IC com FE normal (ICFEN) — pressupõe-se uma abordagem descritiva que não assume o conhecimento da fisiopatologia da desordem. Poder-se-ia então também definir ICFEN como uma IC devido a aumento na resistência de enchimento diastólico de parte ou de todo o coração.

O diagnóstico padrão-ouro para ICFEN é realizado pelo CAT, ao se demonstrar

elevação das pressões diastólicas ventriculares e volumes ventriculares normais. As pressões nas câmaras cardíacas proximais aos ventrículos afetados também estão elevadas, ou seja, há aumento das pressões de átrio esquerdo (AE) e da pressão em cunha do capilar pulmonar (PCCP) em pacientes com disfunção diastólica do VE¹³.

Uma alternativa mais prática de diagnóstico é pela realização do ECO, que pode pelo menos excluir a ICFER. Técnicas do Doppler possibilitam medir o fluxo intracardiaco e assim inferir as suas pressões. O enchimento diastólico das câmaras cardíacas é complexo e múltiplos parâmetros têm sido estudados^{4,27}. O mais familiar deles é a velocidade do fluxo de entrada mitral (FM), pela onda E e A que correspondem ao fluxo de entrada precoce durante o relaxamento do VE e à subsequente contribuição da sístole atrial, respectivamente. Novas modalidades validadas incluem o modo M *color* da propagação do fluxo mitral e imagens do EDT (velocidades diastólicas do próprio tecido miocárdico).

Do ponto de vista ecocardiográfico, a função diastólica normal é caracterizada por uma onda E>A, um fluxo mitral diastólico predominantemente precoce. Com o relaxamento prejudicado, a contração atrial contribui relativamente mais para o enchimento do VE (velocidade da onda A>E, com desaceleração da onda E, usualmente >240 mm/s. Esses achados são comuns em idosos e podem identificar pacientes com alto risco de ICFEN. Quando as pressões diastólicas ventriculares aumentam ao ponto de a contração atrial contribuir pouco para o enchimento, a onda E se torna novamente predominante, porém com rápida desaceleração: primeiro com um padrão pseudonormal e, finalmente, com um padrão restritivo (alta velocidade da onda E, em geral duas vezes maior que a onda A)⁴.

A maior limitação no diagnóstico de ICFEN é estabelecer o diagnóstico de IC *per se*. O peptídeo natriurético do tipo B (BNP) tem sido proposto como ferramenta para distinguir IC de outras causas de dispneia aguda⁶⁴. A simples definição de ICFEN poderia ser por BNP elevado com função sistólica normal. Como o BNP se eleva durante o exercício junto com as pressões de enchimento do VE em pacientes com IC, as medidas de BNP durante o exercício podem ser um teste provocativo para identificar

ICFEN crônica⁶⁴. No Brasil, no entanto, há que se considerar a disponibilidade e os custos.

Em 1998 o Grupo Europeu de Estudos em ICD⁶⁵ publicou critérios para o diagnóstico de ICD, atualmente denominada ICFEN. Nessa ocasião, a ICFEN foi presumida como responsável por aproximadamente 1/3 de todos os pacientes portadores de IC, e sua história natural considerada como mais benigna do que a ICFER, com menores taxas de morbidade e mortalidade^{16,65}.

Nas duas últimas décadas, essa perspectiva mudou substancialmente com o aumento da prevalência da ICFEN de 38 % para 54 % de todos os casos de IC⁹, além do que, como já citado, o prognóstico desses pacientes poder ser tão ruim quanto aqueles com IC sistólica (ICS).

As condições predisponentes para a ICFEN, que caracterizam seu perfil clínico, são: idade avançada, sexo feminino, diabetes e obesidade, hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda (HVE)^{4,16}.

A evolução epidemiológica dessa doença exigiu um reestudo dos critérios diagnósticos. Assim, em 2007, o Grupo Europeu de Estudos em ICD da SEC²⁷ revisou e publicou novos critérios para o diagnóstico de ICFEN, ainda denominada IC com disfunção diastólica (ICDD). Esse quadro se caracteriza pela presença de evidências de disfunção diastólica com relaxamento ventricular lento e/ou maior rigidez ventricular^{5,6,27}.

A diretriz então publicada²⁷ propôs critérios diagnósticos centrados em parâmetros obtidos pelo EDT, em que se destaca a medida da relação E/E' que reflete a pressão do AE, os mesmos seguidos pela III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁵ e em sua atualização de 2012⁶.

De acordo com a Diretriz²⁷ são três os critérios obrigatórios para o diagnóstico de ICFEN: sinais e sintomas de IC (dispneia, edema, fadiga); FE do VE ≥ 50 % na presença de um VE não dilatado – volume diastólico final de VE indexado < 97 ml/m²; e a presença de disfunção diastólica ao EDT.

Na sístole, o encurtamento do eixo longitudinal do VE é avaliado pelo movimento do anel mitral em direção à ponta do VE – S'. Na diástole, o anel mitral ascende

em dois estágios: o movimento no início da diástole pode refletir a velocidade do relaxamento do VE – E' – e o movimento do final da diástole reflete a contração atrial – A' . O EDT fornece então o perfil de velocidade desses três movimentos, com a vantagem de eles não serem carga dependente como o fluxo transmitral⁴.

A medida da onda E' mostrou ser um parâmetro adequado para a avaliação do relaxamento do VE sem influência da idade e da carga. A relação entre a onda E e a onda E' – E/E' – seria um substituto confiável da pressão de AE. Quando $E/E' > 15$, as pressões de enchimento do VE estão elevadas e o diagnóstico de ICFEN deve ser considerado²⁷. Se a relação $E/E' < 8$, pode-se excluir ICFEN e outras causas devem ser investigadas para explicar sua sintomatologia. Quando a relação E/E' se encontra entre 8-15, pode-se sugerir aumento da pressão de AE, mas outros parâmetros devem ser utilizados para confirmar ICFEN: volume AE ≥ 40 mL/m²; relação $E/A < 0,5$; massa de VE indexada > 122 g/m² para mulheres e > 149 g/m² para homens; e fluxo na veia pulmonar na contração atrial - $Ard-Ad > 30$ ms, confirmam o diagnóstico.

Em pacientes com ICFEN, valores de BNP têm correlação com os índices que avaliam o relaxamento diastólico precoce e tardio. Como os peptídeos podem sofrer influência de diversas condições (septicemia, insuficiência hepática, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), obesidade), um alto valor preditivo positivo foi determinado como ponto de corte de BNP: 200 pg/mL; para exclusão estabeleceu-se alto valor preditivo negativo: < 100 pg/mL^{4,27}.

2.1.1 Fisiopatologia

Em lugar de uma única entidade fisiopatológica distinta, a ICFEN é uma síndrome clínica que sobrepõe grande gama de problemas cardiovasculares heterogêneos com fisiopatologia variável, incluindo: hipertensão arterial pulmonar, IC direita, pericardiopatias, valvulopatias, miocardiopatia restritiva ou hipertrófica, cardiopatias infiltrativas e isquêmicas, diabetes e insuficiência renal. Quando nenhuma dessas condições está presente, o início dos sintomas da ICFEN relaciona-se às anormalidades

progressivas da função diastólica que reflete os efeitos ao longo do tempo da idade e da HAS sobre o miocárdio⁴.

Causas de ICD, assim definida, estão listadas no Quadro 1¹⁵.

Quadro 1 - Causas de IC com disfunção diastólica

Miocárdicas
Relaxamento prejudicado
Isquemia epicárdica ou microvascular
Hipertrofia do miócito
Cardiomiopatias
Idade
Hipotireoidismo
Endocárdicas
Fibroelastose
Estenose mitral ou tricúspide
Epicárdica e pericárdica
Pericardite constrictiva
Tamponamento cardíaco
Microcirculação coronariana
Compressão capilar
Ingurgitamento venoso
Outras
Sobrecarga de volume no ventrículo contralateral
Compressão extrínseca por tumor

Fonte: Angeja & Grossman¹⁵

Recentemente, Paulus & Tschöpe²⁸ resumiram a fisiopatologia da ICFEN na seguinte sequência de eventos: 1 – Coexistência de alta prevalência de comorbidades: sobrepeso/obesidade, diabetes, hipertensão arterial sistêmica sódio sensível, doença pulmonar obstrutiva, todas induzindo a um estado pró-inflamatório e estresse oxidativo sistêmico; 2 – Esse estado pró-inflamatório causaria inflamação do endotélio da microcirculação coronariana com maior produção de radicais livres (ROS - *Reactive Oxygen Species*); 3 – A inflamação do endotélio coronariano e consequente elevação dos ROS reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico (ON) e da atividade da guanosina monofosfato cíclica (cGMP - *cyclic Guanosine Monophosphate*) e da quinase proteica G (PKG - *Protein Kinase G*) nos cardiomiócitos adjacentes; 4 – Uma atividade reduzida da PKG favorece o desenvolvimento de hipertrofia, levando à remodelagem do VE

com hipertrofia concêntrica e elevação da tensão miocárdica devido à hipofosfolização da titina do citoesqueleto; 5 – Tanto a rigidez dos cardiomiócitos quanto o aumento do colágeno intersticial, com fibrose intersticial, contribuiriam para a alta rigidez diastólica do VE e desenvolvimento da ICFEN.

O que Paulus & Tschöpe²⁸ chamam de novo paradigma para a ICFEN desvia a ênfase da sobrecarga da pós-carga para a inflamação da microcirculação coronariana. Esse desvio tem reforço pela lei de Laplace favorável à hipertrofia concêntrica e todas as câmaras cardíacas mostrando remodelagem e disfunção. O remodelamento do miocárdio na ICFEN difere do que ocorre na ICFER; nesta o remodelamento se daria pela perda dos cardiomiócitos como resultado de isquemia, infecção e toxicidade. Esse novo paradigma propõe que as comorbidades, marcadores inflamatórios ou respostas vasculares de hiperemia sejam incluídos nos algoritmos diagnósticos. Traz também importantes implicações terapêuticas, com o objetivo de restaurar a atividade da PKG e do ON miocárdico, com doadores de ON, inibidores da fosfodiesterase-5 e estatinas.

Diversos mecanismos centrais e periféricos são propostos para a evolução e manifestações clínicas da ICFEN: alterada performance diastólica¹⁸, disfunção sistólica⁸, alterado acoplamento ventrículo-vascular⁶⁶ associado a uma reserva vasodilatadora reduzida⁶⁷, incompetência cronotrópica com menor reserva cronotrópica⁶⁷, maior reatividade vascular pulmonar, redução das dimensões das câmaras do VE^{7,67}, redução do relaxamento ativo durante a diástole²³, redução da complacência das câmaras ventriculares e aumentos dos níveis dos produtos finais glicolizados²⁷.

Como apresentado, fatores periféricos também contribuem para a síndrome de ICFEN, com o enrijecimento vascular interferindo na sua fisiopatologia⁶⁶. Assim, a ICFEN seria caracterizada por aumento da rigidez arterial (sobrecarga arterial) e maior rigidez ventricular sistólica. Os dados claramente dão suporte ao conceito de que um VE pequeno e não complacente e um sistema arterial rígido seriam alguns dos mecanismos subjacentes aos sintomas dos pacientes portadores de ICFEN⁶⁶.

Angeja & Grossman¹⁵ fez vasta revisão sobre os diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da ICFEN. São eles: relaxamento prejudicado,

aumento da rigidez passiva em parte por fibrose difusa, desordens do endocárdio e pericárdio, fluxo microvascular e turgor miocárdio alterados devido à compressão extravascular causada pelas altas pressões diastólicas do VE principalmente sobre os capilares e pequenos vasos coronarianos de resistência, perturbando sua autorregulação e sua capacidade de vasodilatação, regulação neuro-hormonal para cima agravando a HAS e prejudicando o relaxamento miocárdio.

Apesar de critérios diagnósticos mais bem definidos, a distinção entre ICFER e ICFEN continua um desafio, a tal ponto de se questionar se seriam uma síndrome única ou síndromes distintas¹⁹.

Como síndrome única²⁷, a IC seria definida por um progressivo declínio no desempenho sistólico, podendo ser mais bem avaliado através da análise de velocidades ou medidas envolvendo o encurtamento do eixo longitudinal através do EDT, comparado à medida isolada da FE¹³. Para os autores que defendem esse ponto de vista a disfunção diastólica do VE apresentaria origem igual em todos os pacientes com IC, e consistiria primariamente em maior depósito intersticial de colágeno e modificação da matriz celular proteica²⁷.

Ainda como síndrome única, a principal diferença entre esses dois espectros estaria no grau de dilatação e alterações na forma ou remodelagem ventricular. Haveria uma evolução ou progressão da ICFEN para ICFER com o início do remodelamento ventricular. Os volumes do VE na ICFEN ao ECO de fato já estão alterados se comparados a indivíduos saudáveis da mesma idade, sexo e área corporal, sugerindo que nos estágios precoces esse remodelamento já ocorra na ICFEN^{4,19,27}.

Diversos argumentos estruturais, funcionais e moleculares dão suporte à teoria de que a clínica da IC se apresenta não somente como síndrome isolada, mas como síndromes distintas: uma com FE deprimida e outra com FE preservada e mecanismos específicos se responsabilizam pela disfunção diastólica²⁷ (Quadro 2).

Quadro 2 - Lista de argumentos a favor de uma síndrome única ou duas síndromes distintas

Síndrome Única	Síndromes Distintas
ICFEN precede ICFER	Remodelamento concêntrico e excêntrico
Distribuição unimodal da FE nos <i>trials</i> de IC	Presença do remodelamento concêntrico e excêntrico na IC
Declínio contínuo da velocidade de encurtamento do longo eixo do VE da ICFEN para ICFER	Ultraestrutura distinta com hipertrofia do miócito na ICFEN e menor densidade na ICFER
Progressão para o remodelamento excêntrico nos pacientes portadores de HAS	Maior tensão <i>in vitro</i> do miócito da ICFEN
Progressão para o remodelamento excêntrico nos pacientes portadores de CMH	Isoformas distintas de titinas
	Distintas expressões de metaloproteinases e seus inibidores tissulares
	Melhora do prognóstico com a atual terapia na ICFER e não na ICFEN

Legenda: ICFEN=insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; ICFER= insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IC=insuficiência cardíaca; FE=fração de ejeção; HAS=hipertensão arterial sistêmica; CMH=cardiomiopatia hipertrófica

Fonte: Paulus et al.²⁷

Apesar de ser completamente artificial separar as duas fases do ciclo cardíaco (sístole e diástole)²⁷, citam esses argumentos que justificariam a existência de duas síndromes distintas: ICFEN e ICFER. Esses estudos estão baseados em medidas globais, derivadas da curva volume/pressão do VE, que não consideram as alterações regionais da função do eixo longitudinal, as quais são compensadas por um aumento da contratilidade do eixo radial do VE. A curva de pressão/volume pode então permanecer normal apesar de mudanças significativas na arquitetura e forma do ventrículo^{4,13,22}.

2.1.2 Cateterismo e a curva pressão/volume

O diagnóstico padrão-ouro para ICFEN é feito pelo CAT com medidas diretas dos volumes e pressões ventriculares, que se apresentam com elevações normais. As pressões nas câmaras cardíacas proximais aos ventrículos afetados também estão elevadas, ou seja, há aumento das pressões de AE e da PCCP em pacientes

com disfunção diastólica do VE^{13,18}. Para demonstrar que o paciente com ICFEN apresenta anormalidades das propriedades passivas da diástole basta verificar se a relação da curva pressão/volume (curva PV) está desviada para cima¹³.

Pela curva PV é possível mostrar não somente que a pressão diastólica de VE está elevada, mas também que tal elevação é observada em ventrículos com menor capacitância e menor volume de enchimento para qualquer pressão de enchimento dada. Tal anormalidade é considerada fundamental nos pacientes com ICFEN¹⁸.

A caracterização de um desvio para cima da curva PV é crítica, pois na sua ausência a pressão diastólica final de VE pode estar elevada simplesmente devido a uma sobrecarga de volume, sem qualquer mudança significativa das propriedades diastólicas^{13,18}.

Observa-se que há outras doenças que apresentam um desvio para cima da curva PV: doença aterosclerótica coronariana (DAC) com isquemia; doenças do pericárdio ou do VD, que causem constrição pericárdica e interferência ventricular; formas específicas de cardiomiopatias restritivas e hipertróficas que se caracterizam por grande redução do tamanho da cavidade do VE. No entanto nenhuma dessas condições fisiopatológicas está presente nos pacientes com ICFEN¹³.

Os estudos de Kawaguchi et al.⁶⁶ não consideram a premissa de que um aumento na rigidez diastólica impede o coração de aumentar a sobrecarga de volume durante o exercício. Usando medidas invasivas, os autores mostraram que pacientes com ICFEN eram capazes de aumentar a sobrecarga de volume com pouco ou nenhum efeito na curva PV, apesar de substancial prolongamento do componente ativo da diástole, estando este dentro da faixa normal, achado que contrasta com os resultados de Zile et al.²⁶.

Segundo Zile et al.²⁶, as pressões de enchimento do VE podem estar elevadas nesses pacientes não devido a pequenos volumes de VE, mas porque os volumes de VE estão aumentados, com os pacientes permanecendo numa curva PV inalterada ou mesmo desviada para cima. No entanto, não se pode afirmar que o padrão de enchimento ventricular está normal nesses pacientes. A rapidez dos fluxos ventriculares

e índices de relaxamento ventricular podem estar alentecidos e a rigidez miocárdica estar elevada²⁶.

Kawaguchi et al.⁶⁶ sugerem que a elevação das pressões de enchimento na ICFEN pode resultar de uma combinação da rigidez vascular e ventricular⁶⁶. Entretanto, a hipótese da disfunção diastólica é largamente aceita nos meios acadêmicos, e tem servido de base tanto para pesquisas de ensaios clínicos para tratamento quanto para pesquisas básicas nos últimos 30 anos¹⁸. Outros autores afirmam que a ICFEN seria resultado da disfunção sistólica da bomba muscular ventricular, na presença de um desempenho preservado da bomba hemodinâmica; isto é, quando se avalia isoladamente a FE do ventrículo esquerdo, pode não se identificar anormalidades presentes na contratilidade miocárdica^{4,13,21}.

2.1.3 Disfunção diastólica e sistólica na ICFEN

A distinção entre ICFEN e ICFER é inicialmente baseada na medida da FE feita pelo ECO. Tal processo induz à ideia de que pacientes com ICFEN têm apenas alterações na função diastólica, com função sistólica preservada¹⁹, mas evidências sugerem que a reserva sistólica cardíaca pode estar também reduzida na ICFEN^{8,19}.

Estudos mostram que os pacientes com ICFEN apresentam anormalidades complexas da função sistólica e diastólica do VE, em especial na análise do processo de torção e distorção da câmara ventricular⁸. Novas técnicas de avaliação da função cardíaca que utilizam a medida da velocidade do eixo longitudinal pelo EDT têm mostrado mais sensibilidade para avaliação da função sistólica do que a FE⁸.

Zile et al.²⁶ mostraram que os pacientes portadores de ICFEN apresentavam tamanho normal das câmaras ventriculares, aumento da massa miocárdica e uma elevada relação massa/volume. Tais remodelamentos estruturais crônicos seriam inicialmente acompanhados de uma performance sistólica do VE preservada, função e contratilidade também normais, mas com alta prevalência de índices anormais ao

ECO e ao EDT da função diastólica²⁶. Assim, a relação E/E' distinguiria os pacientes com ICFEN, como um indicador não invasivo que se correlaciona com as medidas invasivas da função diastólica²⁶. Entretanto a relação E/E' pode ser normal quando a disfunção diastólica ainda não causou elevação da pressão do AE².

A visão ortodoxa de que a função sistólica seria inteiramente normal nos pacientes com ICFEN tem sido desafiada em estudos utilizando técnicas ecocardiográficas^{8,13}.

Novas técnicas ao ECO são capazes de melhor avaliação da função sistólica e diastólica, incluindo medidas das deformações miocárdicas ou *strain*, em forma tridimensional, torção e distorção ventricular, mobilidade anular (função longitudinal) e a sucção ventricular, que é um mecanismo vital do enchimento diastólico precoce²⁵.

Trabalhos mais recentes, como os de Tan et al.⁸, demonstram que a ICFEN tem uma combinação de anormalidades — sistólica e diastólica da função ventricular — que são desmascaradas perante um esforço e que incluem alterações tais como: menor *strain* sistólico ventricular, rotação, sucção do VE, função anular longitudinal e retardo na distorção. Para os autores não é uma condição isolada de disfunção diastólica ou um problema isolado de endurecimento ou rigidez ventricular. Uma variedade de fatores incluindo envelhecimento, HAS, HVE, fibrose e diabetes podem incluir mudanças no tecido miocárdico que afetarão a arquitetura do coração e sua função global⁸.

A função diastólica normal permite que o coração tenha um enchimento adequado tanto em repouso quanto no esforço, sem ocorrer aumento das pressões diastólicas. Porém alterações no relaxamento cardíaco, presença de hipertrofia miocárdica e remodelamento são defeitos-chave que alteram a rigidez do ventrículo e as pressões de enchimento, levando à intolerância ao exercício. Essa consequência seria o primeiro sintoma de ICFEN, e também o primeiro determinante de redução da qualidade de vida²³. O relaxamento alterado é uma alteração funcional do coração e um dos três critérios obrigatórios no diagnóstico da ICFEN e não pode ser confundido ou usado como sinônimo de ICFEN²³.

Até os dias atuais, apesar do melhor entendimento da fisiopatologia da ICFEN^{8,26,27}, pouco progresso ocorreu em relação ao desenvolvimento de tratamentos específicos⁶⁸.

Assim, torna-se necessário maior detalhamento e caracterização das causas dos seus sinais e sintomas, tanto em repouso quanto ao esforço.

2.1.4 ICFEN e exercício

Foi realizada revisão sistemática sobre os principais trabalhos focando a ICFEN perante o exercício e sua repercussão no TECP, publicada na Revista Brasileira de Cardiologia (Apêndice). No Quadro 1 dessa revisão, encontram-se os principais mecanismos envolvidos na intolerância ao esforço na ICFEN e, no Quadro 2, os principais achados do TECP na ICFEN (Apêndice).

Zile et al.² resumem a resposta do VE ao esforço, em portadores de ICFEN e a relacionam com os indivíduos normais: o coração normal, perante um exercício dinâmico, caracteriza-se por recrutar sua reserva sistólica e diastólica, esta em relação ao relaxamento e enchimento do VE. Normalmente se encontra um aumento de 15 % do volume diastólico final (VDF) do VE, um decréscimo de 10 % do volume sistólico final (VSF), um aumento de 15-20 % do volume sistólico (VS), com elevação do débito cardíaco (DC) em cerca de três a quatro vezes do valor de repouso, em especial à custa da elevação da FC, sem mudanças significantes das pressões diastólicas médias ou finais. A redução do VSF de VE resulta de uma elevação da contratilidade desencadeada pela ativação simpática, com maior inotropismo, recrutando o VS Residual (VSR). Este aumento de 15 % do VDF do VE sem alterações significantes nas pressões diastólicas médias e finais resulta de uma elevação da taxa de declínio da queda das pressões ventriculares, com maior sucção diastólica precoce e maior enchimento diastólico. Mecanismos adicionais que permitem esse desvio para a direita da curva PV durante o esforço também incluem o maior tônus adrenérgico e maior biodisponibilidade do ON. As elevações dos VDF de VE, mesmo em pequenas faixas, levam ao recrutamento do mecanismo de Frank-Starling. Assim, no indivíduo normal, a elevação tanto das propriedades sistólicas quanto diastólicas se combinam para elevar o VS sem aumentos significantes das pressões diastólicas.

Os portadores de ICFEN caracterizam-se, na maioria dos estudos, por uma restrição na elevação do DC, devido a uma inabilidade de recrutar o mecanismo de Frank-Starling, sem alterações no VDF e do VS, com consequente elevação das pressões de enchimento do VE e retrogradamente dos capilares pulmonares não volume dependente. A discordância dos estudos em relação ao comportamento do VDF, mecanismo de Frank-Starling e do VS, parece estar relacionada a diferentes gravidades das populações avaliadas, tipo de exercício utilizado, metodologia de avaliação das cavidades, posição corporal e condições hemodinâmicas basais de cada amostra. A elevação da FC, diminuindo o tempo de enchimento diastólico, num coração rígido, com a sucção e recolhimento diastólico prejudicado, acaba por elevar as pressões de enchimento das cavidades esquerdas e dos capilares pulmonares. O DC se eleva mais à custa do aumento da FC pelo maior cronotropismo simpático.

Os portadores de ICFER apresentam menor elevação da FC, aumento do VDF e VSF, com redução do VS, não recrutam o VSR devido ao baixo inotropismo. Vê-se discreto aumento do DC à custa da elevação da FC, recrutamento do mecanismo de Frank-Starling volume dependente, com aumento das pressões das cavidades esquerdas e dos capilares pulmonares².

2.2 Teste de Caminhada de 6 minutos (T6m)

Testes de esforço em ciclo e esteira têm sido utilizados ao longo dos últimos 40 anos como meio diagnóstico, prognóstico e para estabelecer o efeito de terapias e intervenções na IC. Testes máximos de curta duração podem ser utilizados para definir a reserva cardiorrespiratória, enquanto protocolos de menor intensidade para avaliar a *endurance* submáxima. Entretanto, enquanto alguns pacientes não aceitam realizar um teste máximo ou não o conseguem executá-lo de maneira adequada, a maioria dos pacientes ambulatoriais pode realizar um teste autorritmado de caminhada como o T6m⁴⁰.

Os testes funcionais de caminhada são testes que avaliam indiretamente o *status* funcional ou a capacidade funcional do indivíduo ao se submeter às demandas metabólicas das AVD. São consideradas medidas objetivas que fornecem meios de monitorar a evolução clínica de diversas doenças e a resposta a intervenções terapêuticas^{30,33}.

O T6m é simples, de fácil administração, pouco dispendioso, bem tolerado, seguro, e fornece importantes informações prognósticas^{30,32,69}. Como o paciente determina seu ritmo, e o andar é uma atividade familiar a todos, o teste é uma atividade representativa do dia a dia dos pacientes.

É mais reprodutível que os questionários de capacidade funcional e tem sido capaz de detectar pequenas mudanças de significado clínico na capacidade funcional dos pacientes^{30,33}. Tem sido utilizado como instrumento de avaliação na evolução de diferentes intervenções, incluindo pesquisas de ensaios clínicos e de reabilitação cardiopulmonar^{30,32,40,43}. No entanto, sua habilidade em distinguir intervenções efetivas ou não na IC ainda não está bem determinada⁷⁰ e, menos ainda, numa possível distinção entre ICFER e ICFEN.

O Quadro 3 apresenta as principais indicações para o T6m, sendo a mais importante a avaliação evolutiva pré e pós-intervenções terapêuticas.

Contraindicações absolutas e relativas para o T6m são as mesmas indicadas para um teste de esforço máximo (ex: angina instável, infarto agudo do miocárdio, FC de repouso >120 bpm, PA sistólica/diastólica >180/100 mmHg, etc.)³⁰.

Existe controvérsia se o teste de caminhada pode ser realizado em esteira, mas a sua realização no corredor é de mais fácil aplicação⁴⁴. De qualquer modo o uso de esteiras para realizar o T6m não é recomendado pela ATS³⁰, pois os pacientes não são capazes de ditar seu ritmo na esteira, embora sejam encontrados na literatura nacional estudos que assim procederam⁶².

Quadro 3 - Indicações para o teste de caminhada de 6 minutos

Pré e pós-intervenções terapêuticas
Transplante pulmão – coração
Ressecção pulmonar
Reabilitação cardíaca ou pulmonar
Intervenções com fármacos
Hipertensão arterial pulmonar
Insuficiência cardíaca
Avaliação da capacidade funcional
Insuficiência cardíaca
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Fibrose cística
Doença arterial periférica
Idosos
Prever hospitalização e morte
Insuficiência cardíaca
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Hipertensão arterial pulmonar

Fonte: American Thoracic Society (ATS)³⁰

Em síntese, o T6m avalia de modo indireto a resposta global e integrada de todos os sistemas envolvidos durante o exercício, incluindo o sistema cardiovascular, respiratório, circulação periférica, sangue, unidades neuromusculares e metabolismo muscular; ele não fornece informações específicas de cada um desses órgãos ou sistemas envolvidos no esforço, ou o mecanismo de limitação conforme é possível num TECP, entretanto o T6m estabelece um bom parâmetro para a capacidade funcional submáxima⁴⁴. A distância percorrida no T6m se correlaciona tanto com a capacidade máxima de esforço quanto com as avaliações subjetivas por questionários da capacidade funcional³². Uma grande vantagem do T6m é poder avaliar em condições assemelhadas às AVD a capacidade pulmonar e cardiovascular durante o esforço^{37,61,63}, com os estudos mostrando boa correlação entre VO_2 pico do TECP e a distância percorrida⁷¹.

No Brasil, Carvalho et al.⁴⁵ e a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica em sua atualização⁶ reafirmam que a distância percorrida durante o T6m é preditor independente de mortalidade e reinternações em pacientes com IC, concordando com os estudos de Bittner et al.³² e Cahalin et al.⁷². Além disso, as mudanças nas distâncias

percorridas mostram que são índice sensível na avaliação de respostas a intervenções terapêuticas na IC³⁰.

Uma vez o diagnóstico feito, o T6m representa excelente ferramenta para monitorizar a evolução funcional do paciente cardiopulmonar. Pode-se estabelecer a extensão do acometimento funcional ao se comparar com valores de referência. Sua distância pode ser indicador de melhoras com intervenções, com variações >50 metros significando variações clinicamente significantes independente do diagnóstico ou tipo de doença. Mudanças na terapia podem resultar em melhora no prognóstico naqueles que melhoram seu T6m nesse limiar de distância^{30,73}.

O T6m apresenta algumas limitações: a) para seu uso clínico há poucas referências de normatização para diferentes idades, sexo e condições clínicas⁴¹; b) embora a reprodutibilidade do teste seja considerada alta^{44,70}, uma sessão de aprendizado é recomendável, como são também os testes máximos de laboratório; ambos são influenciados por fatores motivacionais na sua performance^{44,70}. Com apropriada padronização, o T6m é altamente reproduzível e as decisões devem ser tomadas com repetições do teste^{30,45,47}.

Diversos estudos indicam que a distância caminhada tende a aumentar com a repetição do teste, ou seja, há um efeito de aprendizagem e de familiarização^{40,47}. A magnitude do efeito de aprendizagem é muito variável de estudo para estudo, ocorrendo numa faixa de 4,5 % até 33,0 %^{40,44,70}. A distância caminhada tende a atingir um platô após a terceira repetição, por isso um a dois testes de prática devem ser realizados antes de se determinar o real resultado⁴⁰.

A Diretriz da ATS³⁰ cita um aumento de até 17 % na distância caminhada do primeiro para o segundo teste após adaptação ao método. Os dados de Roul et al.⁴¹ sugerem que na IC, embora o T6m possa prever evolução, isto só ocorre quando a variação da distância percorrida é maior que 26 %. Caso contrário haverá falha em demonstrar o T6m como um forte fator prognóstico independente.

Cahalin et al.⁷² testaram a reprodutibilidade do T6m em 20 pacientes, e encontraram um valor do coeficiente de correlação intraclasse estimado de 0,96.

Vários autores mostram uma resposta tipo efeito-placebo e um evidente efeito de aprendizagem com uma experiência prévia do teste^{47,59,70,74}. Como consenso, a maioria dos trabalhos encontrados na literatura tem utilizado a aplicação de mais de um teste para determinar a distância percorrida^{30,43,46,75}. Assim, se for exequível pelas condições clínicas, uma sessão de aprendizado é aconselhável. Caso o teste seja realizado no mesmo dia, deve-se esperar pelo menos uma hora para o segundo teste, e considerar o melhor resultado como teste-base. O resultado de um segundo teste, um dia após, em geral é só discretamente maior, sendo a média relatada de 0-17 %⁴³.

Outros fatores influenciam os resultados do T6m: idade, equilíbrio, redução da força e alterações articulares, todos estes também influenciados pela idade⁷⁰ (Quadro 4).

Quadro 4 - Fontes de variabilidade para o teste de caminhada de 6 minutos

Fatores que reduzem a distância caminhada
Passada pequena
Idade
Obesidade
Sexo feminino
Déficit cognitivo
Corredor pequeno (muitas voltas)
Doenças pulmonares (DPOC, asma, fibrose, etc.)
Doenças cardiovasculares (angina, IC, AVE, DAP)
Doenças musculoesqueléticas
Fatores que elevam a distância caminhada
Altura elevada – passada grande
Sexo masculino
Grande motivação
Experiência prévia
Medicação
Suplementação de oxigênio em pneumopatas

Legenda: DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica; IC=insuficiência cardíaca; AVE=acidente vascular encefálico; DAP=doença arterial periférica

Fonte: ATS³⁰

As possíveis fontes de variabilidade causadas pelo próprio procedimento devem ser controladas. Isto é feito seguindo os procedimentos descritos nas diretrizes e utilizando um programa que garanta a qualidade³⁰.

Na revisão sistemática realizada por Solway et al.⁴⁴ em relação à confiabilidade e reprodutibilidade, os autores encontraram três áreas de concentração: o efeito do encorajamento durante o teste na ICFER, testes seriados e hora do teste. Guyatt et al.⁷⁶ reportaram que a hora do dia na qual se realizava o teste não afetava a distância percorrida, mas diferentes encorajamentos levavam a diversos resultados. Investigando a repetição dos testes, os estudos mostraram que geralmente os testes têm resultados similares, com a distância total caminhada podendo variar entre os dois testes iniciais, mas depois se estabilizando para um terceiro⁷⁶.

Para a interpretação do T6m quanto a mudanças significativas antes e depois de alguma intervenção ou em populações diferentes, a questão é verificar se o paciente experimentou melhora clínica ou se diferem de modo significativo.

Interpretar as mudanças da distância percorrida no T6m requer conhecimento do limiar no qual ela será percebida pelo paciente. A melhora da distância caminhada devido a mudanças significativas está associada a pequenas mudanças de até 20 metros para idosos, todavia, em geral, 50 metros é que significam mudanças substanciais⁴⁴.

Não está bem definido se é melhor considerar a mudança na distância percorrida em valores absolutos ou em percentual. A ATS³⁰ recomenda considerar a distância absoluta. Preconiza elevações maiores que 70 metros para um intervalo de confiança de 95 % em pacientes com DPOC para melhoras significativas³⁰.

A capacidade do T6m em mostrar maiores diferenças parece ocorrer nos pacientes mais graves; isto se explica pelo fato de eles estarem se exercitando mais próximos ao pico de consumo de oxigênio, sugerindo que o T6m possa ser considerado um teste máximo para esses pacientes^{45,59,61,63,70}. Seus resultados são concordantes com as mudanças dos sintomas, podendo ser utilizados como evidência de melhora.

Pelo fato de os T6m, por vezes, serem testes quase máximos, também podem representar risco. Estudos mostram que o T6m pode desencadear arritmias. Ao se analisar o potencial arritmogênico do TECP e do T6m, ambos apresentam alta taxa (TECP 84,4 % vs. T6m 86,4 %), podendo comprometer a segurança do T6m, pois o paciente não se encontra monitorizado^{33,69}. No entanto, o estudo SOLVD³² e outros não

relatam complicações^{30,32,33,44}. Grande quantidade de testes tem sido executada sem monitorização, mesmo em portadores de IC ou miocardiopatia, sem relatos de eventos adversos³⁰. De qualquer modo, mesmo a supervisão médica não sendo necessária, na população de IC, ele deve ser aplicado por pessoas com experiência em *Basic Life Support* (BLS) e em meio acessível a suporte médico³⁰.

O T6m identifica alterações funcionais, mas fornece pouca informação acerca dos mecanismos da intolerância ao esforço, e assim não auxilia no diagnóstico. O T6m não determina o VO_2 pico, a causa da dispneia ao esforço, ou avalia a causa ou os mecanismos da limitação ao esforço⁴⁴. Ele tem valor para estimar prognóstico e pode-se compará-lo com outros meios bem estabelecidos para prever prognóstico na IC classe II ou III da NYHA³³. Segundo Roul et al.⁴¹, o T6m possui relação com a evolução dos portadores de IC, demonstrando o potencial desse teste como exame de seleção nessa população.

Uma variável de grande importância na avaliação prognóstica do T6m é a máxima distância percorrida. Diversos estudos indicam o valor ≤ 300 metros como o de pior prognóstico^{44,72,77}. Na IC grave, uma distância < 210 metros foi associada à alta mortalidade em seis meses de 50 % vs. de 20 % para aqueles pacientes que percorreram distâncias maiores⁷⁷. Revisões mostram que a mortalidade é três vezes maior nos pacientes que caminharam menos de 350 metros em relação àqueles que andaram mais de 450 metros⁷⁷.

Apesar de a maioria dos estudos concordar com esses dados, esse valor prognóstico ainda permanece controverso. Guazzi et al.⁷¹, estudando 253 pacientes, confirmaram ser o T6m uma ferramenta confiável e simples para quantificação da intolerância ao esforço, porém consideram que mais evidências sejam necessárias para recomendar sua utilização como marcador prognóstico alternativo isolado.

O estudo SOLVD³² foi o primeiro a demonstrar uma forte correlação entre T6m e morte nos pacientes de IC classe II e III. Já Opasich et al.⁴⁶, estudando 315 pacientes portadores de IC moderada a grave, não encontraram informações prognósticas do T6m que pudesse complementar ou substituir o VO_2 pico. Cahalin et al.⁷², em pacientes

referenciados para transplante, encontraram a distância <300 metros predizendo maior probabilidade de hospitalização e morte em seis meses, mas falhou em prever sobrevida total ou livre de eventos num seguimento de 62 meses. No estudo de Rostagno et al.⁷⁷ com 214 pacientes com IC de leve a moderada, também se encontra uma taxa de mortalidade significativamente maior para aqueles com distância menor de 300 metros. Os autores concluíram que a distância menor que 300 metros seria uma medida útil e simples de marcador prognóstico de subsequente morte cardíaca na IC leve a moderada.

Na revisão de Solway et al.⁴⁴ os autores encontraram a distância caminhada (<300 metros) com poder de identificar aqueles com maior probabilidade de morte ou hospitalização em três meses a um ano, concordando com estudos anteriores^{32,72}. Mais recentemente, Arslan et al.³³ também encontraram maior mortalidade naqueles com distância percorrida <300 metros do que o outro grupo (79,0 % vs. 7,0 %); e também nos grupos isquêmicos 41,0 % vs. 23,0 % das miocardiopatias, sendo maior também naqueles com FE<30 %.

Rostagno et al.⁷⁷ demonstraram que a sobrevida e a taxa de eventos livres eram significativamente menores (62,0 %) naqueles que caminhavam <300 metros, em relação aos intermediários (300-450 metros) ou alta performance (>450 metros).

No Brasil, Rubim et al.⁶⁹ concluíram que um ótimo ponto de corte em termos de distância caminhada seria 520 metros, num grupo de 179 IC leve a moderada, estando a maioria dos pacientes em classe II da NYHA, o que justificaria essa maior metragem.

Rostagno⁷⁸, ao discutir o T6m como marcador prognóstico independente na IC, conclui que: distância percorrida <350 metros, etiologia isquêmica, BNP elevado e fibrilação atrial seriam índices que de forma independente se relacionam a pior prognóstico. Uma estratificação da distância do T6m em <350 metros, 350-450 metros e >450 metros) foi significativamente associada à classificação do VO₂ pico (menor ou maior que 14 mL.kg⁻¹.min⁻¹)⁷⁸.

Apesar do desenvolvimento de diversos marcadores indicadores de prognóstico na IC, a distância percorrida no T6m ainda permanece de baixo custo e de fácil realização.

O estudo mais recente que avalia o valor prognóstico do T6m foi o de Forman et al.⁷⁹. Os autores publicaram os resultados de 2054 participantes do HF-ACTION (*Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*) no qual comparam os resultados do T6m com os índices do TECP, em especial o VO_2 pico e o VE/VCO_2 slope como preditores de morte por qualquer causa e hospitalizações na população de ICFER, encontrando poder similar de predição entre os dois testes, apesar de inferiores aos modelos que incluem dados demográficos e variáveis clínicas.

2.2.1 Correlação do T6m com o VO_2

De um modo geral, encontra-se na literatura uma boa correlação entre a distância do T6m e o VO_2 pico, média de 0,73, tanto no DPOC grave quanto na IC^{39,72,80}.

McGavin et al.³⁸, estudando pneumopatas, encontraram fraca correlação entre o teste de caminhada e o teste máximo em ciclo, fato que atribuíram à especificidade do ergômetro. Riley et al.⁵⁹ já encontraram uma correlação alta quando avaliados em esteira. A relação entre o T6m e o VO_2 pico no relato de Cahalin et al.⁷² apresentou-se moderada, mas significativa.

Essa correlação discrepante com os ergômetros enfatiza que o T6m, mesmo quando encorajado, mede mais o nível de capacidade para as AVD do que sua máxima capacidade⁸¹. Alguns autores afirmam que os pacientes mais graves têm suas AVD realizadas mais próximas do seu real máximo, assim o T6m também poderia ser considerado como um teste de primeira linha de seleção se sua distância for baixa, especialmente <300 metros⁶¹. Observa-se portanto que embora por muito tempo tenha sido considerado um teste submáximo em portadores de IC leve

a moderada⁷², estudos mais recentes demonstram que o T6m pode ser quase máximo para a maioria dos pacientes com IC grave^{61,63}.

Roul et al.⁴¹ além de encontrarem VO_2 pico significativamente maior nos pacientes livres de eventos, observaram uma relação distância vs. VO_2 maior ($r=0,65$) do que na totalidade do grupo ($r=0,21$). Na revisão de Solway et al.⁴⁴ os autores encontraram forte correlação entre o T6m e o teste ergométrico e o VO_2 pico. Tal correlação é citada por diferentes autores^{40,41,59}, com moderada associação para a classificação pela NYHA⁴⁰. Diversos estudos demonstraram que a distância percorrida no T6m pode discriminar entre as classes do NYHA^{40,41,59}. Olsson et al.⁷⁰, realizando revisão sistemática, analisaram 63 estudos com o T6m, demonstrando concordância positiva com o VO_2 pico em quatro de 14 estudos.

Carvalho et al.⁴⁵ publicaram estudo com o objetivo de avaliar a reprodutibilidade do T6m e comparar seus índices de avaliação da capacidade funcional com os obtidos do TECP na IC. O VO_2 pico estimado nos dois testes ($20,34 \pm 2,23 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$; $20,49 \pm 1,99 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, respectivamente) apresentou valor de correlação alto e significativo ($r=0,93$; $p<0,0001$)⁴⁵. A média do VO_2 pico obtida em cicloergômetro pela medida direta no TECP foi $14,12 \pm 4,11 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Quando essa média foi correlacionada com a média obtida através da medida indireta no T6m ($20,49 \pm 1,99 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) observou-se que, apesar de a fórmula utilizada para o cálculo do VO_2 no T6m superestimar o valor real da medida do VO_2 pico, houve uma correlação moderada entre elas⁴⁵. Usando a mesma fórmula os autores demonstraram que essas duas variáveis críticas, o T6m e o VO_2 pico no TECP, apresentaram correlação moderada nas IC classe funcional I - II ($r=0,70$; $p=0,002$)⁴⁵.

Os resultados relatados na literatura, contudo, não são homogêneos. Riley et al.⁵⁹ encontraram boa correlação entre os resultados do T6m e do TECP ($r=0,63$). Estudo de Lucas et al.⁷⁵, no qual avaliou o VO_2 pico ao TECP em pacientes com FE <35 %, um subgrupo de 213 pacientes com VO_2 pico entre

10-20 mL.kg⁻¹.min⁻¹, exibiu baixa correlação com a distância percorrida no T6m (r=0,28). Roul et al.⁴¹ também conduziram estudo em 121 pacientes com FE média de 29,6±13 %, e encontraram uma baixa correlação entre VO₂ pico no TECP sintoma limitado e no T6m (r=0,24).

O VO₂ pico e a distância caminhada no T6m têm demonstrado uma relação não linear e, em particular, uma grande variação tem sido observada para valores de VO₂ pico entre 10-20 mL.kg⁻¹.min⁻¹, com uma relação mais próxima na IC mais grave. Rostagno⁷⁸ justifica esse fato devido à natureza incremental do TECP possibilitar a exaustão muscular mais precoce nos pacientes mais graves que, por sua vez, podem realizar melhor o teste com carga de trabalho mais estável como o T6m.

Guazzi et al.⁷¹ avaliaram 253 pacientes com IC, ICFER (n=211) e ICFEN (n=42), realizando T6m e TECP e acompanhamento por quatro anos. O VO₂ pico médio foi 15 mL.kg⁻¹.min⁻¹, com o quociente respiratório (QR) =1,05 sugerindo TECP máximo. O VO₂ pico foi menor nos não sobreviventes, com maiores VP e VE/VCO₂ *slope*. T6m médio foi 250,7 metros sem diferença entre ICFER e ICFEN. Os autores encontraram correlação entre classe funcional de Weber e distância percorrida no T6m, assim como em relação à classificação da VE/VCO₂ *slope* e a presença ou não de VP.

O T6m apresenta uma relação inversa com a classificação funcional pela NYHA e uma fraca e também inversa correlação com os questionários de qualidade de vida^{32,47,73}.

A real possibilidade de a maioria dos pacientes com IC realizarem o teste próximo ao primeiro limiar é reforçada pela observação da sua correlação com o VO₂ do LA e do VE/VCO₂ *slope*. Apesar de os grupos de não sobreviventes apresentarem pior classe funcional de Weber e menor distância no T6m, não houve diferença entre a média da distância percorrida por eles no T6m e os grupos de sobreviventes, com igual comportamento para FE e a correlação entre distância percorrida e variáveis do TECP⁷¹.

2.2.2 T6m com analisadores de gases

Poucos são os estudos que utilizaram os analisadores de gases durante o T6m.

Riley et al.⁵⁹ avaliaram 16 portadores de IC: 14 masculinos e 2 femininos. Os autores mediram o VO_2 durante o T6m em corredor de 25 metros, também com analisador de gás portátil, sendo que cada paciente repetia três vezes o T6m. Encontraram diferença entre o T6m1 e o T6m2, mas não entre o T6m2 e o T6m3, reforçando a importância do efeito de aprendizagem. Encontraram valores médios de VO_2 em torno de $12,5 \pm 2,6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, com distâncias médias de $372 \pm 87,0$ metros, enquanto os valores na esteira eram de $16,3 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Os autores encontraram boa correlação entre a distância percorrida e o VO_2 do T6m e também com as classes funcionais. Os dados durante o T6m se assemelham aos encontrados por Faggiano et al.⁶¹

Foray et al.⁶⁰ avaliaram três grupos de pacientes: 14 portadores de suporte hemodinâmico em espera de transplante, 20 com IC leve a moderada e 14 dependentes de dobutamina, além de 6 indivíduos normais. Os pacientes realizaram T6m acoplado ao analisador de gases TEEM 100 e obtiveram valores médios de $11,2 \pm 2,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para os IC; $9,85 \pm 4,8 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para aqueles com dobutamina e $16,35 \pm 6,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para aqueles com suporte hemodinâmico. Os autores encontraram valores de VO_2 relativo de pico médios durante o T6m na IC em geral maior que 85 % do TECP e questionaram se o T6m seria realmente uma avaliação submáxima na IC.

Este achado pode ter relevância clínica porque o T6m é mais aceito pelos pacientes com IC, mesmos aqueles com IC grave, incapazes de se exercitarem ao máximo. A reprodutibilidade do VO_2 durante o T6m é boa⁵⁹ sugerindo um uso potencial para os analisadores portáteis na estratificação funcional dos pacientes com IC.

Faggiano et al.⁶¹ avaliaram o VO_2 durante o T6m num grupo de pacientes portadores de IC, utilizando um analisador de gás portátil. Estudaram 26 pacientes com média de idade de 56 anos, e compararam seus resultados com um TECP

em ciclo. Os autores encontraram que o VO_2 pico ao final do T6m foi menor do que o do TECP ($12,9 \pm 4,4 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vs. $15,0 \pm 4,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$; $p < 0,05$), e que correspondia a 86 % do VO_2 pico do TECP. Todavia, ao final do T6m, 7 (26,0 %) pacientes tiveram seu VO_2 igual ao pico do TECP. O limiar anaeróbio foi identificado em 23 (88,0 %) pacientes e em 19 (73,0 %) no T6m. O VO_2 ao LA foi similar nos dois testes ($12,2 \pm 3,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vs. $11,9 \pm 4,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Houve moderada correlação entre distância percorrida e VO_2 nos dois testes: T6m ($r=0,71$; $p < 0,05$) e TECP ($r=0,63$; $p < 0,05$). O VO_2 do T6m também mostrou boa correlação com o VO_2 pico do TECP ($r=0,86$; $p < 0,05$). Os autores concluíram que em pacientes com IC, o VO_2 pico no final do T6m estava em média 15 % abaixo do VO_2 pico do TECP. Embora o T6m seja considerado um teste submáximo, em 25,0 % dos pacientes o VO_2 foi igual ou maior do que o TECP, indicando esforço máximo. Essa observação foi confirmada pelo fato de que a maioria dos pacientes (73,0 % - 19 dos 26 pacientes) tinha realizado o T6m acima do LA e com $\text{QR} \geq 1,0^{61}$. Eles sugerem estudos adicionais com analisadores portáteis de gases, com ênfase em outras variáveis tais como VCO_2 , VE ou os equivalentes ventilatórios, pois poderiam adicionar parâmetros que separassem as diferentes gravidades da IC, ou mesmo adicionassem informações sobre intervenções terapêuticas. Para os autores, o VO_2 medido direto durante o T6m representa um percentual significativo do VO_2 pico do TECP (86,0 %) e, frequentemente, realiza-se o T6m acima do LA. Ressaltam que ainda resta esclarecer se o VO_2 medido durante um facilmente tolerável e realizável T6m poderá contribuir para quantificar a limitação funcional e prognóstica dos diferentes graus de gravidade da IC.

No Brasil, Guimarães et al.⁶² realizaram avaliação com o analisador de gás acoplado ao paciente enquanto este realizava o T6m em esteira. Cada paciente realizava um TECP em esteira, e dois T6m também em esteira associados ao analisador de gás. Um T6m tinha como objetivo manter uma percepção de esforço pela escala de Borg entre 11-13, na escala de 20; um outro era realizado com palavras de incentivo, sem se relacionar com a escala de Borg. Os dois T6m tinham a

velocidade da esteira controlada pelo paciente. Os autores demonstraram que o T6m com motivação desencadeava maior intensidade (maior FC, maior VO_2 e maior distância) do que aqueles realizados orientados em uma escala de Borg moderada (11-13). Os achados reforçaram os anteriormente citados^{75,76} quanto à influência do encorajamento no resultado do T6m. Os autores concluem que o T6m quando aplicado na sua forma original alcança níveis de percentagens de esforço relativamente altos quase semelhantes a um exercício máximo na população de IC estudada⁶².

Kervio et al.⁶³ avaliaram a cinética dos principais parâmetros obtidos pelo analisador de gás portátil em portadores de IC durante o T6m, comparando esses valores com os obtidos num TECP máximo. Utilizaram um grupo-controle constituído de indivíduos saudáveis e dois grupos de IC que classificou como: grupo de menor gravidade sem uso de ressincronizador (ICSR) e grupo de maior gravidade, portador de ressincronizador (ICCR). O grupo saudável foi o que obteve maiores valores de VO_2 pico, LA, distância percorrida, velocidade de caminhada e VO_2 pico no T6m. O VO_2 pico do T6m apresentou valores maiores do LA do TECP nos três grupos. A intensidade relativa do T6m foi relativamente menor no grupo saudável (77,4 % do VO_2 pico do TECP) para ficar cada vez maior conforme se analisava o grupo de maior gravidade de IC (87,5 % grupo de ICSR vs. 90,3 % grupo de ICCR).

Esses autores⁶³ observaram ainda que conforme piorava a classe de IC, as variáveis ergoespirométricas, tais como VO_2 , VCO_2 , VE, etc., ou demoravam a atingir um estado estável, grupo do ICSR, ou mesmo não atingiam esse estado estável, grupo da ICCR, em especial ocorrendo com as variáveis ventilatórias. Na realidade somente o VO_2 alcançava esse estado estável. Os autores concluíram que o T6m é um protocolo de carga constante, já que todos os grupos atingiram estado estável no VO_2 , sendo apenas este mais postergado nos grupos de IC. A intensidade do T6m era acima do LA do TECP, concordando com os estudos previamente citados⁵⁹⁻⁶¹ e, conforme mais grave era a classe de IC, a intensidade do T6m mais se aproximava da intensidade máxima do TECP e menor era a distância percorrida no T6m.

2.2.3 T6m na ICFEN

Não foram encontrados na literatura estudos especificamente avaliando o T6m em portadores de ICFEN, quer validando-o para essa população, quer avaliando distância percorrida e classe funcional, ou traçando prognóstico ou correlacionando-o com os TECP. Observa-se sua utilização em trabalhos como estimativa da capacidade funcional, considerando que as conclusões obtidas no grupo ICFER se estendam ao grupo ICFEN.

Citam-se alguns estudos de maior destaque nesta área: Farr et al.⁵³ realizaram estudo multicêntrico comparando os dados funcionais com T6m, mas tendo como foco principal o TECP entre portadores de IC com disfunção sistólica e 43 (46,0 % femininos) com disfunção diastólica; Maeder et al.⁷, para avaliar as bases hemodinâmicas da limitação ao esforço dos portadores de ICFEN, estudaram 14 pacientes (64,0 % femininos) portadores de ICFEN pelos critérios da SEC de 2007²⁷. Como avaliação objetiva da baixa capacidade funcional, utilizaram um TECP em esteira e um T6m. A avaliação hemodinâmica durante o esforço foi realizada em cicloergômetro; Edelmann et al.⁸², em estudo multicêntrico, com uma amostra de 64 pacientes (56,0 % femininos), avaliaram os efeitos de diferentes programas de reabilitação no grupo de ICFEN utilizando questionários e o T6m e o TECP em cicloergômetro, observando ganhos significativos na capacidade funcional; Westermann et al.²³ com importante estudo no qual avalia em estudo hemodinâmico o papel da rigidez do VE na ICFEN, na realidade portadores de IC com disfunção diastólica. Esses autores utilizam o T6m e um teste máximo em cicloergômetro para a avaliação funcional de uma população de 70 portadores de ICFEN (57,1 % femininos).

Observa-se que falta na literatura detalhar o T6m com estudos específicos na população portadora de ICFEN.

3 METODOLOGIA

3.1 Caracterização da pesquisa

Trata-se de estudo prospectivo analítico, com uma amostra não probabilística intencional por conveniência, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes. A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF), no período de março de 2010 a julho de 2013.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUAP, sob o nº 152A/2010 (Anexo A), e todos os participantes assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

3.2 População estudada

O estudo incluiu pacientes oriundos do ambulatório de IC e aqueles que se apresentavam para ingresso no Programa de Reabilitação Cardíaca do HUAP. Estes pacientes portadores de ICFEN eram participantes de mais três pesquisas do Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da UFF.

O n amostral foi fechado considerando-se o término do prazo de coleta de dados. Os critérios de inclusão foram os de Paulus et al.²⁷, que restringiram bastante a captação dos pacientes, já que não bastava somente ter disfunção diastólica. Ainda se considerou que o n amostral conseguido fosse compatível com a maioria dos estudos não multicêntricos de iguais objetivos, na ICFER ou ICFEN, ou mesmo que estudassem a disfunção diastólica ou a ICFEN ao esforço. Os n tiveram valores médios variando de 15 a 25 pacientes (Kitzman et al.²⁰ n=7 disfunção diastólica; Borlaug et al.⁶⁷ n=17 ICFEN; Westermann et al.²³ n=17 ICFEN; Maeder et al.⁷ n=14 ICFEN; Bhella et al.⁸³ n=11 ICFEN; Holland et al.⁸⁴ n=15 ICFEN; Guazzi et al.⁵⁴ n=32 ICFEN) e ainda mais os que utilizaram analisadores de gases portáteis na ICFER

(Riley et al.⁵⁹, Foray et al.⁶⁰, Faggiano et al.⁶¹ e Kervio et al.⁶³). Números maiores são encontrados na literatura somente em estudos populacionais ou multicêntricos, sendo que muitos analisando só a disfunção diastólica e não ICFEN pelos critérios de Paulus et al.²⁷

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: pacientes selecionados por apresentarem queixas de IC: dispneia e/ou fadiga e/ou edema; relato de hospitalização prévia por doença descompensada, mas estando no momento do teste em classe funcional II a III pela NYHA; idade >18 anos; duração da doença maior que seis meses; em medicação e doença estável (livre de congestão há mais de um mês).

Os pacientes foram estratificados em dois grupos: ICFER ou ICFEN, inicialmente pela fração de ejeção (FE), por Simpson, com os ECO sendo realizados por dois experientes ecocardiografistas. Constituíram o grupo ICFER somente aqueles com $FE \leq 35\%$. Para o grupo ICFEN, utilizaram-se os critérios da III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)^{5,6}, e o de Paulus et al.²⁷

Os critérios de exclusão adotados foram: isquemia ativa incapacitante; hipertensão ou hipotensão não controlada; estar em lista para transplante; bloqueio atrioventricular avançado; fibrilação atrial ou outra arritmia sem controle; síncope recente; infarto ou cirurgia de revascularização miocárdica há menos de seis meses; IC por lesão orovalvular; DPOC; cardiopatia congênita; amiloidose; miocardite ativa ou doença pericárdica; doenças ortopédicas prejudiciais à marcha; neuropatia periférica; doença arterial periférica incapacitante; sequela incapacitante de acidente vascular encefálico; pacientes em classe funcional IV ou que preenchessem outros critérios de contraindicação para realização de TE⁸⁵. Aqueles formalmente participantes de programas de reabilitação cardíaca supervisionada também foram excluídos, pelo viés dos efeitos do treinamento.

Inicialmente realizou-se a anamnese dos pacientes, incluindo: dados de identificação, resumo clínico, medicamentos em uso e suas respectivas doses e a classificação funcional pela NYHA. Também foram feitas as medidas

antropométricas: peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), perímetro abdominal, perímetro do quadril e calculada a relação cintura-quadril⁸⁶. Em seguida forneciam-se as orientações usuais para o teste de esforço⁸⁵ e ambientavam-se os pacientes com as salas de teste e ergômetros. Orientou-se também que os pacientes tomassem seus medicamentos nas doses e horários habituais nos dias dos testes.

3.3 Procedimentos de investigação

Os testes foram realizados no setor de Reabilitação Cardíaca e no setor de Medicina Nuclear do HUAP, compreendendo três momentos: T6m convencional, T6m acoplado a um analisador de gases portátil e um TECP máximo em esteira. Por questão de fluxo do hospital, e de forma aleatória, alguns pacientes realizaram primeiro os T6m e outros o TECP.

Os T6m foram realizados no corredor do setor de Reabilitação Cardíaca, com os 30 metros marcados por uma trena afixada no chão. O primeiro T6m tinha por objetivo um efeito de aprendizagem do método, conforme recomendado pela literatura³⁰. O segundo T6m foi realizado em menor prazo possível. Esse prazo oscilou em no mínimo três dias e no máximo três semanas, quando o paciente repetia o T6m, agora acoplado ao analisador de gases portátil. O intervalo entre o T6m e TECP foi também de no máximo três semanas.

Os T6m e os TECP foram coordenados pelo mesmo avaliador e todos os testes foram aplicados pela mesma equipe para evitar variabilidade na sua aplicação.

Utilizou-se o analisador metabólico *MedGraphics (MGC) VO2000* (Imbrasport, Porto Alegre, RS, Brasil), sistema *Ergo PC Elite 13* e esteira *Centurion 300 (MicroMed, Brasília, DF, Brasil)*. O analisador de gases foi pré-calibrado antes de cada teste pelo sistema de autocal em ambiente ventilado. A cada mês, realizava-se controle biológico da calibração com um mesmo voluntário andando em velocidade fixa na esteira; e a cada três a quatro meses, era calibrado pelo representante do equipamento (*CAEL*, Rio de Janeiro, RJ, Brasil) com gases pré-estabelecidos e

seringa de três litros. Durante o período de coleta de gases houve troca de duas células de O_2 e uma de CO_2 . Utilizado um pneumotacógrafo de fluxo médio, amostra dos gases a cada 10 segundos e máscara para adaptação paciente-aparelho.

Para as medidas antropométricas foram utilizadas: balança digital mod. 8873 *DOMUS* - EKS, fita métrica não distensível WCS e estadiômetro marca *Wiso*.

O Teste de Esforço Cardiopulmonar

TECP foi máximo em esteira, sintoma limitante, sendo que as mesmas avaliações pré e pós-teste foram repetidas. Cada paciente realizava dois minutos de coleta basal, um minuto de aquecimento a 1 km/h – 0° de inclinação, sendo a seguir iniciado o protocolo de rampa, com a progressão estimada de acordo com os dados da anamnese, e por vezes, os dados do T6m. O teste tinha por objetivo levar o paciente ao esforço máximo entre 8-12 minutos, média de 10 minutos. Para a análise e obtenção dos dados ergoespirométricos do TECP utilizou-se o programa *ErgoPCElite* para *Windows* 13W (*MicroMed*, Brasília, Brasil) com o registro simultâneo das variáveis hemodinâmicas e eletrocardiográficas. Para a medida da pressão arterial utilizou-se aparelho da marca *Wan Ross* (Brasil) de coluna de mercúrio, ajustado para ficar na altura da mirada do examinador e estetoscópio *Littman Classic II* (3M Health Care, St. Paul, USA).

A cada minuto, e quando necessário, fazia-se o registro da percepção de esforço (PE) pela escala de categoria de Borg de 0-10 (escala 10), das variáveis hemodinâmicas e eletrocardiográficas. A fase de recuperação era realizada com o paciente sentado em banco colocado sobre a superfície da esteira, por tempo não inferior a seis minutos, ou conforme o necessário para normalizar as possíveis alterações apresentadas durante o esforço.

Utilizaram-se critérios de análise de dois juízes para avaliação dos seguintes itens do laudo: obtenção do VE/VCO_2 *slope*, presença de VP e estabelecimento do limiar ventilatório I (LV1), a partir desse momento denominado LA. Foram consideradas para o LA as curvas dos equivalentes ventilatórios do VO_2 e VCO_2 , além das curvas das frações expiradas do VO_2 e VCO_2 , conforme recomenda a diretriz para TECP

da *American Heart Association* (AHA)²⁹. As avaliações foram realizadas em vigência dos medicamentos usuais, no mesmo turno e pelo menos duas horas após a última refeição. O VO_2 pico foi definido como o maior valor obtido dentro dos 30 segundos finais ou 10 segundos na recuperação imediata. A análise para a presença de VP e obtenção do VE/VCO_2 *slope* foram feitas com bases na diretriz de Balady et al.²⁹ e como definido por Guazzi et al.^{54,87,88}. Como não foi realizada espirometria na avaliação dos pacientes, não se considerou para análise a reserva ventilatória. Foi realizado somente um TECP, conforme recomendado por Scott et al.⁸⁹, em estudo especificamente com ICFEN.

A FC máxima estimada foi obtida pela fórmula de Tanaka et al.⁹⁰ e a partir dela calculados a reserva e o índice cronotrópico.

O Teste de Caminhada de Seis Minutos (T6m)

Durante a realização do T6m, houve registro da FC (monitor *Polar* modelo T31, Oulu, Finlândia) a cada minuto (cronômetro marca *Mondaine*, Manaus, AM, Brasil), juntamente com a PE pela escala de Borg e a saturação capilar de O_2 por oxímetro de pulso (marca *Onix*, Minneapolis, Minnesota, USA). A ficha de coleta de dados do T6m pode ser consultada no Anexo C.

Para a análise dos gases expirados durante o T6m e obtenção das variáveis ergoespirométricas, utilizou-se o mesmo analisador metabólico *VO2000 Imbrasport MedGraphics* (MGC, Porto Alegre, RS, Brasil), com capacidade de armazenamento dos parâmetros coletados, além do que os dados foram coletados *on-line* por sistema de telemetria *wireless* do mesmo fabricante. Utilizou-se o programa *Aerograph versão 4.3 Imbrasport* (Porto Alegre, RS, Brasil) que organizou os dados em uma planilha a qual era exportada e convertida em planilha do *Excel–Office* (São Paulo, SP, Brasil) para posterior análise.

Antes da realização do T6m, cada paciente ficava sentado no ponto de partida durante quatro minutos e meio antes do teste. Nesse período aferiam-se os parâmetros basais de PA, FC, saturação arterial de oxigênio (SatO_2), e

verificava-se a prontidão dos avaliadores, do paciente (ex: se o sapato estava perfeitamente amarrado) e dos equipamentos (ex: cronômetro zerado, ficha de coleta de dados do T6m, caneta, escala de Borg, prancheta).

No dia da realização do T6m com o paciente acoplado ao analisador de gases, este ficava na posição sentada, no início do corredor, pelos mesmos quatro minutos e meio. Após a coleta das variáveis ergoespirométricas durante esse período de repouso, o paciente era orientado a ficar de pé por 30 segundos, e então tinha início o T6m. O T6m seguiu sempre as orientações da ATS³⁰.

Todos os pacientes concluíram os seis minutos de caminhada. Em ambas as oportunidades, o paciente fazia a sua recuperação sentado, com registro da sua FC de recuperação a cada minuto até o quinto minuto. A análise dos gases se encerrava após o quinto minuto de recuperação. A PA máxima considerada foi a do pós-esforço imediato, ou seja, terminado o sexto minuto de caminhada, o paciente se sentava e se media a PA. Em geral isto era obtido dentro dos 30-40 segundos da recuperação.

Orientava-se o paciente a usar roupas confortáveis, tênis apropriado para caminhada, não interromper suas medicações usuais, realizar refeição leve até duas horas antes do teste, não se exercitar dentro de duas horas antes do teste. A repetição do teste foi sempre feita no mesmo horário para evitar variações dentro do mesmo dia, não sendo realizado aquecimento.

Instruções ao paciente eram dadas de acordo com o recomendado pela ATS³⁰:

“A proposta deste teste é achar o máximo de distância que você pode andar num tempo de seis minutos. Você iniciará o teste deste ponto (marca zero) e seguirá neste corredor até a marca final de retorno, ida e volta, durante seis minutos. Você poderá parar ou interromper o teste a qualquer momento. Será fornecido o tempo percorrido a cada minuto e quando parar, no sexto minuto. Quando for fornecido o comando de parar, você deve parar de imediato no ponto onde se encontrar e terá um banco para se sentar. Como é importante estar motivado para o teste, daremos palavras de encorajamento durante todo o teste a cada minuto. O tempo será marcado em

cronômetro e a distância marcada pela última passada pelo pé de trás.”

Instruções para o avaliador:

“Posicione o paciente na linha de partida, não ande junto ao paciente, somente atrás se necessário. Dê a partida e acione o cronômetro. O paciente não deverá conversar durante o teste. Use somente um tom de voz quando for falar as frases padrão de estímulo e encorajamento. Vigie o paciente. Não se distraia e perca a contagem das voltas, que deve ser marcada a cada vez que o paciente cruzar a linha de partida. Deixe o paciente ver sua marcação e exagere na expressão corporal desta marca.

Após um minuto fale em tom incentivador: Você está indo muito bem. Ainda temos 5 minutos. Faltando 4 minutos fale: Mantenha o ritmo, temos ainda 4 minutos. Vamos lá. No terceiro minuto: Muito bem, estamos na metade do tempo. Vamos lá. Faltando 2 minutos: Bom teste, vamos lá, mantenha o ritmo, faltam só 2 minutos. No último minuto: Vamos lá, está indo muito bem, falta só 1 minuto.

Não use outras palavras de encorajamento nem linguagem corporal. Se o paciente necessitar interromper o teste para descansar, fale: Você pode se apoiar na parede para descansar, e continue assim que você achar que possa. Não pare de marcar o tempo. Se o paciente não puder continuar ou você interromper o teste, sente o paciente e anote a distância percorrida até aquele ponto e a razão da interrupção.

Faltando quinze segundos para finalizar diga: Está acabando, eu vou dizer quando for para parar, pare onde você se encontrar, e iremos até você. Leve um banco para ele se sentar e marque o ponto de parada com fita ou peso.

Na recuperação anote o Borg, PA, FC, Sat.O₂ a cada minuto e pergunte o que o impediu de andar mais rápido ou mais longe. Anote o número de voltas completadas e a distância adicional percorrida. Dê parabéns ao paciente pelo teste.

O avaliador sempre andar  por detrás do paciente para não fornecer ritmo de velocidade.”

As variáveis analisadas foram:

Hemodinâmicas: PA, duplo-produto (DP), FC, percentual da FC máxima (%FCmax), redução da FC no primeiro minuto da recuperação (FC1Rec) absoluta e delta de redução (FCmax-FC1Rec), reserva cronotrópica percentual (ResCrono%) e absoluta (ResCrono Absoluta),  ndice cronotrópico (ICrono), potência circulatória (PotCir) e pulso de oxigênio (Pulso O₂).

Metabólicas ou funcionais: distância percorrida no T6m, consumo de oxigênio pico (VO₂ pico) e produção de dióxido de carbono (VCO₂) relativo; ventilação minuto (VEmin), equivalentes ventilatórios do oxigênio (VE/VO₂) e do dióxido de carbono VE/VCO₂; tempo em segundos da cinética de recuperação do consumo de oxigênio até a metade do valor do pico de esforço (T1/2); eficiência do consumo de oxigênio citado pela sigla em inglês OUES (*oxygen uptake efficiency*).

Ventilatórias: Ventilação minuto (VEmin), coeficiente respiratório (QR); inclinação da relação VE/VCO₂ (VE/VCO₂ *slope*); potência ventilatória (PV) e a presença de ventilação periódica (VP).

Para obtenção e análise do comportamento das variáveis a cada minuto, ou seja: T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6 e T7, respectivamente primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m, foram coletados os valores de cada paciente nesses tempos. Plotavam-se os valores em planilha para posterior cálculo estatístico para cada grupo de IC e confecção do gráfico de cada variável em relação ao tempo. Assim, a média dos valores de cada variável na situação T7, sexto minuto, foi considerada para a análise como o valor de pico do T6m. Devido a este processo, o valor para algumas variáveis nem sempre coincidiu com o valor chamado de pico para o T6m quando se realizou a comparação desta com o valor pico do TECP. Tal diferença ocorreu pelo fato de que, naquele momento se considerou o mesmo critério do TECP, definido como o maior valor obtido dentro dos 30 segundos finais ou dos 10 segundos na recuperação imediata.

3.4 Análise estatística

Os dados foram coletados em planilha *Excel* para posterior análise estatística.

Os dados numéricos foram expressos em médias $\pm$ desvio-padrão, medianas e valores mínimo e máximo. Os dados categóricos foram expressos em frequência (n) e percentual (%).

A análise inferencial foi composta pelos seguintes métodos:

- a) a homogeneidade entre os dois grupos de IC foi analisada pelo teste t de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney (não paramétrico) para dados numéricos e pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher para dados categóricos;
- b) a variação nas medidas hemodinâmicas, metabólicas e ventilatórias entre os testes (exames) TECP e T6m foram analisadas pelo teste t de Student para amostras pareadas ou dos postos sinalizados de Wilcoxon (não paramétrico);
- c) o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para medir o grau de associação entre a distância T6m com variáveis metabólicas e ventilatórias de interesse;
- d) a análise longitudinal em cada grupo foi realizada pela ANOVA para medidas repetidas e teste de contrastes; para verificar se a evolução foi diferenciada entre os grupos de IC (efeito da interação) foi utilizada a ANOVA para medidas repetidas com um fator.

Foi aplicada a transformação logarítmica (log natural) nos dados para análise longitudinal (ANOVA para medidas repetidas) de algumas variáveis com distribuição não normal.

Foram aplicados testes não paramétricos, pois algumas variáveis não apresentaram distribuição gaussiana, devido a grande dispersão e rejeição da hipótese de normalidade segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov e/ou Shapiro-Wilk.

O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software SAS 6.11 (*SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA*).

4 RESULTADOS

4.1 População estudada

Foram estudados 49 pacientes, cujas características se encontram nas Tabelas 1 e 2. Desses pacientes, 24 pertenciam ao grupo ICFEN: 22 realizaram ambos os testes (TECP e T6m) e 2 realizaram apenas o TECP. No grupo ICFER, constituído por 25 pacientes, todos realizaram o T6m e 14 se submeteram também ao TECP.

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à faixa etária e peso corporal; mas em relação ao sexo e IMC encontrou-se diferença significativa. No grupo ICFEN predominou o sexo feminino (Fem) (70,8 %) e a obesidade (58,3 %). A HAS esteve presente em 100,0 % do grupo ICFEN e no grupo ICFER em 52,2 %, com significado estatístico.

Grande parte dos pacientes do grupo ICFER estava em uso de algum tipo de betabloqueador (BBloq) (88 %), enquanto no grupo ICFEN, 70,8 % (Tabela 1), sem significado estatístico. O perfil de medicamentos utilizado para os dois grupos de IC evidenciou a abordagem terapêutica usual para portadores de HAS na ICFEN: BBloq, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueador de receptor da angiotensina (BRA), bloqueador de canal de cálcio, tiazídicos e vasodilatadores; e para os portadores de disfunção ventricular grave na ICFER associado à HAS e/ou DAC: BBloq, IECA ou BRA, diurético de alça, espironolactona. HAS e DAC foram as causas predominantes de ICFER.

A estratificação dos grupos pela classificação de Weber⁹¹ em relação aos resultados do TECP, não mostrou diferença significativa entre ICFEN e ICFER ($p=0,46$), sendo o maior percentual na classe B (30,4 % do grupo ICFEN e 44,4 % do grupo ICFER).

A FE média (Simpson) do grupo ICFER foi $30,8 \pm 5,0$ %, e do ICFEN foi $64,7 \pm 8,2$ %. O grupo ICFEN apresentou E/E' médio de $15,9 \pm 4,3$.

Tabela 1 - Variáveis categóricas clínicas e de tratamento dos grupos estudados

Variáveis		ICFEN		ICFER		p valor ^a
		n	%	n	%	
Sexo	masculino	7	29,2	19	76,0	0,001
	feminino	17	70,8	6	24,0	
Clínicas (n=49)	HAS	24	100,0	13	52,2	0,011
	Obesidade	14	58,3	10	40,0	0,160
	Diabetes	3	12,5	3	12,0	0,620
	Dislipidemia	16	66,6	9	36,0	0,050
	DAC	1	4,2	4	16,0	0,100
	AIT	3	12,5	0	0,0	0,170
Tratamento (n=41)	AAS	9	39,1	12	48,0	0,700
	Estatina	7	29,1	10	40,0	0,620
	Betabloqueador	17	70,8	18	88,0	0,079
	IECA	6	25,0	17	68,0	0,009
	BRA	13	54,1	7	28,0	0,028
	IECA+BRA	19	79,1	24	96,0	0,280
	Clonidina	11	45,8	4	16,0	0,011
	Hidralazina	3	12,5	2	5,6	0,420
	Furosemida	5	20,8	12	48,0	0,091
	HCTZ	7	29,1	6	24,0	0,510
	BCCálcio	9	37,5	3	12,0	0,021
	Espironolactona	3	12,5	15	60,0	0,002
	Nitrato	5	20,8	4	16,0	0,390
	Hipoglicemiante oral	2	8,3	1	4,0	0,440
	Amiodarona	1	4,1	1	4,0	0,710
	Digoxina	0	0,0	7	28,0	0,0009

Legenda: ^a teste de χ^2 ou exato de Fisher

ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; HAS=hipertensão arterial sistêmica; DAC=doença aterosclerótica coronariana; AIT=ataque isquêmico transitório; AAS=ácido acetilsalicílico; IECA=inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA=bloqueador de receptor da angiotensina; HCTZ=hidroclorotiazida; BCCálcio=bloqueador do canal de cálcio

Tabela 2 - Variáveis numéricas dos grupos estudados

Variáveis	ICFEN (n=24)		ICFER (n=25)		p valor ^a
	média	DP	média	DP	
FE	64,7	8,2	30,8	5,0	0,0001
Peso	84,3	16,6	77,0	15,1	0,085
Estatura	160,2	7,4	168,0	8,6	0,001
IMC	32,9	6,7	27,2	4,7	0,001
Cintura	104,4	13,3	98,6	12,3	0,120
Quadril	110,8	11,6	102,8	8,8	0,008
C/Q	0,944	0,086	0,958	0,072	0,530
Idade	59,6	10,2	60,5	14,5	0,800

Legenda: ^a teste de χ^2 ou exato de Fisher

ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; FE=fração de ejeção; IMC=índice de massa corporal; C/Q=relação cintura-quadril; DP=desvio-padrão

4.2 Distância percorrida no T6m

A Tabela 3 apresenta as distâncias médias percorridas no primeiro (T6m1) e no segundo T6m (T6m2) nos dois grupos de IC.

Tabela 3 - Distâncias médias percorridas no T6m1 e T6m2 pelos dois grupos estudados

	T6m1	DP	T6m2	DP	p<0,05
ICFEN (n=22)	419,2	76,5	446,2	67,7	0,002
ICFER (n=25)	402,4	79,6	415,4	96,8	0,016

Legenda: ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; T6m1=primeiro teste de caminhada de seis minutos (em metros); T6m2=segundo teste de caminhada de seis minutos (em metros); DP=desvio-padrão

Três (12 %) pacientes do grupo ICFER e 2 (9 %) do grupo ICFEN percorreram menos de 300 m no T6m1. Dos três pacientes do grupo ICFER que percorreram <300 m, um deles ultrapassou os 300 m no T6m2. Por outro lado, dentre aqueles que tinham caminhado acima de 300 m no T6m2, um paciente andou menos de 300 m no T6m1. Já no grupo de ICFEN todos ultrapassaram a marca dos 300 m no T6m2.

A distância média do T6m2, para ambos os grupos de IC, foi maior e com diferença significativa em relação ao T6m1.

No grupo de ICFEN, 18 (81,81 %) pacientes igualaram ou elevaram a distância percorrida no T6m2, sendo que somente 4 (18,18 %) percorreram menor distância no segundo teste. No grupo ICFER, 19 (76 %) pacientes igualaram ou elevaram a distância no T6m, e 6 (24 %) reduziram a distância percorrida.

A Tabela 4 apresenta a distância média percorrida nos T6m nos dois grupos de IC.

Tabela 4 - Distâncias médias percorridas no T6m pelos dois grupos estudados

	ICFEN (n=22)	DP	ICFER (n=25)	DP	p<0,05
T6m1	419,2	76,5	402,4	79,6	0,52
T6m2	446,2	67,7	415,4	96,8	0,22

Legenda: ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; T6m1=primeiro teste de caminhada de seis minutos (em metros); T6m2=segundo teste de caminhada de seis minutos (em metros); DP=desvio-padrão

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os T6m do grupo ICFEN e do grupo ICFER (Tabela 4).

A Tabela 5 mostra o número de casos considerados (n), coeficiente de correlação de Spearman (r_s) e seu respectivo nível descritivo (p) para cada correlação avaliada entre a distância do T6m2 com o VO_2 pico do T6m e do TECP.

Tabela 5 - Correlação entre o T6m2 e VO_2 pico do T6m e TECP nos dois grupos estudados

Variável	T6m ICFEN			T6m ICFER		
	n	r_s	p	n	r_s	p
VO_2 pico TECP	24	0,532	0,013	14	0,551	0,022
VO_2 pico T6m2	22	0,528	0,014	25	0,626	0,0008

Legenda: ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; VO_2 =consumo de oxigênio ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$); T6m2=segundo teste de caminhada de seis minutos (em metros); r_s =coeficiente de correlação de Spearman

Observa-se correlação direta significativa entre a distância do T6m2 com o VO_2 pico do T6m2 de grau moderado, em ambos os grupos. Idêntica correlação moderada ocorre entre o T6m2 e o VO_2 pico do TECP para ambos os grupos.

4.3 Comportamento da Cinética das Variáveis durante o T6m

4.3.1 Variáveis Hemodinâmicas

Pressão arterial

Devido à impossibilidade de se medir a PA durante o T6m, esta só foi obtida na situação basal e no pós-esforço imediato ao T6m, e será apresentado adiante.

Frequência cardíaca

A análise longitudinal da FC durante o T6m, nos dois grupos estudados pode ser observada na Tabela 6 e Figura 1.

Observa-se que o grupo ICFEN atingiu valores estáveis de FC após o segundo minuto do T6m (T3); já o grupo ICFER só após o terceiro minuto (T4). Não houve diferença significativa entre os dois grupos e nem dos valores máximos ao final do T6m. Em ambos os grupos, a FCmax durante o T6m foi semelhante à FC do LA.

Em relação à variável FC ($p=0,30$) ambos os grupos evoluíram de forma semelhante.

Tabela 6 - Comportamento longitudinal da FC durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER

Momento	ICFEN (n=22)			ICFER (n=24)		
	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos
T1	82,7	13,5		82,3	18,6	
T2	100,1	12,0	T1 < (T2 a T7)	95,8	18,4	T1 < (T2 a T7)
T3	110,2	30,1	T2 $\approx$ (T3, T4, T5 e T7)	100,7	18,1	(T2 $\approx$ T3) < (T4 a T7)
T4	108,6	13,0	T2 < T6	111,0	28,6	T4 $\approx$ T5 $\approx$ T6 $\approx$ T7
T5	105,5	18,7	T3 $\approx$ T4 $\approx$ T5 $\approx$ T6 $\approx$ T7	108,5	18,8	
T6	115,9	20,8		107,5	19,8	
T7	108,8	17,8		109,0	18,0	

Legenda: ANOVA para medidas repetidas (efeito tempo) nos grupos foram: ICFEN ($p=0,0001$) e ICFER ($p=0,0001$)

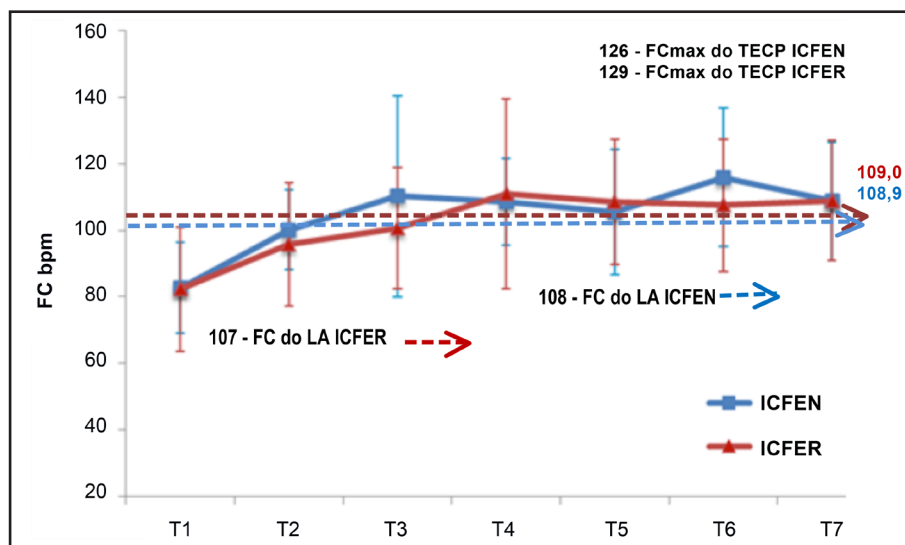
ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; FC=frequência cardíaca; DP=desvio-padrão

Pulso de Oxigênio (Pulso O₂) durante o T6m

O comportamento longitudinal do Pulso O₂ durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER encontra-se na Tabela 7 e na Figura 2.

Observa-se que os grupos ICFEN e ICFER evoluíram de forma semelhante em relação à variável Pulso O₂ ($p=0,93$).

Figura 1 - Comportamento longitudinal da FC durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER



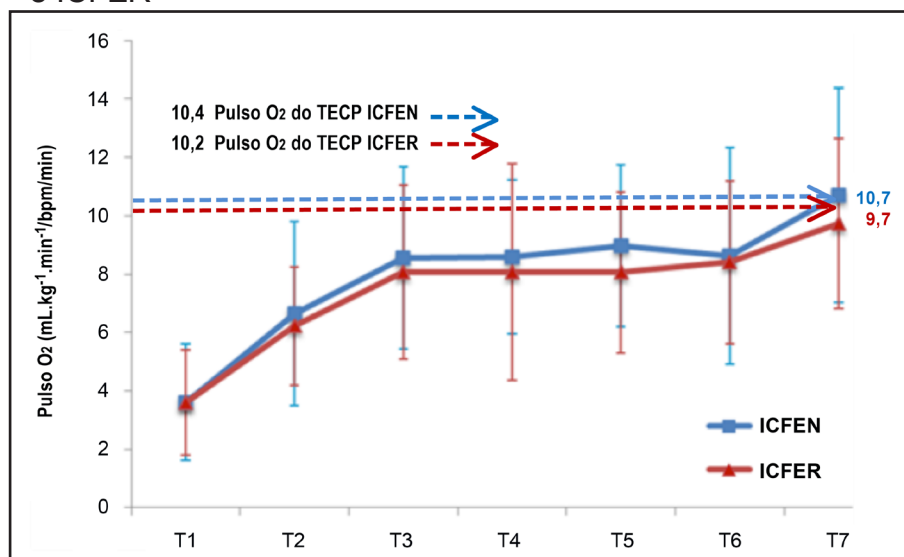
Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; FC=frequência cardíaca; FCmax=frequência cardíaca máxima; LA=limiar anaeróbio pelo TECP; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m

Tabela 7 - Comportamento longitudinal do Pulso O₂ durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER

Momento	ICFEN (n=22)			média	DP	ICFER (n=25)	
	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos			média	Análise de contrastes entre os momentos
T1	3,6	2,0		3,6	1,8		
T2	6,7	3,1	T1 < T2 < (T3 a T7)	6,2	2,0	T1 < T2 < (T3 a T7)	
T3	8,5	3,1	T3 ≈ T4 ≈ T5 ≈ T6	8,1	3,0	T3 ≈ T4 ≈ T5 ≈ T6	
T4	8,6	2,6	(T3, T4, T5 e T6) < T7	8,1	3,7	(T3, T4, T5 e T6) < T7	
T5	9,0	2,8		8,1	2,7		
T6	8,6	3,7		8,4	2,8		
T7	10,7	3,7		9,7	2,9		

Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; Pulso O₂=pulso de oxigênio (mL.kg⁻¹.min⁻¹/bpm/min); DP=desvio-padrão

Figura 2 - Comportamento longitudinal do Pulso O_2 durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER



Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; Pulso O_2 =pulso de oxigênio ($mL.kg^{-1}.min^{-1}/bpm/min$)

4.3.2 Variáveis Ventilatórias

Ventilação minuto (VEmin)

O comportamento longitudinal da VEmin durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER pode ser observado na Tabela 8 e na Figura 3.

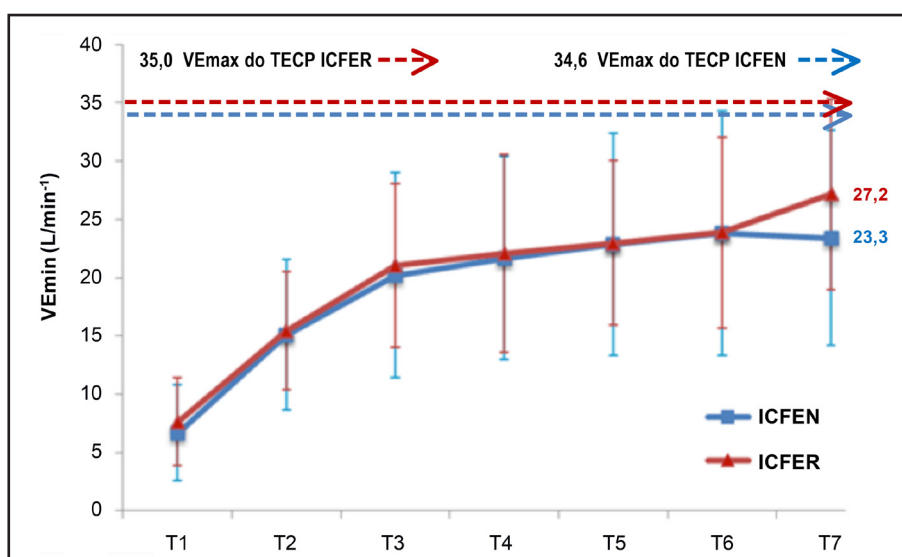
O grupo ICFEN apresentou tendência para estabilização após o terceiro minuto do T6m (T4), o que não ocorreu no grupo ICFER. Este apresentou aumento do T3 para o T7 ($p=0,039$) significativamente maior que o grupo ICFEN. Analogamente, para a variação do T4 para T7 ($p=0,004$), T5 para T7 ($p=0,001$) e T6 para T7 ($p=0,0001$). Não houve diferença significativa nos demais pares de momentos entre os dois grupos.

Tabela 8 - Comportamento longitudinal da VE_{min} durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER

Momento	ICFEN (n=22)			ICFER (n=25)		
	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos
T1	6,7	4,1		7,6	3,8	
T2	15,1	6,4	T1 < (T2 a T7)	15,5	5,1	T1 < (T2 a T7)
T3	20,2	8,8	T2 < (T3 a T7)	21,1	7,0	T2 < (T3 a T7)
T4	21,7	8,7	T3 ≈ T4	22,1	8,5	T3 ≈ T4
T5	22,8	9,5	T3 < (T5 a T7)	23,0	7,1	T3 < (T5 a T7)
T6	23,8	10,5	T4 ≈ T5 ≈ T6 ≈ T7	23,9	8,2	T4 ≈ T5 ≈ T6
T7	23,4	9,2		27,2	8,2	(T4 a T6) < T7

Legenda: ANOVA para medidas repetidas (efeito tempo) nos grupos foram: ICFEN ($p=0,0001$) e ICFER ($p=0,0001$), ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; VE_{min}=ventilação minuto (L/min^{-1}); DP=desvio-padrão

Figura 3 - Comportamento longitudinal da VE_{min} durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER



Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; VE_{max}=ventilação minuto máxima (L/min^{-1}); VE_{min}=ventilação minuto (L/min^{-1}); LA=limiar anaeróbio, T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m

Quociente Respiratório (QR)

O comportamento longitudinal do QR durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER encontra-se na Tabela 9 e Figura 4.

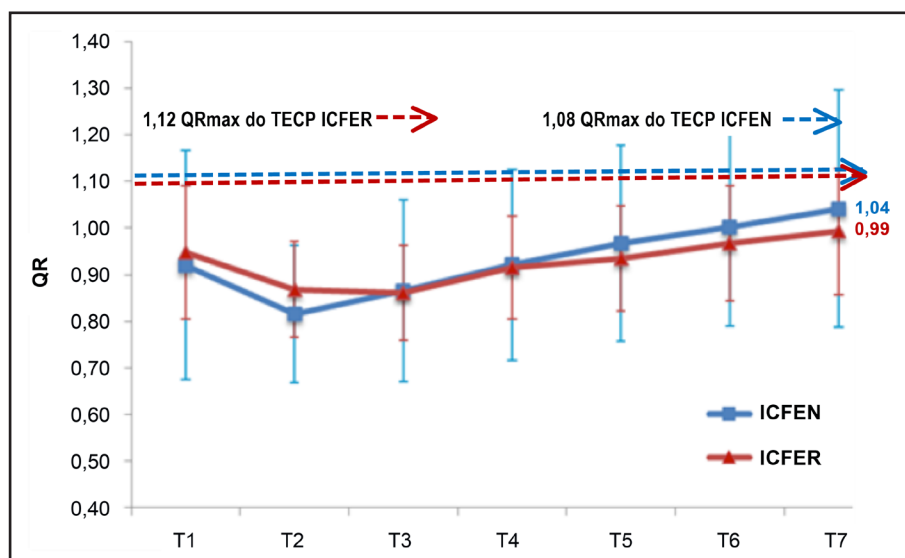
Observa-se que em ambos os grupos houve uma crescente elevação do QR, com tendência a se equilibrar nos dois minutos finais (T6 e T7). Entretanto, o grupo ICFEN apresentou aumento significativo do T2 para T3 ($p=0,027$) em relação ao grupo ICFER. Analogamente, para a variação do T2 para T4 ($p=0,050$), T2 para T5 ($p=0,005$), T2 para T6 ($p=0,008$) e T2 para T7 ($p=0,008$). Não houve diferença significativa nos demais pares de momentos entre os dois grupos. O grupo ICFEN teve valores finais mais elevados (ICFEN 1,04 vs. ICFER 0,99), mas sem significado estatístico.

Tabela 9 - Comportamento longitudinal do QR durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER

Momento	ICFEN (n=22)			ICFER (n=25)		
	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos
T1	0,921	0,245		0,948	0,143	
T2	0,816	0,148	T1 > T2	0,868	0,103	T1 > T2 e T3
T3	0,866	0,195	T1 ≈ T3 a T7	0,861	0,102	T1 ≈ T4 a T7
T4	0,921	0,205	(T2 ≈ T3) < (T4 a T7)	0,914	0,110	(T2 ≈ T3) < (T4 a T7)
T5	0,968	0,210	T4 < T5 < (T6, T7)	0,935	0,113	T4 < T5 < (T6, T7)
T6	1,002	0,213	T6 ≈ T7	0,968	0,123	T6 ≈ T7
T7	1,042	0,255		0,992	0,136	

Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; QR=quociente respiratório; DP=desvio-padrão

Figura 4 - Comportamento longitudinal do QR durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER



Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; QR=quociente respiratório; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; QRmax=quociente respiratório máximo

Equivalente Ventilatório do Oxigênio (VE/VO_2)

O comportamento longitudinal do VE/VO_2 durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER encontra-se na Tabela 10 e Figura 5.

Observa-se descenso da curva em ambos os grupos, com posterior ascensão que passa a ter diferença após o quinto minuto de teste (T6 e T7). O grupo ICFEN apresentou queda do T1 para T2 ($p=0,013$) significativamente maior que o grupo ICFER. Analogamente, para a variação do T1 para T3 ($p=0,043$) e T1 para T4 ($p=0,022$). Não houve diferença significativa nos demais pares de momentos entre os dois grupos.

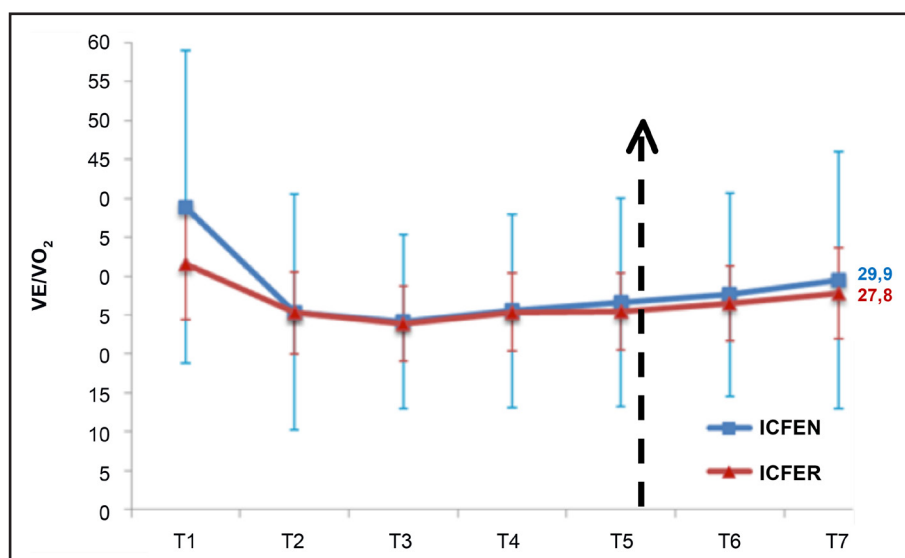
Tabela 10 - Comportamento longitudinal do VE/VO_2 durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER

Momento	ICFEN (n=22)			ICFER (n=25)		
	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos
T1	38,9	20,1	T1 >> T2 a T7	31,6	7,2	
T2	25,4	15,1	T2 ≈ T3 a T6	25,3	5,3	T1 > T2 a T7
T3	24,2	11,2	T2 < T7	23,9	4,8	T2 ≈ T3 a T6
T4	25,5	12,4	T3 ≈ T4	25,4	5,0	T2 < T7
T5	26,7	13,4	T3 < (T5 a T7)	25,5	4,9	T3 < (T4 a T7)
T6	27,6	13,1	(T4 ≈ T5) < T6 < T7	26,5	4,8	(T4 ≈ T5) < T6 < T7
T7	29,5	16,5		27,8	5,9	

Legenda: ANOVA para medidas repetidas (efeito tempo) nos grupos foram: ICFEN ($p=0,0001$) e ICFER ($p=0,0001$)

ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; VE/VO_2 =equivalente ventilatório do oxigênio; DP=desvio-padrão

Figura 5 - Comportamento longitudinal do VE/VO_2 durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER



Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; VE/VO_2 =equivalente ventilatório do oxigênio

Equivalente Ventilatório do Dióxido de Carbono (VE/VCO₂)

O comportamento longitudinal do VE/VCO₂ durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER encontra-se na Tabela 11 e na Figura 6.

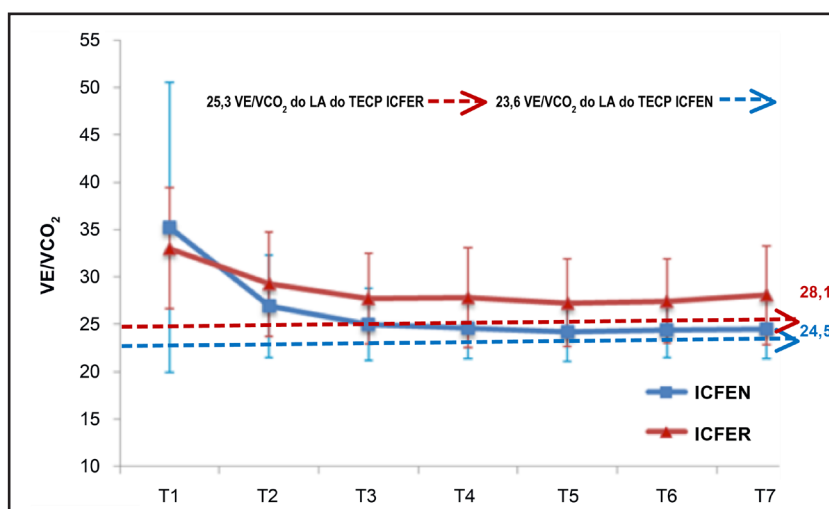
Tabela 11 - Comportamento longitudinal do VE/VCO₂ durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER

Momento	ICFEN (n=22)			ICFER (n=25)		
	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos
T1	35,3	15,3		33,0	6,4	
T2	26,9	5,4		29,3	5,5	T1 > (T2 a T7)
T3	25,0	3,8	T1 > T2 > (T3 a T7)	27,7	4,8	T2 > T3 a T6
T4	24,6	3,2	T3 ≈ T4 ≈ T5 ≈ T6 ≈ T7	27,9	5,3	T2 ≈ T7
T5	24,2	3,1		27,3	4,6	T3 ≈ T4 ≈ T5 ≈ T6 ≈ T7
T6	24,4	2,9		27,5	4,4	
T7	24,5	3,1		28,1	5,2	

Legenda: ANOVA para medidas repetidas (efeito tempo) nos grupos foram: ICFEN (p=0,0001) e ICFER (p=0,0001)

ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; VE/VCO₂=equivalente ventilatório do dióxido de carbono; DP=desvio-padrão

Figura 6 - Comportamento longitudinal do VE/VCO₂ durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER



Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; VE/VCO₂=equivalente ventilatório do dióxido de carbono; TECP=teste de esforço cardiopulmonar

Observa-se que em relação ao VE/VCO_2 o grupo ICFEN apresentou queda do T1 para T3 ($p=0,050$) significativamente maior que o grupo ICFER. Analogamente, para a variação do T1 para T4 ($p=0,040$), T1 para T5 ($p=0,043$), T1 para T6 ($p=0,047$) e T1 para T7 ($p=0,40$). Não houve diferença significativa nos demais pares de momentos entre os dois grupos. O grupo ICFER estabilizou sua redução em valores mais elevados e com diferença significativa.

4.3.3 Variáveis Metabólicas

Consumo de Oxigênio (VO_2)

O comportamento longitudinal do VO_2 relativo ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER encontra-se na Tabela 12 e na Figura 7.

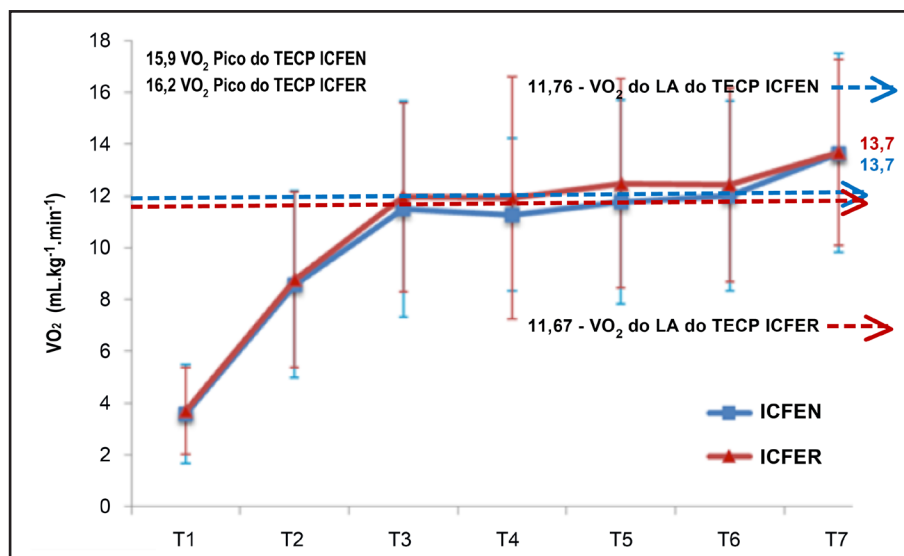
Tabela 12 - Comportamento longitudinal do VO_2 relativo ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER

Momento	ICFEN (n=22)			ICFER (n=25)		
	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos
T1	3,6	1,9		3,7	1,7	
T2	8,6	3,6	T1 < (T2 a T7)	8,8	3,4	T1 < (T2 a T7)
T3	11,5	4,2	T2 < (T3 a T7)	12,0	3,7	T2 < (T3 a T7)
T4	11,3	3,0	T3 $\approx$ T4 $\approx$ T5 $\approx$ T6	11,9	4,7	T3 $\approx$ T4 $\approx$ T5 $\approx$ T6
T5	11,8	3,9	T3 a T6 < T7	12,5	4,1	T3 a T6 < T7
T6	12,0	3,7		12,4	3,8	
T7	13,7	3,8		13,7	3,6	

Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; VO_2 =consumo de oxigênio ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$); DP=desvio-padrão

Observa-se que os grupos ICFEN e ICFER evoluíram de forma semelhante no VO_2 relativo ($p=0,69$), durante o T6m. Não se encontrou diferença significativa no comportamento do VO_2 relativo entre os grupos, nem dos seus valores de pico do T6m.

Figura 7 - Comportamento longitudinal do VO_2 relativo ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER



Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; VO_2 =consumo de oxigênio ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$); T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; LA=limiar anaeróbio

Produção de Dióxido de Carbono (VCO_2)

O comportamento longitudinal da VCO_2 relativo durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER encontra-se na Tabela 13 e Figura 8.

Observa-se que ambos os grupos evoluíram de forma semelhante em relação à VCO_2 e sem diferença no pico do T6m.

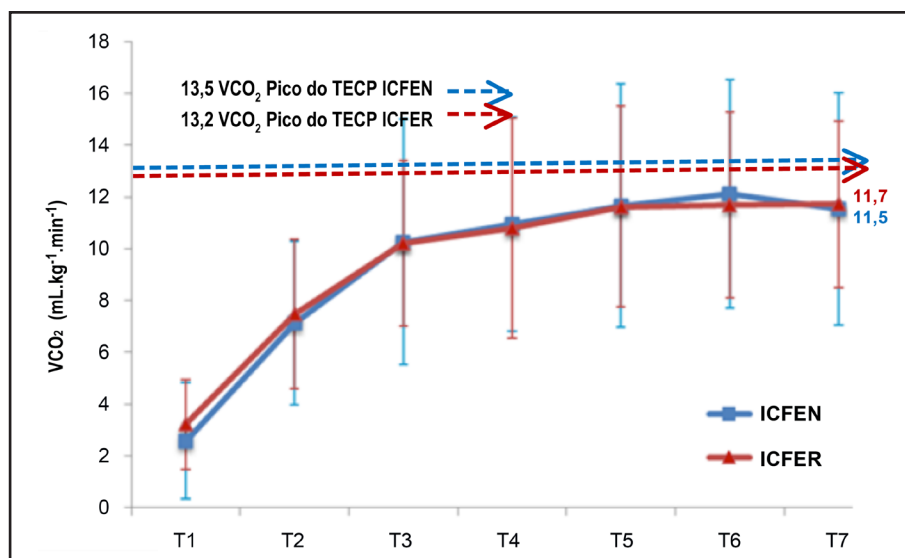
Tabela 13 - Comportamento longitudinal da VCO_2 relativo durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER

Momento	ICFEN (n=22)			ICFER (n=25)		
	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos	média	DP	Análise de contrastes entre os momentos
T1	2,6	2,2		3,2	1,7	
T2	7,1	3,2	T1 < (T2a T7)	7,5	2,9	T1 < (T2a T7)
T3	10,3	4,7	T2 < (T3 a T7)	10,2	3,2	T2 < (T3 a T7)
T4	11,0	4,1	T3 ≈ (T4, T7)	10,8	4,2	T3 ≈ T4
T5	11,7	4,7	T3 < (T5, T6)	11,6	3,9	T3 < (T5, T6, T7)
T6	12,1	4,4	T4 ≈ T5 ≈ T6 ≈ T7	11,7	3,6	T4 ≈ T5 ≈ T6 ≈ T7
T7	11,5	4,5		11,7	3,2	

Legenda: ANOVA para medidas repetidas (efeito tempo) nos grupos foram: ICFEN ($p=0,0001$) e ICFER ($p=0,0001$).

ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; VCO_2 =produção de dióxido de carbono ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$); DP=desvio-padrão

Figura 8 - Comportamento longitudinal da VCO_2 relativo durante o T6m nos grupos ICFEN e ICFER



Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; T1=Tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7=respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; VCO_2 =produção de dióxido de carbono ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$).

4.4 Comparação dos Valores Máximos - T6m vs. TECP

4.4.1 Variáveis Clínicas

Todos os pacientes, quer ICFER ou ICFEN, terminaram o T6m com percepção de esforço médio pela escala de Borg nota 4, enquanto no TECP o faziam em nota 10. Todos os pacientes chegaram ao fim do T6m; no TECP dois pacientes do grupo ICFEN tiveram seus testes interrompidos por resposta hipertensiva, já com esforço próximo ao máximo (Borg 9). Não ocorreu nenhuma complicação clínica nos dois testes em nenhum dos grupos.

4.4.2 Variáveis Hemodinâmicas

Resposta da Pressão Arterial

O comportamento das variáveis pressóricas do grupo ICFEN no T6m e no TECP encontra-se na Tabela 14.

Os valores da resposta pressórica, tanto na situação basal quanto ao esforço máximo, apresentaram-se com diferença significativa. O DP e a PotCirc também apresentaram diferença significativa entre o T6m e o TECP.

Tabela 14 - Comportamento das variáveis pressóricas do grupo ICFEN no T6m e no TECP

	Média - T6m vs. TECP (n=22)				
	T6M	DP	TECP	DP	p<0,05
PAS basal	138,09	19,27	145,40	18,40	0,017
PAD basal	85,04	13,98	92,00	13,33	0,002
PAS max	187,04	26,60	215,30	27,40	0,002
PAD max	97,80	13,70	104,10	16,00	0,090
DP max	20951	5497	27524	6130	0,0004
PotCirc	2533	957	3462	1266	0,002

Legenda: ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PAS max=pressão arterial sistólica máxima; PAD max=pressão arterial diastólica máxima; DP max=duplo-produto máximo; PotCirc=potência circulatória; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

O comportamento das variáveis pressóricas do grupo de ICFER nos dois testes pode ser observado na Tabela 15.

Encontraram-se diferenças menores e não significativas em relação a pressão de pico de esforço, mas com diferença em relação a PAD basal. O DP de pico mostrou valores baixos e com diferença entre os dois testes. Os valores da PotCirc de pico estavam reduzidos.

Tabela 15 - Comportamento das variáveis pressóricas do grupo ICFER no T6m e no TECP

Valores Médios - T6m vs. TECP (n=14)					
	T6M	DP	TECP	DP	p<0,05
PAS basal	118,1	17,2	120,1	15,1	0,600
PAD basal	69,6	11,8	78,1	9,4	0,014
PAS Max	143,5	28,4	157,1	27,9	0,100
PAD Max	75,3	15,9	82,3	12,4	0,096
DP Max	16193	4000	20743	6212	0,013
PotCirc	1936	804	2601	1213	0,063

Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PAS max=pressão arterial sistólica máxima; PAD max=pressão arterial diastólica máxima; DP max=duplo-produto máximo; PotCirc=potência circulatória; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

Resposta da Frequência Cardíaca

O comportamento das variáveis relacionadas à FC, representando a resposta cronotrópica no grupo ICFEN, no T6m e no TECP pode ser observado na Tabela 16.

Tabela 16 - Comportamento da resposta cronotrópica do grupo ICFEN no T6m e no TECP

	T6m vs. TECP (bpm) (n=22)				p<0,05
	T6m	DP	TECP	DP	
FC basal	70,0	11,2	71,2	15,6	0,950
FCmax	110,9	18,1	125,4	19,6	0,004
FC1Rec	87,8	15,1	108,2	19,4	0,0001
FCmax - FC1Rec	23,1	10,1	17,2	10,1	0,035
ResCrono%	33,2	11,9	26,3	19,8	0,061
ResCrono Absoluta	40,1	21,8	55,9	19,5	0,002
%FCmax	66,8	11,9	75,5	12,2	0,003
ICrono	42	21,7	57,5	19,2	0,002

Legenda: FCmax Prevista – 166,27±7,14 bpm (Tanaka et al.⁹⁰), ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; bpm=batimento por minuto; FC=frequência cardíaca; FCmax=frequência cardíaca máxima; FC1Rec=frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação; ResCrono%=reserva cronotrópica percentual; ResCrono Absoluta=reserva cronotrópica absoluta; %FCmax=percentual da frequência cardíaca máxima prevista; IChrono=índice cronotrópico; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

Não houve diferença significativa nas FC basais entre os dois testes. O IChrono que considera a FCmax prevista e obtida, além da diferença entre a FC basal e a FCmax (Tanaka et al.⁹⁰), mostrou diferença, sendo maior para o TECP.

O comportamento das variáveis relacionadas à FC, representando a resposta cronotrópica no grupo ICFER, no T6m e no TECP pode ser observado na Tabela 17.

Observa-se um déficit cronotrópico por qualquer índice avaliado: valores absolutos, reserva cronotrópica percentual ou absoluta e o índice cronotrópico. Apesar de a FC1Rec absoluta ter sido menor no T6m, em termos de valor de redução não houve diferença para o grupo ICFER. O IChrono também demonstrou valores reduzidos.

Tabela 17 - Comportamento da resposta cronotrópica do grupo ICFER no T6m e no TECP

	T6m vs. TECP (bpm) (n=14)				
	T6m	DP	TECP	DP	p<0,05
FC basal	75,5	14,8	73,5	11,7	0,500
FCmax	112,5	16,6	130,8	26,6	0,003
FC1Rec	91,9	15,6	109,0	18,7	0,003
FCmax - FC1Rec	19,9	10,7	20,4	14,8	0,870
ResCrono%	33,3	10,4	21,4	20,0	0,018
ResCrono Absoluta	34,8	13,2	56,5	27,5	0,005
% da FCmax	66,8	10,4	77,2	14,7	0,005
ICrono	44,0	15,0	60,3	25,2	0,021

Legenda: FCmax Prevista – 171,17±11,01 bpm (Tanaka et al.⁹⁰), ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; bpm=batimento por minuto; FC=frequência cardíaca; FCmax=frequência cardíaca máxima; FC1Rec=frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação; ResCrono%=reserva cronotrópica percentual; ResCrono Absoluta=reserva cronotrópica absoluta; %FCmax=percentual da frequência cardíaca máxima prevista; ICrono=índice cronotrópico; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

Fonte: Tanaka et al.⁹⁰

Pulso de Oxigênio

O comportamento do Pulso O₂ máximo dos grupos ICFEN e ICFER no T6m e no TECP está apresentado nas Tabelas 18 e 19. Verifica-se que não há diferença entre os dois testes.

Tabela 18 - Comportamento do pulso de oxigênio (Pulso O₂) máximo do grupo ICFEN durante o T6m e o TECP

	T6m vs. TECP (n=22)				
	T6m	DP	TECP	DP	p<0,05
Pulso O ₂	10,5	3,6	10,5	3,5	0,95
% do Previsto			70,1	20,4	

Legenda: ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; Pulso O₂=pulso de oxigênio (mL.kg⁻¹.min⁻¹/bpm); % do Previsto=percentual do previsto; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

Tabela 19 - Comportamento do pulso de oxigênio (Pulso O₂) máximo do grupo ICFER durante o T6m e o TECP

	T6m vs. TECP (n=14)				
	T6m	DP	TECP	DP	p<0,05
Pulso O ₂	10,2	2,9	10,1	3,6	0,87
% do Previsto			67,9	27,5	

Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; Pulso O₂=pulso de oxigênio (mL.kg⁻¹.min⁻¹/bpm); % do Previsto=percentual do previsto; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

Os valores máximos das variáveis hemodinâmicas dos grupos ICFEN e ICFER, tanto para o TECP quanto para o T6m, estão apresentados na Tabela 20. Não houve diferença significativa entre os dois testes, exceto para as variáveis que incluíram em seus cálculos as respostas da pressão arterial.

Observam-se diferenças significativas em todas as variáveis que envolvem o comportamento pressórico, tanto sistólico quanto diastólico, com maiores valores no grupo ICFEN. Estes maiores valores, já evidenciados na situação basal, ficam mais evidentes para o grupo ICFEN ao esforço, em ambos os testes.

Tabela 20 - Variáveis hemodinâmicas dos grupos ICFEN e ICFER no T6m e no TECP

Variáveis	ICFEN			ICFER			p valor ^a
	n	média	DP	n	média	DP	
FC basal TECP	24	71,6	15,3	18	72,1	11,7	0,640
FC basal T6m	22	70,0	11,2	25	75,3	12,3	0,150
FCmax TECP	24	126,4	19,4	18	129,1	25,5	0,710
FCmax T6m	22	110,9	18,1	25	113,5	14,5	0,570
FC1Rec TECP	24	108,9	19,1	18	109,3	17,9	0,950
FCmax - FC1Rec TECP	24	17,5	9,7	18	19,8	14,5	0,810
FC1Rec T6m	22	87,8	15,1	25	91,2	15,1	0,440
FCmax - FC1Rec T6m	22	23,1	10,1	25	21,9	11,6	0,580
PAS basal TECP	24	144,8	18,9	18	119,9	13,7	<0,0001
PAS basal T6m	22	138,1	19,3	25	124,0	18,9	0,015
PAD basal TECP	24	92,0	13,3	18	78,0	8,7	0,0004
PAD basal T6m	22	85,0	14,0	25	72,2	12,2	0,002
PAS max TECP	24	218,3	28,9	18	159,4	27,2	<0,0001
PAD max TECP	24	103,3	17,2	18	82,0	11,7	0,0001
DP maxTECP	24	28054	6104	18	20725	5854	0,0004
PAS max T6m	22	187,0	26,6	25	157,9	33,8	0,002
PAD max T6m	22	97,8	13,7	25	78,4	17,1	0,0001
DP max pico T6m	22	20951	5497	25	16164	3735	0,0008
PotCirc TECP	24	3440	1233	18	2658	1258	0,053
PotCirc T6m	22	2533	957	25	2174	799	0,170
Pulso O ₂ TECP	24	10,4	3,4	18	10,2	3,8	0,850
Pulso O ₂ T6m	22	10,5	3,6	25	9,9	2,7	0,920
ResCrono% TECP	24	25,1	19,6	18	22,3	19,7	0,730
ResCrono% T6m	22	33,2	11,9	25	31,3	9,0	0,530
ResCrono absoluta TECP	24	56,3	18,6	18	55,8	26,9	0,690
ResCrono absoluta T6m	22	40,8	21,5	25	36,9	13,5	0,240
%FCmax TECP	24	76,2	12,3	18	75,6	14,9	0,620
%FCmax T6m	22	66,8	11,9	25	68,7	9,1	0,530
FCmax Prevista	24	166,3	7,1	25	167,1	12,7	0,630
ICrono TECP	24	58,7	19,3	18	58,6	24,4	0,740
ICrono T6m	22	42,0	21,7	25	55,2	18,3	0,038

Legenda: ^a teste t de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney

ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PAS max=pressão arterial sistólica máxima; PAD max=pressão arterial diastólica máxima; DP max=duplo-produto máximo; PotCirc=potência circulatória; bpm=batimento por minuto; FC=frequência cardíaca; FCmax=frequência cardíaca máxima; FC1Rec=frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação; ResCrono%=reserva cronotrópica percentual; ResCrono absoluta=reserva cronotrópica absoluta; %FCmax=percentual da frequência cardíaca máxima prevista; ICrono=índice cronotrópico; Pulso O₂=pulso de oxigênio (mL.kg⁻¹.min⁻¹/bpm); % do Previsto=percentual do previsto; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

4.4.3 Variáveis Ventilatórias

As principais variáveis ventilatórias: VEmax; relação da inclinação da VE com a produção de dióxido de carbono ($\text{VE/VCO}_2 \text{ slope}$); QR; e PV para o grupo de ICFEN estão apresentadas na Tabela 21.

Tabela 21 - Variáveis ventilatórias do grupo ICFEN no T6m e no TECP

	T6m vs TECP (n=22)				
	T6m	DP	TECP	DP	p<0,05
VEmax	26,20	10,80	33,70	12,20	0,011
QRmax	1,06	0,24	1,08	0,09	0,470
$\text{VE/VCO}_2 \text{ slope}$	22,30	4,80	23,20	4,40	0,100
PV	8,31	1,92	9,59	2,11	0,0002

Legenda: ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; VEmax=ventilação minuto máxima (L/min^{-1}); QRmax=coeficiente respiratório máximo; $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope}$ =relação da ventilação minuto com a produção de dióxido de carbono; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; PV=potência ventilatória; DP=desvio-padrão

Não houve diferença entre os valores máximos do QR entre os dois testes, e seus valores máximos médios se encontram acima de 1,0. Observa-se diferença estatística nas VEmax entre os dois testes para o grupo ICFEN, sem entretanto haver diferença para o $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope}$. A PV também apresentou diferença significativa.

A Tabela 22 mostra estas mesmas variáveis ventilatórias para o grupo ICFER. Este grupo apresentou valores médios de QR >1,0 no T6m e maiores ainda no TECP.

Tabela 22 - Variáveis ventilatórias do grupo ICFER no T6m e no TECP

	T6m vs. TECP (n=14)				
	T6m	DP	TECP	DP	p<0,05
VEmax	26,50	7,80	36,20	9,40	0,003
QRmax TECP	1,03	0,16	1,10	0,11	0,130
$\text{VE/VCO}_2 \text{ slope}$	24,00	3,80	26,70	4,20	0,035
PV	4,89	2,40	6,38	2,15	0,047

Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; VEmax=ventilação minuto máxima (L/min^{-1}); QRmax=coeficiente respiratório máximo; $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope}$ =relação da ventilação minuto com a produção de dióxido de carbono; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; PV=potência ventilatória; DP=desvio-padrão

A Tabela 23 apresenta as variáveis ventilatórias dos grupos ICFEN e ICFER no T6m e no TECP. Observa-se somente diferença na PV para os dois testes, tendo valores mais reduzidos no grupo ICFER em relação ao grupo ICFEN.

Tabela 23 - Variáveis ventilatórias dos grupos ICFEN e ICFER no T6m e no TECP

Variáveis	ICFEN			ICFER			p valor ^a
	n	média	DP	n	média	DP	
VE _{max} TECP	24	34,6	11,9	18	35,0	9,7	0,910
VE _{max} T6m	22	26,2	10,8	25	27,1	8,1	0,770
QR _{max} TECP	24	1,08	0,10	18	1,12	0,20	0,690
QR _{max} T6m	22	1,06	0,24	25	1,01	0,13	0,470
PV TECP	24	9,4	2,2	18	6,4	2,1	0,0001
PV T6m	22	8,3	1,9	25	5,7	2,5	0,0002
VE/VCO ₂ slope TECP	23	24,3	6,9	18	26,8	6,9	0,100
VE/VCO ₂ slope T6m	21	22,3	4,8	25	25,4	5,6	0,050

Legenda: ^a teste t de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney

ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; ^a teste t de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney; VE_{max}=ventilação minuto máxima (mL.kg⁻¹.min⁻¹); QR_{max}=coeficiente respiratório máximo; PV=potência ventilatória; VE/VCO₂ slope=relação da ventilação minuto com a produção de dióxido de carbono; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

4.4.4 Variáveis Metabólicas

VO₂ pico relativo, cinética de recuperação do consumo de oxigênio até a metade do valor do pico de esforço (T1/2) e eficiência do consumo de O₂ (OUES)

Os resultados do VO₂ pico relativo, T1/2, OUES e valor do VO₂ no LA do TECP do grupo ICFEN, nos dois testes, encontram-se na Tabela 24.

Tabela 24 - VO_2 pico Relativo, T1/2, OUES e VO_2 do LA do grupo ICFEN no T6m e no TECP (n=22)

	T6m	DP	TECP	DP	p<0,05
VO_2 pico ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	13,80	4,10	15,90	5,40	0,025
% do VO_2 pico do TECP	86,79		100,00		
T $\frac{1}{2}$	61,40	16,50	111,20	25,70	0,0001
OUES	1,26	0,74	1,34	0,59	0,100
VO_2 do LA			11,76	3,79	

Legenda: ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; VO_2 pico ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)=consumo de oxigênio pico; T1/2=tempo em segundos da cinética de recuperação do consumo de oxigênio até a metade do valor do pico de esforço; OUES (oxygen uptake efficiency slope)=inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; LA=limiar anaeróbio; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

Observa-se diferença significativa entre o VO_2 pico do T6m e o do TECP. Houve diferença significativa no T1/2 dos dois testes, com maior tempo de recuperação no TECP. A eficiência do consumo de O_2 também (OUES) teve igual comportamento, e sem diferença significativa.

A Tabela 25 mostra o VO_2 pico relativo, T1/2, OUES e VO_2 do LA do grupo ICFER, nos dois testes.

Tabela 25 - VO_2 pico Relativo, T1/2, OUES e VO_2 do LA do grupo ICFER no T6m e no TECP (n=14)

	T6m	DP	TECP	DP	p<0,05
VO_2 pico ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	13,24	3,90	16,30	5,70	0,047
% do VO_2 pico do TECP	87,28		100,00		
T $\frac{1}{2}$	76,40	20,60	138,40	26,50	0,0001
OUES	1,25	0,48	1,31	0,46	0,850
VO_2 do LA			11,67	3,66	

Legenda: ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; VO_2 pico ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)=consumo de oxigênio pico; T1/2=tempo em segundos da cinética de recuperação do consumo de oxigênio até a metade do valor do pico de esforço; OUES (oxygen uptake efficiency slope)=inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; LA=limiar anaeróbio; T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

Observa-se também diferença entre o VO_2 pico do T6m e do TECP. Diferença significativa ocorreu no T1/2 entre os dois testes, com um maior tempo de recuperação no TECP. O OUES teve igual comportamento e sem diferença significativa.

As médias das variáveis metabólicas dos grupos ICFEN e ICFER no T6m e no TECP encontram-se na Tabela 26.

Não foi encontrada diferença entre o T6m e o TECP entre os grupos na maioria das variáveis metabólicas, com exceção do T1/2, tanto do T6m quanto no TECP, e do VE/VCO_2 do LA do TECP.

Tabela 26 - Médias das variáveis metabólicas dos grupos ICFEN e ICFER no T6m e no TECP

Variáveis	n	ICFEN		n	ICFER		p valor ^a
		média	DP		média	DP	
VO_2 pico TECP	24	15,90	5,40	18	16,20	6,00	0,880
VO_2 pico T6m	22	13,50	4,10	25	13,50	3,50	0,980
T1/2 TECP	24	109,30	25,30	18	138,00	23,30	0,0006
T1/2 T6m	22	61,40	16,50	25	77,50	21,70	0,008
OUES TECP	24	1,40	0,58	18	1,35	0,48	0,790
OUES T6m	22	1,11	0,75	25	1,27	0,53	0,480
VCO_2 T6m	22	13,50	4,90	25	13,20	3,70	0,810
VO_2 LA TECP	24	11,80	3,80	18	11,70	3,60	0,970
FC LA TECP	24	108,30	16,60	18	107,50	16,40	0,880
VE/VCO_2 LA	24	23,60	5,60	18	25,30	4,30	0,034
LA % VO_2 pico TECP	24	0,742	0,095	18	0,754	0,128	0,750

Legenda: ^a teste t de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney

ICFER=insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; ICFEN=insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal; VO_2 pico=consumo de oxigênio pico ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$); T1/2=tempo em segundos da cinética de recuperação do consumo de oxigênio até a metade do valor do pico de esforço; OUES (oxygen uptake efficiency slope)=inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; VE/VCO_2 slope=relação da ventilação minuto com a produção de dióxido de carbono; LA=limiar anaeróbio; VE/VCO_2 =equivalente ventilatório do dióxido de carbono; VCO_2 =produção de dióxido de carbono ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$); T6m=teste de caminhada de seis minutos; TECP=teste de esforço cardiopulmonar; DP=desvio-padrão

5 DISCUSSÃO

Nos últimos anos, observa-se um crescente interesse pela ICFEN, especialmente em relação às suas respostas ao esforço. O T6m vem sendo utilizado na ICFEN com as mesmas finalidades já validadas para a ICFER e portadores de DPOC. Inúmeras são as vantagens de sua utilização, além de servir para a avaliação funcional de intervenções terapêuticas e estimar o prognóstico.

Diferentes autores^{59-61,63} analisaram a cinética das variáveis obtidas por meio de um analisador de gás portátil no T6m em uma população portadora de ICFER, mas há uma lacuna quanto ao comportamento dessa cinética em termos fisiológicos ou fisiopatológicos nos portadores de ICFEN, no teste T6m.

Este estudo é então pioneiro em descrever e analisar o comportamento da cinética a cada minuto de variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas obtidas por meio de analisador de gases portátil, durante o T6m em portadores de ICFEN. O estudo ainda compara os resultados encontrados com aqueles obtidos em portadores de ICFER no mesmo T6m e ainda os valores máximos finais do T6m com aqueles obtidos num TECP máximo em ambos os grupos.

População estudada

Em relação à população estudada, oriunda do ambulatório de IC do HUAP obedecendo aos critérios de Paulus et al.²⁷ para ICFEN, confirma-se o perfil clínico típico da ICFEN, com predominância do sexo feminino, portador de HAS, dislipidemia e IMC elevado^{4,16,27,28}.

No prazo determinado para a seleção amostral, não se conseguiu número suficiente de pacientes masculinos portadores de ICFEN para que houvesse pareamento em relação ao sexo, com o grupo ICFER. Assim, somente houve pareamento em relação à idade, cintura, relação C/Q e peso.

Essa diferença, com predominância do sexo masculino no grupo ICFER e do feminino no ICFEN, pode justificar as diferenças significativas de algumas variáveis

entre os grupos, como a estatura (maior nos homens ICFER) e a circunferência do quadril (maior nas mulheres ICFEN). Pode também ter interferido quando da comparação de algumas variáveis entre os dois grupos como no VO_2 pico que fisiologicamente é superior nos homens^{29,31}.

Este fator é citado como limitante em praticamente todos os estudos que avaliam ICFEN. Tal limitação se refere especialmente à comparação entre os grupos ICFEN e ICFER durante algum tipo de esforço, com maior percentual do sexo feminino, como nos estudos de: Tan et al.⁸ (70,0 % Fem), Farr et al.⁵³ (46,0 % Fem), Guazzi et al.⁵⁴ (68,7 % Fem), Kawaguchi et al.⁶⁶ (90,0 % Fem), Borlaug et al.⁶⁷ (94,0 % Fem), Bhella et al.⁸³ (63,6 % Fem), Scott et al.⁸⁹ (81,0 % Fem) e Gharacholou et al.⁹² (81,0 % Fem).

Apesar dessas diferenças, na população do presente estudo os grupos não diferiam quanto ao peso e à relação C/Q. Mesmo obtendo IMC maior para o grupo de ICFEN, ao considerar a prevalência de obesidade pelos critérios da Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica da SBC⁸⁶, independente da prevalência numericamente mais elevada na ICFEN, a diferença não foi significativa.

Distância percorrida no T6m

A distância média percorrida por ambos os grupos de IC encontra-se em valores de bom prognóstico, ou seja, acima dos 300 metros citados pela maioria dos autores^{33,44,72,77}. Três pacientes do grupo ICFER percorreram distâncias abaixo dos 300 metros no T6m1, enquanto no grupo ICFEN todos ultrapassaram essa marca no T6m2. Considerando somente a distância percorrida, poder-se-ia inferir que o grupo ICFER tem discreta inferioridade de capacidade funcional em relação ao grupo ICFEN, no qual todos percorreram acima de 300 metros, tanto no T6m1 quanto no T6m2, porém sem diferença significativa entre os dois grupos.

A distância média do T6m2, para ambos os grupos de IC, foi maior e com diferença significativa, mas não obteve valores considerados de significado clínico, que seriam em média acima dos 50 metros^{30,73}; entretanto reforça a importância da

realização de pelo menos um teste de aprendizado, já que este influencia os resultados do T6m^{43,44,46,70,74}.

Nos dois grupos de IC, percentuais significativos (ICFEN - 81,8 % e ICFER - 76,0 %) igualaram ou elevaram a distância percorrida no T6m2. Esse resultado está de acordo com a literatura que afirma que a distância caminhada tende a aumentar com a repetição do teste, ou seja, há um efeito de aprendizagem e de familiarização^{40,44,47,70}.

Ao se comparar a distância percorrida no T6m entre os dois grupos de IC, apesar de os valores serem maiores para o grupo ICFEN, não houve diferença significativa entre eles. Este dado concorda, como se verá adiante, com os valores do VO_2 pico, variável que também não demonstrou diferença significativa entre os dois grupos. Pela comparação da distância percorrida não houve então distinção entre os dois grupos de IC em termos de capacidade funcional.

Kervio et al.⁶³ encontraram distâncias médias percorridas de $452,6 \pm 18,7$ metros para 14 ICFER estáveis, pouco acima das distâncias aqui encontradas para este grupo. Esses autores avaliaram outro grupo de ICFER, que classificaram como o de pior classe funcional, por serem IC portadores de ressincronizadores, e a distância média foi $379,6 \pm 20,6$ metros, diferença significativa em relação ao grupo de IC sem ressincronizador.

Faggiano et al.⁶¹ utilizaram o analisador portátil de gás em 26 portadores de ICFER (24 Masc e 2 Fem), com faixa etária bem semelhante ao do presente estudo (56 ± 11 anos), e demonstraram dados bem compatíveis com aqueles aqui encontrados para o grupo ICFER, com distância média do T6m de 419 ± 120 metros. Guimarães et al.⁶², num grupo de ICFER, encontraram no T6m realizado em esteira, utilizando a escala de Borg como moderador de intensidade, distâncias médias de 332 ± 66 metros. Repetindo o T6m com frases de encorajamento padronizadas, essas distâncias se elevaram para 470 ± 48 metros, valores estes que se assemelham aos achados deste estudo, que também empregou frases de incentivo conforme orienta a ATS³⁰.

Estudos que utilizaram o T6m na avaliação da ICFEN, tais como: Farr et al.⁵³, Maeder et al.⁷, Edelmann et al.⁸², Westermann et al.²³ encontraram valores médios que oscilam entre 286 metros e 545 metros. Essa diferença pode ser atribuída à diversidade da gravidade da amostra de ICFEN, padronização do T6m e tamanho do corredor onde se realizou o teste. Faltam estudos analisando grandes amostras na população de ICFEN que estratifiquem melhor essa população em relação às distâncias percorridas no T6m e classificação de classes funcionais mais objetivas, como as obtidas pelo TECP.

Em relação aos níveis de correlação moderados encontrados entre T6m2 com o VO₂ pico do T6m, de um modo geral os valores concordam com a literatura, apesar de haver divergências. Há autores que citam boa correlação entre a distância do T6m e o VO₂ pico, média de 0,73, na IC^{72,80}. Riley et al.⁵⁹ já encontraram uma correlação alta ($r=0,63$). Estudo de Lucas et al.⁷⁵, que avaliou o VO₂ pico ao TECP em pacientes com FE <35 %, um subgrupo de 213 pacientes com VO₂ pico entre 10-20 mL.kg⁻¹.min⁻¹, exibiu baixa correlação com a distância percorrida no T6m ($r=0,28$). Roul et al.⁴¹ também conduziram estudo em 121 pacientes com FE média de 29,6±13 %, e encontraram uma baixa correlação entre VO₂ pico no TECP sintoma limitado e no T6m ($r=0,24$).

Olsson et al.⁷⁰ atribuem essas divergências a não padronização do T6m nos diferentes estudos em relação às variáveis que influenciam os seus resultados, em especial o tamanho do corredor utilizado, uso ou não de estímulo, e também ao tipo de ergômetro do TECP (ciclo versus esteira).

Análise do Comportamento das variáveis durante o T6m

Parâmetros Hemodinâmicos

Pressão arterial

O comportamento das variáveis pressóricas nos dois grupos em relação aos valores basais e máximos no T6m será discutido mais adiante, junto com os respectivos valores do TECP.

Frequência cardíaca

Não ocorreu diferença entre o comportamento médio da FC durante o T6m entre os dois grupos estudados, ambos apresentando elevação semelhante e atingindo valores similares (Tabela 6 e Figura 1). De modo idêntico foi o comportamento da FCmax ao TECP quando comparados os dois grupos.

Observa-se que o grupo ICFEN obtém valores mais estáveis em momento anterior (T3) ao ICFER (T4). A valorização deste achado pode ser interpretada como tendo atingido um estado estável mais precoce, e significar melhor capacidade funcional, conforme afirma Kervio et al.⁶³ para os grupos ICFER por ele estudados. Esses autores ao fazerem análise semelhante comparando dois grupos de ICFER de gravidades diferentes, realçam que a obtenção de um estado estável mais precoce em determinado grupo, teria o significado de esse grupo ter melhores condições clínicas que o outro, ou seja, os pacientes seriam menos graves.

As FC ao final do T6m (T7) se situavam na faixa de 85,7 % para o grupo ICFEN e de 82,9 % para ICFER em relação à FCmax do TECP. Tal percentual se assemelha com os valores percentuais do VO₂ pico do T6m em relação ao VO₂ pico do TECP, e reforça o conceito de o T6m ser, numa população de IC, um teste quase máximo^{45,59-61,63,70}, em especial se realizado com incentivo^{44,70}.

Outro dado de destaque é que as FC finais do T6m são semelhantes quase que numericamente com as FC do LA do TECP para ambos os grupos de IC, reforçando que o T6m requer esforço intenso, realizado igual ou acima do LA de um TECP máximo.

O uso de BBloq, da Clonidina e do BCCálcio em maior prevalência no grupo ICFER é fator que poderia interferir na análise comparativa da resposta da FC entre os dois grupos e na interpretação do fato de os grupos não diferirem no comportamento no T6m para essa variável.

O grupo ICFER estava em uso de BBloq em maior percentual (ICFEN 70,8 % vs. ICFER 88 %), embora sem diferença significativa. Já o grupo ICFEN utilizava em maior percentual a clonidina e os BCCálcio, 45,8 % e 37,5 % respectivamente, apesar de representarem percentuais menores, obtiveram diferença significativa. Em

especial a maior prevalência do uso de BBloq no grupo ICFER e este obtendo FC semelhante ao grupo ICFEN durante o T6m, no qual percorreram distâncias também semelhantes, pode levar à interpretação de que este grupo se esforçou mais para obter a mesma distância, e a FC igual, na realidade, seria maior sem o uso do BBloq. Em contrapartida, os VO_2 relativos dos grupos ICFER e ICFEN foram também semelhantes, assim como o Pulso de O_2 , variáveis que dependem da FC; e ainda, a FC do LA, que retrataria metabolicamente um esforço maior, foi idêntica entre os grupos.

É claro que outros fatores limitantes não contabilizados em relação a esse fármaco poderiam também ser considerados, tais como: tipo e dose total de BBloq, tempo da última dose em relação ao teste, biodisponibilidade para cada paciente, percentual de gordura corporal, etc. Todos esses fatores podem interferir e constituir limitações na interpretação em relação à FC e demais variáveis que a incluam na sua estimativa, como o VO_2 pico e o Pulso O_2 . De qualquer modo, não houve diferença significativa no seu uso entre os dois grupos de IC.

No T6m para a variável FC, apesar de o grupo ICFEN ter obtido valores estáveis em tempo discretamente mais precoce que o grupo ICFER, estes se comportaram de igual modo a partir desse momento: atingiram valores máximos de FC idênticos ao final do T6m e percentuais sem diferença significativa em relação ao TECP de cada grupo. De igual modo, ambos os grupos atingiram FC semelhantes aos da FC do LA, obtido no TECP, e estes dados são compatíveis com a literatura disponível para ICFER^{59-61,63}.

Em relação ao comportamento do Pulso O_2 durante o T6m, não se observou diferença entre os grupos de IC. Ocorreu ascensão inicial até o T3 (segundo minuto) e posterior estabilização. Não há diferença no Pulso de O_2 de pico tanto no T6m quanto para o TECP entre os dois grupos de IC. Ambos os grupos têm seus valores reduzidos em relação ao previsto e com critérios de mau prognóstico.

Variáveis ventilatórias

Os dois grupos apresentaram elevação constante com tendência a se estabilizar após o T4 do T6m, entretanto o grupo ICFER apresentou aumento ao final do sexto minuto do T6m (T7) significativamente maior que o grupo ICFEN. Os valores do VEmax do TECP entre os grupos não foram diferentes.

Observa-se que para ambos os grupos, tende a ocorrer uma elevação discreta, mas constante da VEmin, com estabilização após o terceiro minuto do T6m (T4). Entretanto o grupo ICFER atingiu o valor da VEmax do T6m no sétimo minuto (T7) maior do que o grupo ICFEN, com significado estatístico.

Essa elevação final da VEmin no grupo ICFER vem ao encontro dos achados de Kervio et al.⁶³. Esses autores, apesar de não encontrarem diferenças nos valores de FC e VO_2 relativo entre grupos ICFER de gravidades diferentes, observaram valores não estáveis da VEmin e do VCO_2 nos grupos ICFER, traduzindo uma exigência ventilatória, apesar de valores do VO_2 relativos estáveis, que se justifica pelos pacientes estarem provavelmente se exercitando acima do LA e em esforço não estável.

Nesse estudo⁶³, apesar de valores de VEmin semelhantes nos grupos ICFER avaliados, encontraram padrão de ventilação diferente entre os grupos mais graves ou menos graves. O grupo em pior classe funcional se apresentava com padrão ventilatório mais taquipneico (maior frequência respiratória e menor volume corrente). Devido à limitação do analisador de gás utilizado, não foi realizada tal avaliação no presente estudo.

O QR reflete a relação VCO_2/VO_2 e é também considerado critério para serem obtidos esforços intensos ($>1,0$) ou máximos em exercícios de intensidade crescente ($>1,15$), por retratar o crescente tamponamento do ácido láctico com consequente elevação do VCO_2 ²⁹. Valores de QR $>1,0$ ⁹³ ou $>1,05$ ⁶, já poderiam ser considerados máximos em portadores de IC, de acordo com alguns estudos.

Os resultados aqui encontrados mostram o grupo ICFEN atingindo valores mais elevados ao final do T6m (ICFEN 1,04 vs. ICEFR 0,99), porém sem significado estatístico. A análise da curva mostra que o grupo ICFEN declinou e ascendeu mais

rápido, para depois se estabilizar em relação ao grupo ICFER, no entanto sem significado estatístico.

No grupo ICFEN, dos 22 pacientes que realizaram o T6m, 11 deles obtiveram um QR $\geq 1,0$ (50,0 % do grupo) e, como já citado, pode ser considerado critério de esforço intenso ou máximo para população de IC⁹². Destes 11 pacientes, 7 tiveram QR $\geq 1,10$ (31,8 % do grupo total dos 22), critérios indiscutíveis de teste máximo por essa variável para qualquer população avaliada. No grupo ICFER, 16 pacientes dos 25, representando 64,0 % da amostra, obtiveram um QR acima de 1,0, com 4 deles $\geq 1,10$, critérios indiscutíveis de esforço máximo.

Estes dados concordam com os de Kervio et al.⁶³ que admitem o T6m como teste de esforço intenso pela observação do QR. Isto seria verdadeiro tanto para população de ICFER, grupo estudado por esses autores⁶³, quanto para o grupo ICFEN, estudado neste trabalho.

A análise da VE/VO_2 em cada grupo isolado durante o T6m mostra descenso da curva em ambos os grupos de IC, com posterior ascensão com significado após o quinto minuto de teste (T6 e T7) para ambos os grupos. Ao se comparar os dois grupos só houve diferença na redução inicial que foi mais rápida para o grupo ICFEN, depois foram semelhantes.

O nadir (ponto mais inferior da curva) dessa curva, ou o ponto na qual ela tem ascensão constante, é uns dos critérios utilizados na identificação do LA, ou LV1, num teste máximo^{29,85}. Estima-se que esse conceito possa ser transferido também para o T6m, traduzindo e confirmando que para ambos os grupos de IC, o T6m representou um esforço equivalente ao LA, ou pouco acima desse LA para os dois grupos de IC. A literatura confirma²⁹ que, por vezes, podem-se ter testes máximos e identificar o LA mesmo com $R < 1,0$ na população de IC.

Também não houve para o VE/VO_2 diferença significativa no comportamento desta variável durante o T6m, nem dos valores máximos entre os grupos. Os dois iniciaram elevação mais constante dessa variável próximo ao T5, ou seja, no quarto minuto do T6m.

Em relação a VE/VCO_2 , conforme demonstrado, observou-se diferença significativa na variação do VE/VCO_2 do momento T1 para T3 ($p=0,050$) entre os grupos de IC, ou seja, o grupo ICFEN apresentou queda do T1 para T3 significativamente maior que o grupo ICFER, com posterior estabilização dos valores após o segundo minuto de esforço (T3), com valores de pico pouco superiores ao do LA obtido no TECP (24,5±3,1 T6m vs. 23,6 do LA no TECP).

Além dessa diferença inicial de inclinação e dos valores mostrarem tendência a ser menores no grupo ICFEN, houve diferença significativa na fase final dos valores de pico do T6m entre os dois grupos. Níveis mais elevados da VE/VCO_2 são referenciados na literatura^{29,94} para uma população de IC, traduzindo maior ineficiência ventilatória e identificadores de uma população mais grave.

Pode-se dizer que o grupo ICFEN teve uma inclinação inicial mais acentuada da variável VE/VCO_2 , mas depois se estabilizou como o grupo ICFER, porém em valores menores e com significado estatístico.

O comportamento dessa variável foi a que mais apresentou diferença entre os dois grupos de IC, assim como outras dela derivadas: o VE/VCO_2 *slope* do T6m e também em relação ao TECP para o VE/VCO_2 *slope* e o VE/VCO_2 no ponto do LA, como será comentado adiante.

Kervio et al.⁶³ indicam que uma VE_{min} e VCO_2 , sem estado estável, confirmariam a intensidade do T6m acima do LA, ainda mais com um QR acima de 1,0 e uma curva do VE/VO_2 ascendente, mas com a curva do VE/VCO_2 estável, demonstrando ainda não obtenção de uma intensidade que se permita identificar um ponto de compensação respiratório. Os achados do presente estudo estão em acordo com essa conclusão para os dois grupos de IC.

Variáveis Metabólicas

Consumo de oxigênio (VO_2)

A análise do comportamento do VO_2 relativo do T6m demonstra que ambos os grupos se exercitaram em intensidades de consumo de oxigênio parecidas,

atingindo valores ao final dos seis minutos semelhantes. Igualmente ambos atingiram aparentemente valores estáveis de VO_2 relativo em momentos idênticos, retratando que realizaram esforços em intensidades semelhantes.

A princípio isto poderia retratar níveis de capacidade funcional e consequente acometimento da capacidade funcional também semelhante. Essa ideia é reforçada pela distância percorrida não diferir em nível significativo. Comparando os dois grupos em relação ao TECP, também essa variável não diferiu nos seus valores de pico.

O comportamento do VO_2 durante o T6m no grupo ICFEN não diferiu de estudos semelhantes em populações de ICFER^{59-61,63}, tanto em termos de evolução durante todo o T6m quanto em relação aos percentuais obtidos em relação ao TECP. Ambos os grupos de IC atingiram valores de VO_2 relativo ao final dos seis minutos (T7), acima do VO_2 correspondente ao LA do TECP e em percentuais também semelhantes do VO_2 pico do TECP para os dois grupos de IC (86,45 % do grupo ICFEN vs. 87,28 % do grupo ICFER).

Em relação a variável VCO_2 , esta mostrou tendência a se estabilizar em ambos os grupos a partir do T5 (quarto minuto do T6m), discordando dos dados de Kervio et al.⁶³, que não observaram estado estável até o final do T6m em portadores de ICFER.

A observação da VE, em especial sem estado estável ao final do T6m para o grupo ICFER, apesar de tê-lo em relação ao VO_2 e VCO_2 , confirma a intensidade do T6m acima do LA, ainda reforçado pela observação de um QR acima de 1,0 e curva do VE/VO_2 ascendente.

Interessante rever o estudo de Kervio et al.⁶³ Esses autores⁶³ avaliaram três populações pareadas em relação à idade: um grupo de saudáveis e dois grupos de IC que classificou como de melhor ou pior classe funcional conforme a ausência (ICSR) ou presença de ressincronizadores (ICCR), respectivamente. Os dados do grupo ICCR ao final do T6m em relação ao VO_2 relativo foram na faixa de $14,6 \pm 0,7 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, bem semelhante aos dados do presente estudo para ambos os grupos de IC (ICFEN $13,7 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vs. ICFER $13,7 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Não encontraram diferença em relação ao comportamento dessa variável para obtenção

de estado estável e, com ambos os grupos de IC trabalhando em intensidades relativas semelhantes ao TECP. Os grupos de ICFER do estudo de Kervio et al.⁶³ realizaram seu T6m acima do VO_2 relativo do LA do TECP, concordando com os presentes achados, tanto para ICFER quanto para ICFEN. O VO_2 relativo de pico do TECP do grupo ICCR foi $16,2 \pm 0,6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ também compatível com os achados do presente estudo (ICFEN $15,9 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vs. ICFER $16,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

O VO_2 do LA do TECP obtidos por Kervio et al.⁶³ no grupo ICCR ($11,7 \pm 0,6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) também são bem semelhantes aos encontrados neste estudo, tanto para o grupo ICFER quanto para o grupo ICFEN ($11,76 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ - ICFEN vs. $11,67 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ - ICFER).

A alta intensidade do T6m para os portadores de IC é reforçada pelos estudos de Kervio et al.⁶³, e os prévios de Faggiano et al.⁶¹ e de Foray et al.⁶⁰, que demonstraram que o T6m causa uma demanda acima dos 85 % dos valores do VO_2 relativo de pico de um TECP.

O estudo de Kervio et al.⁶³ não encontra estado estável dos valores absolutos da VE_{min} e do VCO_2 nos dois grupos de IC, com elevação constante durante todo o T6m. Entretanto encontra diferentes padrões respiratórios entre os dois grupos, o que não foi avaliado no presente estudo. O grupo ICCR, pior funcionalmente, tinha um padrão ventilatório mais superficial e com maior frequência respiratória, para obter a mesma VE_{min} que o grupo de IC menos grave.

Foray et al.⁶⁰, em portadores de ICFER, também realizaram T6m acoplado ao analisador de gases, e obtiveram valores médios que oscila de $9,85 \pm 4,8 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ a $16,35 \pm 6,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ na dependência do pior ou melhor estado funcional. Também encontraram valores de VO_2 relativo de pico médio durante o T6m na ICFER, semelhante aos deste estudo, em geral $>85 \%$ do TECP e questionaram se o T6m seria realmente uma avaliação submáxima na IC⁶⁰.

Faggiano et al.⁶¹ avaliaram com analisador portátil de gás 26 portadores de ICFER, com faixa etária bem semelhante à população aqui estudada (56 ± 11 anos) e compararam com um TECP, só que este realizado em cicloergômetro.

Seus dados também foram bem compatíveis com aqueles encontrados no presente estudo, para ambos os grupos de IC. O VO_2 relativo no final do T6m foi $12,9 \pm 4,4 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e no TECP de $15 \pm 4 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, devendo ser considerada a diferença do ergômetro aqui utilizado (esteira).

Os autores⁶¹ encontraram o T6m sendo realizado num consumo de VO_2 relativo a 86 % do TECP, o qual representava 73 % do VO_2 do LA do TECP. Os achados do presente estudo mostram percentuais semelhantes em relação ao TECP, mas em relação ao VO_2 do LA do TECP foram obtidos percentuais mais elevados, correspondendo a 85,03 % do pico VO_2 pico do T6m para o grupo ICFEN e de 88,14 % para os ICFER, sem diferença significativa.

A real possibilidade de a maioria dos pacientes com IC, quer seja ICFEN quer ICFER, realizar um T6m próximo ou acima do LA, é reforçada pela observação da semelhança dos seus valores de pico com valores do VO_2 do LA de um teste máximo e do comportamento do VE/VO_2 que, após atingir seu nadir, tende a ter curva ascendente.

Guimarães et al.⁶² num TECP, obtiveram valores médios da FCmax: $142 \pm 12 \text{ bpm}$; do VO_2 pico: $15,4 \pm 1,8 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$; e da distância máxima percorrida nesse teste: $733 \pm 147 \text{ m}$. Todos os pacientes atingiram níveis considerados de esforço máximo com $\text{QR} > 1,05$ ($1,13 \pm 0,06$). Realizando T6m em esteira, acoplado a um analisador de gás, utilizando escala de Borg moderada para direcionar a intensidade do esforço, a média da distância percorrida foi $332 \pm 66 \text{ m}$, 45 % da distância percorrida num TECP. O VO_2 desse T6m foi 60 % do VO_2 pico do teste máximo, com uma FC de 77 % da FCmax, e o R foi $0,90 \pm 0,04$ (79 % do R máximo).

Ao repetir esse T6m em esteira acoplado a um analisador, agora utilizando as recomendações usuais de incentivo, a média da distância percorrida foi $470 \pm 48 \text{ m}$, 64 % da distância máxima; o VO_2 foi 90 % do VO_2 pico, FCmax de 89 % da FCmax, e o QR foi $1,06 \pm 0,05$ (94 % do R máximo).

Esses dados são compatíveis com os achados do presente estudo tanto para o grupo ICFER estudado pelos autores⁶², quanto para o grupo ICFEN, além

de reforçar o papel do incentivo no T6m⁶².

Ao se analisar em conjunto as variáveis VO_2 pico e QR, esta última podendo ser indicadora de esforços próximos ao máximo ou máximo, observa-se que ambos os grupos, avaliados neste estudo, obtiveram valores $\geq 1,0$ ao final dos seis minutos do T6m, sem diferença significativa. O fato de ambas as populações terem percorrido distâncias semelhantes no T6m e terem obtidos VO_2 relativos também sem significado, sem diferirem em relação ao peso corporal, permite concluir que realizaram trabalho externo e gasto energético semelhante.

Entretanto ao se analisar as variáveis que permitem diferenciar o quanto esse trabalho representou em termos de exigência de intensidade individual para cada grupo, como o QR final do T6m, sua relação com o QR do TECP, a curva do VE/VO_2 e VE/CO_2 e sua relação com esse marcador no nível do LA do TECP, observa-se que o T6m demonstrou tendência de representar um esforço mais intenso para o grupo ICFER.

Em relação aos estudos revisados, todos em ICFER, observa-se que a ICFEN mostra em média igual perfil de comportamento das variáveis avaliadas durante o T6m. Na amostra estudada, comparando os grupos ICFEN e ICFER, o T6m teve uma tendência, apesar de não significativa, de representar um esforço mais intenso no grupo ICFER.

Análise dos valores máximos entre T6m vs. TECP

Variáveis Hemodinâmicas

Resposta da pressão arterial

Comparando as variáveis hemodinâmicas relacionadas à PA para o grupo ICFEN, tanto na situação basal quanto ao esforço máximo, estas foram significativamente mais elevadas ao TECP, exceto pela PADmax que se mostrou sem significado. Os maiores valores do TECP se justificam pela maior demanda de um teste máximo em um grupo no qual o perfil clínico é de hipertensos^{4,28}.

O DPmax também teve diferença significativa entre o T6m e o TECP, provavelmente por associar as diferenças tanto da resposta pressórica quanto da resposta da FC entre os dois testes, que será abordado adiante.

Apesar de valores basais mais elevados, os valores máximos e seus deltas de elevação estão numa faixa que não caracteriza resposta hipertensiva⁸⁵ e podem ser justificados pelos pacientes estarem em vigência de medicação.

A PotCirc ($\text{PotCirc} = \text{PAS} \times \text{VO}_2$)⁹⁴ também obteve diferença significativa. Essa diferença pode ser mais atribuída à resposta da PASmax do que às diferenças do VO_2 entre os dois testes, que não obteve significado.

No grupo ICFER não se observaram diferenças das variáveis relacionadas à PA tão significativas quanto àquelas observadas no grupo ICFEN. Mesmo no pico de esforço as respostas pressóricas não demonstraram significado estatístico, exceto para PAD basal e o DPmax que mostraram valores, apesar de ambos estarem reduzidos, com diferença entre os dois testes. Valores de PAS reduzidos são justificados na ICFER devido a fatores, tais como^{3,29,31,85}: resposta inotrópica deficiente pela disfunção do VE, inclusive caracterizado por valores de Pulso O_2 abaixo de 85 % do estimado, menor resposta da FC e também efeito de fármacos (BBloq, IECA, IRA). Todos esses fatores podem justificar o DP baixo desse grupo.

Os valores da PotCirc de pico apresentaram menores valores em relação ao grupo ICFEN, mas não chegaram a atingir os referenciados como os de pior prognóstico (<1500 em uso de BBloq)⁹⁵.

Comparando as variáveis relacionadas às respostas pressóricas entre os grupos ICFEN e ICFER, estas demonstraram diferenças significativas em todas as variáveis que envolvem o comportamento pressórico, tanto sistólico quanto diastólico, com maiores valores no grupo ICFEN. Esses maiores valores, já evidenciados na situação basal, ficaram mais evidentes para o grupo ICFEN ao esforço, tanto no T6m quanto no TECP.

A análise do DPmax reforça essa diferença entre os dois grupos de IC para os dois testes, demonstrando o perfil de pacientes portadores de HAS no grupo ICFEN.

A comparação do comportamento da PotCirc entre os dois grupos, apesar de não ter mostrado diferença significativa, pela diferença numérica em especial em relação ao TECP, reforça o conceito de que toda variável que inclua resposta pressórica para sua estimativa pode ser fator discriminador entre os dois grupos de IC, tanto para o T6m quanto para o TECP, especialmente devido ao fato de que o VO_2 pico não demonstra esse poder discriminador, tanto nos resultados aqui encontrados quanto na literatura⁵³.

Resposta da frequência cardíaca

No grupo ICFEN, com exceção para os valores da FC basais que não apresentaram significado estatístico, foram encontrados maiores e significativos valores para o TECP, sendo que a diferença da FCmax - FC1Rec teve maior valor para o T6m.

O valor absoluto da FC1Rec foi menor no T6m, mas ao se analisar o seu delta de variação numérica, ou seja a diferença da FCmax - FC1Rec, esta variável foi maior no T6m, de modo significativo. Vale lembrar que para ambos os testes houve recuperação passiva sentada.

Todas as variáveis que analisaram a resposta cronotrópica, comparando T6m vs. TECP, no grupo ICFEN, demonstraram um déficit ou incompetência cronotrópica neste grupo: valores absolutos, reserva cronotrópica percentual ou absoluta e o índice cronotrópico, mesmo considerando-se o uso de BBloq⁸⁵.

O ICrono ($\text{ICrono} = [(FC \text{ Max obtida} - FC \text{ Basal}) / (FC \text{ Max Prevista} - FC \text{ Basal})] \times 100$) que considera a FCmax prevista e obtida além da diferença entre a FC basal e a FCmax⁸⁵, apresentou diferença significativa, sendo maior para o TECP, mas em ambos os testes seus valores traduziam mau prognóstico.

Diversos estudos indicam que o grupo ICFEN tem menor resposta cronotrópica e menor redução da FC de recuperação no primeiro minuto (FC1Rec) em relação ao grupo-controle^{54,67,96}. Borlaug et al.⁶⁷ obtiveram uma FC máxima 40 % menor e uma FC1rec com redução alentecida no grupo ICFEN. No

estudo de Borlaug et al.⁹⁶, os autores atribuem sua menor capacidade funcional como secundária a uma reduzida reserva cronotrópica associada a uma menor reserva vasodilatadora.

Uma anormal redução FC1Rec é de forma independente associada à maior morbidade e mortalidade cardiovascular^{85,97}. Guazzi et al.⁵⁴ e Gharacholou et al.⁹² encontraram menor redução na FC1rec e que uma disfunção diastólica (DD) em repouso era associada de forma independente com uma anormal FC1Rec⁹². No grupo ICFEN deste estudo, encontrou-se um déficit ou incompetência cronotrópica, mas não se observou alteração na FC1Rec, considerando que a recuperação dos dois testes foi sentada.

O grupo ICFER teve perfil da resposta cronotrópica semelhante ao grupo ICFEN, com ambos os testes demonstrando um déficit ou incompetência cronotrópica por qualquer índice avaliado. Neste grupo, apesar da FC1Rec absoluta ter sido menor no T6m, em termos de valor de redução não houve diferença (diferença da FCmax - FC1Rec). O ICrono também demonstrou valores reduzidos e de mau prognóstico.

Comparando os grupos ICFEN e ICFER nos dois testes não houve, em relação à resposta cronotrópica, diferença entre os dois grupos em ambos os testes.

Como já comentado, em ambos os grupos, a FC durante o T6m foi semelhante à FC do LA do TECP, evidenciando que o T6m foi realizado nos dois grupos acima do LA e próximo ao máximo. Ao final do T6m, comparando-se com a FCmax do TECP, as FC se situavam em 85,7 % para o grupo ICFEN e 82,9 % para o ICFER, concordando com os valores percentuais de VO₂ pico de T6m em relação aos do TECP.

Pulso de oxigênio

O Pulso O₂ máximo do T6m e TECP, tanto no grupo ICFEN quanto no ICFER, não mostrou diferença significativa entre os dois testes. Ambos os grupos tiveram

valores de Pulso O_2 reduzidos em relação ao previsto ($>85\%$), ambos na faixa dos 70% , e com valores absolutos abaixo de $12\text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}/\text{bpm}$, considerados de mau prognóstico⁹⁸.

O Pulso O_2 pode representar uma estimativa do comportamento do VS, justificando assim essa redução no grupo ICFER. A literatura informa que também o grupo ICFEN apresenta redução do VS ao esforço^{2,99}. A redução do VS se daria por mecanismos diferentes nessas duas populações de IC, conforme Zile et al.² Na ICFER ter-se-ia uma incompetência inotrópica e recrutamento do mecanismo de Frank-Starling, com aumento do VDF, não recrutamento do VRS e queda do VS ao esforço. Na ICFEN isto ocorreria por redução do VDF numa FC maior e menor tempo de enchimento diastólico num VE rígido, sem recrutar o mecanismo de Frank-Starling. Assim, apesar de elevar o inotropismo com recrutamento do volume de reserva sistólico, o VS cairia.

Variáveis ventilatórias

No grupo ICFEN, comparando os valores médios máximos entre o T6m e TECP somente se observou diferença significativa entre a VEmax e a PV.

Não houve diferença entre os valores máximos do QR entre os dois testes, e seus valores máximos médios se encontram acima de $1,0$, caracterizando como já comentado, o T6m como esforço intenso para essa população. Levando isto em consideração, o T6m de modo semelhante ao TECP representou para o grupo ICFEN uma demanda também máxima ou quase máxima. Isto confirma os relatos da literatura que consideram o T6m, em especial aqueles realizados com palavras de incentivo, um teste quase máximo^{45,59-61,63}. Tal fato seria mais verdadeiro conforme se lide com uma população de maior gravidade ou déficit funcional, ou seja, quanto maior o déficit funcional do grupo estudado mais o teste T6m seria executado próximo ao máximo^{45,59-61,63}.

Como já abordado, o VO_2 pico do T6m representou em média $86,4\%$ do VO_2 pico do TECP, também concordando com os achados da literatura em relação aos estudos que focaram o grupo ICFER^{45,59-61,63}.

Observa-se diferença significativa entre as VEmax entre os dois testes para o grupo ICFEN, sem entretanto haver diferença para o VE/VCO_2 slope. Os valores da VE/VCO_2 slope foram considerados como de bom prognóstico (<30)^{48-50,85}, e tal fato associado a sua não diferença entre os dois testes, pode reforçar a capacidade prognóstica do T6m.

Por último, a análise da PV ($PV = PAS/VE/VCO_2$ slope) também demonstrou diferença entre os dois testes, com maiores valores para o TECP. Essa nova variável prognóstica, relativamente recente⁵², que conjuga a reposta da PAS com o VE/VCO_2 slope, provavelmente apresentou diferença devido à maior PAS do TECP. Entretanto para ambos os testes observaram-se valores de bom prognóstico ($>3,5$).

O grupo ICFER demonstrou perfil semelhante, ou seja: diferenças significativas entre os dois testes para a VEmax e PV, QR acima de 1,0, tanto no T6m e maiores ainda no TECP. Entretanto para o grupo ICFER o VE/VCO_2 slope teve diferença significativa, com valores considerados de bom prognóstico para a amostra estudada.

Também para os ICFER, os valores de QR nitidamente reforçaram o T6m como realmente um teste máximo por essa variável. No T6m, 16 pacientes do grupo de 25 portadores de ICFER, representando 64 % da amostra, obtiveram um QR acima de 1,0, com quatro deles $\geq 1,10$. Importante dado que reforça esta afirmação é o de verificar que tanto a FCmax quanto o VO_2 pico do T6m de ambos os grupo de IC ficaram na faixa dos 85 % do VO_2 Pico do TECP, e igual ou acima dessas respectivas variáveis no corte do LA.

Comparando os dois testes entre os dois grupos de IC, observou-se tendência das variáveis prognósticas como o VE/VCO_2 slope e a PV terem valores piores no grupo ICFER em relação ao grupo ICFEN (maior VE/VCO_2 slope e menor PV), apesar de não atingirem valores críticos. Este fato permite estimar uma identificação de maior gravidade para o grupo ICFER.

Chama atenção a escassez de estudos avaliando a PV para o grupo ICFEN, tanto para o TECP, e principalmente em relação ao T6m.

Variáveis Metabólicas

Consumo de Oxigênio, T1/2 e OUES

Para os dois grupos de IC houve diferença entre o VO_2 Pico do T6m e o do TECP, concordando com a literatura disponível, em especial para ICFER^{45,59-61,63}.

A média do VO_2 pico do T6m representou 86,45 % para o grupo ICFEN e de 87,28 % para o grupo ICFER, em relação ao VO_2 pico do TECP. Tal valor reforça os dados já discutidos em relação à FC e ao QR e configura o T6m como um teste quase máximo para ambos os grupos avaliados e concorda com os valores encontrados na literatura para a população de ICFER^{45,59-61,63}.

Dado interessante é que 7 dos 22 pacientes do grupo ICFEN e 6 dos 14 pacientes do grupo ICFER que realizaram ambos os testes obtiveram VO_2 pico do T6m $\geq$ que o VO_2 pico do TECP, representando respectivamente 31,8 % e 42,8 % do total da amostra de cada grupo que realizou o TECP. Esse valor percentual concorda e supera os de Faggiano et al.⁶¹ (27 %) para uma população de ICFER.

O valor médio do VO_2 do LA do TECP se encontrou a 74,0 % do VO_2 pico do TECP para o grupo ICFEN e correspondeu a 85,03 % do pico VO_2 pico do T6m. Nove (40,0 %) dos 22 pacientes dos ICFEN executaram o T6m abaixo deste VO_2 médio do LA do TECP e 60,0 % do grupo de ICFEN realizaram o T6m acima do LA do TECP.

Em relação ao grupo ICFER, o valor médio do VO_2 do LA do TECP não diferiu muito, ficando na média de 75,0 % do VO_2 pico do TECP, semelhante ao grupo ICFEN; esse valor corresponde a 88,14 % do VO_2 pico do T6m, num percentual um pouco mais elevado. Dos 14 dos pacientes do grupo ICFER que realizaram o T6m e TECP, 5 (31,71 %) realizaram o T6m abaixo do VO_2 médio do LA do TECP, ou seja, 68,29 % realizaram o T6m em esforço acima do seu LA, sendo mais um dado que reforça que esse teste representou um esforço de maior intensidade para o grupo ICFER.

Os resultados aqui obtidos confirmam os dados da literatura^{7,20,21,54,67,83}, que mostram para ICFEN um VO_2 pico reduzido em relação aos previstos para sexo e idade, sem diferença para a amostra de ICFER, e reafirmando sua gravidade⁷.

Os valores aqui encontrados do VO_2 pico relativo para o grupo ICFEN estão de acordo com os achados de Guazzi et al.⁷¹. Esses autores⁷¹ avaliaram 253 pacientes com IC, ICFER (n=211) e ICFEN (n=42), realizando T6m e TECP e acompanhamento por quatro anos. O VO_2 pico relativo médio do TECP para o grupo ICFEN foi $15 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, com um $\text{QR}=1,05$, que os autores consideram um TECP máximo⁷¹.

O OUES também teve igual comportamento nos dois grupos de IC. Apesar da tendência dos menores valores para o T6m, não se obteve significado estatístico na comparação entre os valores obtidos no T6m e no TECP. A comparação dessa variável entre os dois grupos de IC nos dois testes também não mostrou diferença significativa.

A literatura cita um dado importante: que o OUES apresenta a qualidade de poder ser avaliada mesmo em intensidades submáximas¹⁰⁰. Quanto maior seu valor numérico, maior seria a eficiência do VO_2 em relação ao logaritmo de base 10 da ventilação, e os valores abaixo de 1,2 seriam de mau prognóstico¹⁰⁰. Apesar de a literatura²⁹ citar que tanto a ICFER quanto a ICFEN podem obter valores reduzidos, os dois grupos de IC avaliados obtiveram valores acima de 1,2.

Em relação às variáveis metabólicas, a que mais marcou diferença entre os dois grupos de IC foi a cinética do consumo de oxigênio na recuperação, o T1/2. Houve diferença significativa no T1/2 entre os dois testes, T6m vs. TECP, com maior e significativo tempo de recuperação no TECP, para os dois grupos de IC. Isto é explicado pela maior intensidade de esforço representada pelo esforço máximo do TECP.

Os valores do T1/2 para o T6m para ambos os grupos de IC encontrados não chegaram a preencher critérios de mau prognóstico. Autores referenciam valores normais de 60-120 s²⁹, outros como até 90 s⁹⁵. Mesmo considerando o valor de 90 s, os dois grupos de IC não ultrapassaram esse valor no T6m.

Considerando o TECP, observa-se que os dois grupos ultrapassaram o valor de 90 s e mostraram diferença significativa entre ICFEN e ICFER, com somente o grupo

ICFER preenchendo ambos os critérios de mau prognóstico, obtendo um valor de T1/2 médio de 138 s.

Dentre as variáveis metabólicas, o T1/2 apresentou diferença significativa importante tanto em relação ao TECP quanto para o T6m, com piores valores para o grupo ICFER, podendo ser considerada como discriminadora entre os grupos de IC.

Uma importante aplicabilidade deste estudo é de se concluir que o grupo ICFEN na maioria das variáveis demonstra ser tão grave quanto o grupo ICFER. Outro item é a confirmação do T6m como instrumento de fácil aplicação, bem aceito pelos pacientes, de baixo custo e por representar um percentual de esforço significativo do TECP. O percentual oscila na faixa de 85 % do TECP, concordando com as literaturas revisadas. Sua FC final se assemelha às FC do LA do TECP. Este dado permite utilizar o T6m para a prescrição de exercícios aeróbios para esta população.

Limitações do estudo

São identificadas algumas limitações neste estudo:

Devido ao tamanho da amostra avaliada, estudos adicionais estendendo o número de pacientes são necessários para validar algumas das conclusões.

A diferença do perfil clínico entre ICFEN e ICFER fez com que predominasse o sexo feminino na ICFEN e o masculino na ICFER. Isto pode influenciar as variáveis referentes à capacidade funcional, pois as mulheres partiriam de menor capacidade aeróbia e mesmo no desempenho do T6m, por menor estatura, menor passada e desvantagem biomecânica. De igual modo, o perfil clínico da ICFEN predomina em pacientes portadores de síndrome metabólica e, assim, o maior sobrepeso/obesidade com potencial influência na capacidade funcional ao se comparar os dois grupos de IC.

Na avaliação funcional também não foram considerados os determinantes periféricos do VO_2 pico tais como o sistema de transporte de oxigênio ou alterações da musculatura periférica.

Foi definida somente a manutenção do uso dos medicamentos, sem mudança das doses usuais, em todos os dias dos testes. O uso em maior percentual de betabloqueadores pelo grupo de ICFER e da clonidina e BCCálcio pelo grupo ICFEN, também pode ter influenciado a interpretação das variáveis que integram a FC no seu cálculo. Esse controle exigiria investigação específica dessa influência, partindo para controles mais rígidos tais como: dose total de cada paciente, hora de ingesta dessa dose em relação à hora de cada teste, influência da composição corporal e função hepática e renal na biodisponibilidade do medicamento, etc. Tal avaliação não foi o foco do estudo.

Não foi realizada espirometria nos grupos avaliados, sendo excluídos os DPOC pela história clínica e exame físico e a não dessaturação ao esforço. Também por esse motivo não foi valorizada a reserva ventilatória como variável a ser analisada, pois dependeria da utilização de parâmetros somente estimados.

CONCLUSÕES

A análise realizada do comportamento das variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas através de analisador de gases portátil em portadores de ICFEN, durante o T6m, permite concluir:

- a) O grupo ICFEN se equipara ao grupo ICFER na maioria das variáveis analisadas durante o T6m;
- b) As variáveis que tiveram valor discriminativo nesta cinética foram: o equivalente ventilatório do CO_2 (VE/VCO_2), VE/VCO_2 *slope*, a potência ventilatória (PV) e a cinética de recuperação do oxigênio (T1/2), identificando o T6m como um esforço de maior intensidade para o grupo ICFER;
- c) As variáveis hemodinâmicas do T6m que incluem na sua estimativa o comportamento da PA tiveram poder discriminativo entre os grupos ICFEN e ICFER, sendo sempre de maior valor para o grupo ICFEN;
- d) O T6m representa um esforço quase máximo para ambos os grupos, ICFEN e ICFER, sendo executado acima do limiar anaeróbio do TECP e acima de 85 % do VO_2 relativo pico e da FCmax do TECP.

Em relação ao TECP tiveram poder discriminativo entre os grupos ICFEN e ICFER:

- a) As variáveis hemodinâmicas que incluem na sua estimativa o comportamento da PA: PAS e PAD basal, PAS e PAD de pico e o DPmax;

- b) As variáveis ventilatórias: VE/VCO_2 *slope*, VE/VCO_2 no LA e a potência ventilatória, com valores indicativos de maior ineficiência ventilatória para o grupo ICFER;
- c) Para as variáveis metabólicas somente a cinética de recuperação do oxigênio ($T_{1/2}$) teve importante valor discriminativo entre os grupos ICFEN e ICFER, com valores mais representativos de mau prognóstico para o grupo ICFER.

REFERÊNCIAS

1. Moutinho MAE, Colucci FA, Alcoforado V, Tavares LR, Rachid MBF, Rosa MLG, et al. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com disfunção sistólica na comunidade. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(2):145-50.
2. Zile MR, Kjellstrom B, Bennett T, Cho Y, Baicu CF, Aaron MF, et al. Effects of exercise on left ventricular systolic and diastolic properties in patients with heart failure and a preserved ejection fraction versus heart failure and a reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):508-16.
3. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):561-9.
4. Jorge AJL, Mesquita ET. Insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal: estado da arte. *Rev SOCERJ.* 2008;21(6):409-17.
5. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 supl. 1):3-70.
6. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DA, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 supl. 1):1-33.
7. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(11):855-63.
8. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):36-46.
9. 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.
10. Grossman W. Defining diastolic dysfunction. *Circulation.* 2000;101(17):2020-1.
11. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1948-55.

12. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al; Cardiovascular Health Study Research Group. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol.* 2001;87(4):413-9.
13. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction. is it really a disorder of diastolic function? *Circulation.* 2003;107(5):656-8.
14. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol.* 2000;86(10):1090-6.
15. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation.* 2003;107(5):659-63.
16. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1565-74.
17. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: prevalence and prognostic insights. *Eur Heart J.* 2008;29(22):2751-9.
18. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation.* 2002;105(12):1503-8.
19. Mesquita EV, Jorge AJL. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal – novos critérios diagnósticos e avanços fisiopatológicos. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(2):180-7.
20. 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.
21. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA.* 2002;288(17):2144-50.
22. Kitzman DW. Diastolic dysfunction: one piece of the heart failure with normal ejection fraction puzzle. *Circulation.* 2008;117(16):2044-6.

23. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117(16):2051-60.
24. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):905-18.
25. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101(17):2118-21.
26. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*. 2001;104(7):779-82.
27. Paulus WJ, Tschöpe 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.
28. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
29. 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.
30. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
31. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GF, Bittner VA, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.

32. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA*. 1993;270(14):1702-7.
33. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, Sevimli S, Aksakal E, Senocak H, et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(2):166-9.
34. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
35. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. Rep 63-6. *Rep Civ Aeromed Res Inst US*. 1963:1-8.
36. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA*. 1968;203(3):201-4.
37. Reybrouck T. Clinical usefulness and limitations of the 6-minute walk test in patients with cardiovascular or pulmonary disease. *Chest*. 2003;123(2):325-7.
38. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J*. 1976;1(6013):822-3.
39. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6329):1607-8.
40. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132(8):919-23.
41. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-min walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J*. 1998;136(3):449-57.
42. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barberà JA, Rodriguez-Roisin R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;20(3):564-9.
43. Zugck C, Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J*. 2000;21(7):540-9.
44. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119(1):256-70.

45. Carvalho EE, Costa DC, Crescêncio JC, Santi GL, Papa V, Marques F, et al. Insuficiência cardíaca: comparação entre o teste de caminhada de seis minutos e o teste cardiopulmonar. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):59-64.
46. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Riccardi R, Riccardi PG, et al. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure: is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J.* 2001;22(6):488-96.
47. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S; RESOLVD Pilot Study Investigators. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2001;142(4):698-703.
48. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation.* 2007;115(18):2410-7.
49. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al; American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007;116(3):329-43.
50. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev.* 2008;13(2):245-69.
51. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Heart.* 2007;93(10):1285-92.
52. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, et al. Ventilatory power: a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):621-6.
53. Farr MJ, Lang CC, Lamanca JJ, Zile MR, Francis G, Tavazzi L, et al; MCC-135 GO1 Investigators. Cardiopulmonary exercise variables in diastolic versus systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;102(2):203-6.
54. Guazzi M, Myers J, Peberdy 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.
55. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(10):1883-90.

56. Arruda AL, Pellikka PA, Olson TP, Johnson BD. Exercise capacity, breathing pattern, and gas exchange during exercise for patients with isolated diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(7):838-46.
57. Moore B, Brubaker PH, Stewart KP, Kitzman DW. VE/VCO₂ slope in older heart failure patients with normal versus reduced ejection fraction compared with age-matched healthy controls. *J Card Fail.* 2007;13(4):259-62.
58. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest.* 1995;108(2):452-9.
59. Riley M, McParland J, Stanford CF, Nicholls DP. Oxygen consumption during corridor walk testing in chronic cardiac failure. *Eur Heart J.* 1992;13(6):789-93.
60. Foray A, Williams D, Reemtsma K, Oz M, Mancini D. Assessment of submaximal exercise capacity in patients with left ventricular assist devices. *Circulation* 1996;94(9 Suppl)II-222-6.
61. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Lavatelli A, Giordano A. Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. *Am Heart J.* 1997;134(2 Pt 1):203-6.
62. Guimarães GV, Bellotti G, Bacal F, Mocelin A, Bocchi EA. Pode o teste ergoespiométrico de caminhada de seis minutos ser representativo das atividades habituais de pacientes com insuficiência cardíaca? *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(6):553-60.
63. Kervio G, Ville NS, Leclercq C, Daubert JC, Carre F. Cardiorespiratory adaptations during the six-minute walk test in chronic heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(2):171-7.
64. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):202-9.
65. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19(7):990-1003.
66. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation.* 2003;107(5):714-20.

67. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138-47.
68. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
69. Rubim VS, Drumond Neto C, Romeo JL, Montera MW. Valor prognóstico do teste de caminhada de seis minutos na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(2):120-5.
70. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JG. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2005;26(8):778-93.
71. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):549-55.
72. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest*. 1996;110(2):325-32.
73. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J*. 2009;39(8):495-501.
74. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? *Am Heart J*. 2003;146(1):129-33.
75. Lucas C, Stevenson LW, Johnson W, Hartley H, Hamilton MA, Walden J, et al. The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival. *Am Heart J*. 1999;138(4 Pt 1):618-24.
76. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax*. 1984;39(11):818-22.
77. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(3):247-52.

78. Rostagno C. Six-minute walk test: independent prognostic marker? *Heart*. 2010;96(2):97-8.
79. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, Brawner CA, Swank AM, McKelvie RS, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2653-61.
80. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Brentana L, Dei Cas L. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):687-91.
81. Bittner V. Exercise testing in heart failure: maximal, submaximal, or both? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):123-5.
82. 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: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780-91.
83. Bhella PS, Prasad A, Heinicke A, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B, et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(12):1296-304.
84. Holland DJ, Sacre JW, Leano RL, Marwick TH, Sharman JE. Contribution of abnormal central blood pressure to left ventricular filling pressure during exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Hypertens*. 2011;29(7):1422-30.
85. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 supl. 1):1-26.
86. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(supl. 1):1-28.
87. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, Proserpio C, Sarzi Braga S, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):299-308.

88. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD; Gruppo di Studio Fisiologia dell'Esercizio, Cardiologia dello Sport e Riabilitazione Cardiovascolare of the Italian Society of Cardiology. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J.* 2007;153(5):859-67.
89. Scott JM, Haykowsky MJ, Eggebeen J, Morgan TM, Brubaker PH, Kitzman DW. Reliability of peak exercise testing in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2012;110(12):1809-13.
90. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):153-6.
91. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR), Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):485-94.
92. Gharacholou SM, Scott CG, Borlaug BA, Kane GC, McCully RB, Oh JK, et al. Relationship between diastolic function and heart rate recovery after symptom-limited exercise. *J Cardiac Fail.* 2012;18(1):34-40.
93. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J.* 2006;27(6):684-90.
94. 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(3):239-43.
95. Cohen-Solal A, Tabot JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23(10):806-14.
96. 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.
97. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):552-5.

98. Oliveira RB, Myers J, Araújo CG, Abella J, Mandic S, Froelicher V. Maximal exercise oxygen pulse as a predictor of mortality among male veterans referred for exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*. 2009;16(3):358-64.
99. Lim JG, McAveney TJ, Fleg JL, Shapiro EP, Turner KL, Bacher AC, et al. Oxygen pulse during exercise is related to resting systolic and diastolic left ventricular function in older persons with mild hypertension. *Am Heart J*. 2005;150(5):941-6.
100. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):194-201.

APÊNDICE - Exercício na insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal (Artigo científico)

Rev Bras Cardiol. 2013;26(4):26-32
julho/agosto

Teixeira et al.
ICFEN e exercício
Artigo de Revisão

Artigo
de Revisão

Exercício na Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Normal

1

Exercise in Heart Failure with Normal Ejection Fraction

José Antônio Caldas Teixeira¹, Pedro Soares Teixeira², Antonio Claudio Lucas da Nóbrega³, Denizar Vianna Araújo⁴

Resumo

Atualmente metade dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) tem função sistólica normal ou mínima redução, e são diagnosticados como tendo disfunção diastólica e, portanto, classificados como IC com disfunção diastólica ou IC com fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) normal (ICFEN). Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura sobre o comportamento da ICFEN durante o exercício, em especial os pacientes que utilizaram o teste de esforço cardiopulmonar (TECP), para melhor compreensão da fisiopatologia dos seus sinais e sintomas. Realizou-se revisão na base de dados PubMed e Medline de trabalhos realizados em humanos, retroativo de 2008 até 2012. Selecionaram-se também as contrarreferências de relevância histórica. Resultados: Os mecanismos centrais e periféricos propostos como contribuintes para a evolução e manifestações clínicas da ICFEN são: performance diastólica alterada; disfunção sistólica; acoplamento ventrículo-vascular alterado associado a reserva vasodilatadora reduzida; incompetência cronotrópica com menor reserva cronotrópica; maior reatividade vascular pulmonar; redução das dimensões das câmaras do VE e redução do relaxamento ativo durante a diástole com redução da complacência das câmaras ventriculares. Vários desses mecanismos podem ser identificados pelo TECP, através dos indicadores: redução do VO_2 pico; excessiva elevação na relação $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{ slope}$; ocorrência da oscilação ventilatória; menor VO_2 no limiar anaeróbio; menor relação VO_2 /carga de trabalho;

Abstract

Today, 50 % of Heart Failure (HF) patients have normal systolic functions or with minimal reductions, diagnosed with diastolic dysfunction and classified as HF with diastolic dysfunction or HF with Normal Ejection Fraction (HFNEF) of the left ventricle (LV). The purpose of this project is to review papers describing HFNEF behavior during exercise, especially for patients undergoing Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET), in order to obtain a better understanding of the pathophysiology of their signs and symptoms. Papers dated between 2008 and 2012 in the PubMed and Medline databases were reviewed for projects with human beings, also selecting counter-references of historical relevance. Results: The main and peripheral mechanisms proposed as contributing to the development and clinical manifestations of HFNEF are: modified diastolic performance; systolic dysfunction; altered ventricular-arterial coupling associated with an impaired arterial vasodilator reserve; chronotropic incompetence with a lower chronotropic reserve; increased pulmonary vascular reactivity; reduction in LV chamber dimensions and reduction in active relaxation during diastole with decreased capacitance. Several of these mechanisms may be identified through the CPET through the following indicators: peak VO_2 reduction; excessive increase in the $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{ slope}$ rate; EOB occurrence; lower anaerobic threshold VO_2 ; lower VO_2 /workload ratio;

¹Departamento de Medicina Clínica – Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói, RJ - Brasil

²Hospital Pró-Cardíaco - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

³Departamento de Fisiologia e Farmacologia e Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói, RJ - Brasil

⁴Departamento de Clínica Médica – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Correspondência: José Antônio Caldas Teixeira

E-mail: jacaldas@hotmail.com; jacaldas@uninet.com.br

Rua Presidente João Pessoa, 248 – Icaraí – 24220-331 – Niterói, RJ – Brasil

Recebido em: 14/05/2013 | Aceito em: 14/06/2013

menor VO_2/FC ; menor reserva cronotrópica e FC de recuperação e maior grau de dispnéia de esforço.

lower VO_2/HR ; lower chronotropic reserve and recovery HR; and greater effort dyspnea.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Exercício; Insuficiência cardíaca diastólica

Keywords: Heart failure; Exercise; Diastolic heart failure

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome que traz a imagem de um coração dilatado, com fração de ejeção (FE) reduzida. Entretanto, atualmente 50% dos portadores de IC tem normal ou mínima redução da função sistólica e são diagnosticados como tendo disfunção diastólica, classificados como IC com disfunção diastólica (DD)¹⁻¹¹. Observa-se então o quadro clássico de IC, com uma FE do ventrículo esquerdo (VE) reduzida, denominada IC de FE reduzida (ICFER)^{8,9}. Por outro lado, quando a anormalidade da função diastólica é dominante, com a FE do VE preservada, esta síndrome é denominada IC com FE do VE normal (ICFEN)^{8,9}. Nesta revisão, utilizar-se-á sempre o termo de ICFEN, mesmo quando se discutem artigos que utilizam o termo IC com DD (ICDD).

A ICFEN é uma síndrome clínica marcada por limitação na capacidade funcional, caracterizada pela queixa de dispnéia e/ou fadiga. O exercício sempre foi utilizado como instrumento de recrutar as reservas cardiovasculares e desmascarar doenças subclínicas. Saber como a ICFEN reage ao exercício através do teste ergométrico convencional, da associação deste com analisadores de gases (teste de esforço cardiopulmonar-TECP), ou acoplado a avaliações não invasivas como o ecocardiograma, e mesmo invasivas na sala de hemodinâmica é de suma importância para entender sua fisiopatologia.

O objetivo deste trabalho foi revisar o comportamento da ICFEN perante o esforço, em especial os trabalhos que utilizaram o teste de esforço cardiopulmonar (TECP), para melhor compreensão da fisiopatologia dos seus sinais e sintomas.

Foram levantados através da PubMed, trabalhos realizados em humanos, retroativo há cinco anos, cruzando as palavras-chave: "Insuficiência cardíaca", "Disfunção diastólica", "IC com fração de ejeção preservada", "IC com fração de ejeção normal", "Exercício", "Ecocardiograma de esforço" e "Teste de esforço cardiopulmonar". Selecionaram-se também as contrarreferências de relevância histórica. Procurou-se desenvolver uma evolução temporal dos principais artigos que preencheram os critérios adotados.

Conceito de ICFEN

Na ICFEN, é típico serem observadas anormalidades do relaxamento ativo e uma rigidez ativa, ou seja, uma disfunção diastólica^{12,13}. Mecanismos centrais e periféricos têm sido propostos como contribuição para a evolução e manifestações clínicas da ICFEN. São eles: alterada performance diastólica¹³, disfunção sistólica^{5,14}, acoplamento alterado ventrículo-vascular¹⁵ associado a uma reserva vasodilatadora reduzida¹⁶, incompetência cronotrópica com menor reserva cronotrópica¹⁶, maior reatividade vascular pulmonar¹⁷, redução das dimensões das câmaras do VE^{16,18,19}, redução do relaxamento ativo durante a diástole e redução da complacência das câmaras ventriculares^{13,20}.

A distinção entre ICFEN e ICFER de modo não invasivo é baseada na medida da FE feita pelo ecocardiograma (ECO) e em variáveis obtidas pelo ecoDopplercardiograma tissular (EDT)²¹. Os portadores de ICFEN também apresentam anormalidades complexas da função sistólica e diastólica do VE, em especial na análise do processo de torção e distorção da câmara ventricular durante a sístole e a diástole^{5,22}. A relação E/E' (E =velocidade de fluxo precoce mitral ao Doppler convencional; E' =velocidade de pico diastólico precoce anular lateral da mitral ao EDT) distingue os pacientes portadores de ICFEN dos não portadores, e essa relação se correlaciona com as medidas invasivas da função diastólica²¹. Assim um aumento da relação E/E' indica elevada pressão de AE e fornece um indicador não invasivo de ICFEN^{10,21}.

A hipótese atual é que na ICFEN haja uma combinação de anormalidades sistólicas e diastólicas particularmente envolvendo a torção e deformação ventricular (*strain*), levando à redução da sucção ventricular, retardo da distorção e prejudicando o enchimento precoce do VE, e que estes mecanismos sejam importantes na gênese dos sintomas, em especial quando a diástole se encurta, como no esforço⁵.

Exercício e ICFEN

Na ICFEN um ventrículo rígido e com menor velocidade de relaxamento durante a diástole requer maior pressão de enchimento¹¹ e essa pressão

diastólica elevada aumentaria a pressão diastólica final (PDF) de VE e desencadearia a dispnéia ao esforço. Entretanto esse conceito se origina de dados obtidos durante o repouso, daí a importância de se avaliar durante o esforço, quando os pacientes são mais sintomáticos¹³.

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) fornece dados diagnósticos cruciais do paciente com IC, orientando tratamento, prognóstico e auxilia nas tomadas de decisões²³. O TECP e o ECO provêm informações complementares importantes, permitindo estabelecer a gravidade e a incapacidade funcional da doença. Variáveis como o consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico) e a relação ventilação minuto/ VCO_2 (VE/VCO_2 slope) têm se mostrado bons marcadores prognósticos²³. Essas variáveis estão bem estabelecidas como marcadores clínicos e de prognóstico da ICFER, mas seus significados na ICFEN ainda não estão totalmente estabelecidos^{24,25}; as evidências iniciais indicam que o TECP também provê informações diagnósticas e prognósticas na ICFEN²⁶ assim como na ICFER²³.

Kitzman et al.⁶, em ciclo e com analisadores de gases, tiveram como principal achado um menor VO_2 pico, devido a menores volumes sistólicos (VS) e diferença arteriovenosa de oxigênio ($\text{Dif(a-v)}\text{O}_2$). Esse VS foi atribuído à incapacidade de recrutar o mecanismo de Frank Starling (FS), e mesmo com a elevação de até duas vezes da pressão de enchimento, associado ao aumento da PDF do VE, não ocorria elevação concomitante dos volumes diastólicos finais (VDF). O grupo-controle (GC) aumentava os seus volumes durante o esforço, dando suporte de que a intolerância ao esforço na ICFEN resultava de uma falência do mecanismo de FS devido à disfunção diastólica.

Segundo Kawaguchi et al.¹⁵, a ICFEN tem um anormal acoplamento ventricular-arterial periférico, devido à rigidez de ambos, e assim influenciando na diástole ao comprometer seu enchimento e elevando a PDF do VE. Uma elastância final de VE alterada afetaria a reserva contrátil, quer seja pela hipertrofia quer pela fibrose. Alterando a elastância final de VE e a elastância arterial, ter-se-ia uma pós-carga elevada. Isso elevaria a demanda energética do miocárdio, pois uma rigidez arterial aumenta o consumo miocárdio de oxigênio (MVO_2) para um dado VS, e a rigidez ventricular amplia esse efeito. Finalmente a elevação da rigidez ventrículo-arterial, com sua consequente elevação da pressão arterial sistólica (PAS), em especial durante um esforço, retardaria o relaxamento diastólico, assim limitando o enchimento e levando a maiores PDF do VE. Tal fenômeno exacerba a disfunção diastólica e eleva a demanda energética do miocárdio. Essa rigidez combinada teria papel importante na fisiopatologia da ICFEN.

O único modo de afirmar que a ICFEN tem anormalidades no componente passivo da diástole é demonstrar que a curva da relação pressão/volume (P/V) se apresenta desviada para cima em relação à curva normal, anormalidade fundamental da ICFEN^{1,11}. Por que estaria desviada essa curva P/V nesses pacientes? Kawaguchi et al.¹⁵, discordando dos dados de Zile et al.¹⁰, observaram que a ICFEN ao esforço era capaz de elevar a pré-carga com pouco ou nenhum efeito na relação P/V, apesar de substancial prolongamento na constante do tempo de relaxamento. A rigidez pode estar elevada, mas isso parece ser mais um resultado do que a causa de uma pressão de enchimento elevada, o que foi sugerido como sendo decorrente da combinação da rigidez ventricular e arterial¹⁵.

Lim et al.²⁷ encontraram associação tanto da DS quanto da DD com a curva do VO_2/FC atenuada durante o esforço, sugerindo uma deficitária elevação do VS ao esforço. Uma relação E/A do fluxo mitral reduzida e uma redução do encurtamento do longo eixo do VE durante a sístole, ambas foram associados com uma deficitária curva do VO_2/FC . Essa redução da curva do VO_2/FC ao esforço é mais sensível do que a FE e mais precoce em identificar DS do VE.

Rovner et al.²⁸ realizaram estudo com objetivo de: a) determinar a relação entre o relaxamento do miocárdio em repouso e a habilidade de elevar o gradiente de pressão intraventricular diastólico (GPIVED), um marcador dessa força de sucção diastólica, durante o esforço; b) verificar se essa habilidade durante o esforço seria determinante da capacidade aeróbica; c) verificar se o aumento da GPIVED tem ação de prevenir a elevação das pressões de enchimento durante o esforço. Realizavam ECO pré e pós-TECP em esteira. Os autores encontraram que o delta GPIVED ao esforço tinha correlação positiva com o VO_2 pico, ou seja, melhor relaxamento com maior VO_2 pico. A pressão em cunha do capilar pulmonar (PCCP) estimada no basal era menor no GC. A elevação das pressões de enchimento ao esforço foram mais pronunciadas na ICFEN, encontrando correlação também negativa entre PCCP e GPIVED, significando que as alterações das pressões de enchimento de VE ao esforço estão muito relacionadas à capacidade de relaxamento do VE durante a diástole. Ao se estimar a rigidez ventricular, também foi observado um VE mais rígido na ICFEN. Os ICFEN tinham VE mais rígidos com inabilidade de relaxar e acomodar a sobrecarga durante o esforço com a redução do tempo diastólico ao exercício, sendo evidente a participação da maior FC em reduzir esse tempo.

Podem-se citar três limitações não diastólicas na ICFEN¹⁶. Uma menor resposta cronotrópica, com

elevação e recuperação mais lenta e menor FC de pico, sugerindo a presença de uma anormalidade autonômica. Essa menor queda da FC1rec é fator preditor de mortalidade cardiovascular²⁹, e pode estar presente em mais de 50% das ICFEN¹⁶. Outra limitação seria uma deprimida resposta vasodilatadora, que afeta a perfusão muscular, em parte atribuído a uma deprimida síntese de óxido nítrico (ON). Por último é observado marcante disparidade na reserva sistólica contrátil no pico de esforço entre os ICFEN^{16,30}. Os três fatores contribuem na sintomatologia durante o esforço. Conclui-se que na ICFEN, o enchimento diastólico é comprometido como resultante de acometimento do relaxamento ativo e/ou também do passivo. Uma elevada pressão de enchimento irá aumentar as pressões no sistema pulmonar e, eventualmente, conduzir a uma congestão pulmonar¹⁶.

Westermann et al.²⁰ avaliaram a relação P/V em três situações: repouso, durante esforço isométrico imposto por um *handgrip* (HG) deitado e com os braços elevados, e com aumento da FC causada por marca-passo (MP). Realizando também teste de caminhada de seis minutos (T6m) e TE em ciclo, comparando-se tudo a GC. Observaram que nas condições basais, não havia diferenças dos índices de função sistólica exceto a pressão sistólica final maior na ICFEN. Na FC de 120 bpm pelo MP, os ICFEN tiveram redução do VDF e do VS, também evidenciado por pequeno desvio para a esquerda da relação P/V. A ICFEN se caracterizou por menor DC, VS e VDF ao induzir uma FC de 120 bpm por MP. As medidas da relação P/V e função ventricular antes e após HG mostrou menor FC e tempo de esforço na ICFEN. O VDF não foi diferente, mas a PDF foi mais elevada na ICFEN, com maior rigidez em relação ao GC, mas não em relação ao seu basal. A DD na ICFEN era demonstrada por um relaxamento VE prolongado e maior rigidez²⁰. A maior rigidez do VE contribuiu para elevar a PDF ao HG e reduzir seu VS ao aumentar a FC por MP. Encontraram ainda: menor capacidade funcional visto pelo TE em ciclo e pelo T6m.

Essa rigidez ventricular, anormalidades no relaxamento ativo e elevação na rigidez passiva cardíaca são discordantes em outros autores^{15,16}, que encontraram altas pressões de enchimento resultantes de um desvio para cima da relação P/V sem maior rigidez do VE, mas com rigidez arterial, o que não foi observado por Westermann et al.²⁰

Westermann et al.²⁰ elevaram a FC até 120 bpm com MP, mimetizando a demanda cardíaca durante esforços. Obtiveram uma redução do VDF e da PDF ao aumentar a FC resultante da anormal rigidez diastólica que se manifestava ao se reduzir o tempo de enchimento diastólico com a maior FC. Observaram

menores VDF e consequentes menores VS, indicados pelo desvio para a esquerda e afilamento da relação P/V. Essa redução do DC pode contribuir para as queixas da ICFEN ao esforço. Esses autores²⁰ comprovaram que uma DD, com elevação da rigidez do VE contribui para as anormais respostas cardiovasculares da ICFEN, e que a elevação da FC, restringindo o enchimento de VE com seu enchimento diastólico prejudicado, contribui para sua sintomatologia. Opõem-se aos trabalhos de Maurer et al. de 2005³¹ e 2007³², que evidenciaram uma sobrecarga fluidica e aumento dos volumes ventriculares na ICFEN, e mostraram que o aumento das pressões de enchimento ventricular ocorria sem sobrecarga de volume ou aumento das câmaras do VE²⁰.

Os trabalhos de Westermann et al.²⁰, além de Borlaug et al.¹⁶ e de Brubaker et al.³³, confirmaram que significativa proporção dos portadores de ICFEN tem anormal amortecimento da resposta da FC ao esforço. Ainda mais, quanto maior a deficiência cronotrópica, maior intolerância ao esforço.

Na avaliação da função do VE, sistólica e diastólica, na ICFEN, ao ECO e num TECP, a literatura identifica anormalidades, tais como⁵: redução do *strain* sistólico radial e longitudinal tanto em repouso quanto em esforço, redução da reserva funcional longitudinal sistólica e diastólica (a velocidade anular mitral não se eleva normalmente), redução da rotação ventricular sistólica em repouso que também não se elevava ao esforço (oposto do que ocorre em indivíduos normais), retardo da distorção ventricular associado à piora ao esforço e, por fim, reduzida sucção ventricular, com consequente redução da elevação volume sistólico ao esforço.

Tan et al.⁵ foram dos primeiros a estabelecerem tanto a função longitudinal quanto a rotação apical ao esforço. Redução e retardo da distorção ao esforço sem dúvida impede a sucção do VE na diástole precoce e retarda o enchimento rápido, de modo que o enchimento irá ocorrer na diástole tardia durante a sístole atrial, e isto explicará os achados comuns do padrão de relaxamento retardado das velocidades de enchimento mitral associado com a idade e HVE^{34,35}. Sugerem que estas anormalidades fundamentais da função ventricular, tanto na sístole quanto na diástole, são mais relevantes na gênese dos sintomas de dispneia do que as medidas de maior rigidez miocárdica passiva do final da diástole ao repouso, como vem sendo sugerido^{13,20}.

Os estudos que avaliaram a capacidade do TECP em refletir a gravidade da ICFEN e estabelecer evidências para dar suporte a sua utilização²⁵ obtiveram um VO₂ pico e uma pressão parcial expirada de CO₂ (PÉT CO₂) abaixo do esperado, e o

VE/ VCO_2 slope acima do limiar médio de 30, sendo que grande percentual apresentava ventilação periódica (VP) ao esforço. Os dados confirmaram que as variáveis do TECP refletiam o grau de DD e demonstravam forte correlação com a onda E e a relação E/E'²⁵. Todas as variáveis diagnósticas e prognósticas do TECP tiveram forte correlação com E' e relação E/E', indicando que quanto pior a resposta ao TECP pior a DD.

A relação VE/ VCO_2 slope e o PETCO₂ obtido nesse estudo²⁵ mostraram pontos de cortes semelhantes aos que indicam maior risco na ICFER³⁶, podendo também ser aplicados na ICFEN, informando a gravidade da doença. Também uma menor FC1rec era eficaz em identificar uma relação E/E' alterada, havendo relação entre a DD e elevado tônus simpático nos pacientes com IC³⁷.

Uma disfunção ventilatória ao esforço de causa central também pôde ser evidenciada pela observação de alta relação VE/ VCO_2 slope e escala de dispneia, assim como reduzido valor da PETCO₂ e VO₂ pico, todos relacionados ao aumento da pressão no leito pulmonar³⁸, precipitada pela DD.

Outros autores^{19,20} avaliaram a acurácia de medidas não invasivas em refletir o perfil hemodinâmico da ICFEN ao esforço¹⁹, encontrando que em repouso não diferiam a FC, pressão arterial média (PAM), pressão arterial direita (PAD), pressão arterial pulmonar (PAP) e PCCP do GC, mas o índice do débito cardíaco (IDC) e o índice do volume sistólico (IVS) eram menores, com o índice da resistência arterial periférica (IRAP) e resistência arterial periférica (RAP) maiores na ICFEN. Observaram que a relação PCCP/pico de esforço era mais elevada, e tinha relação direta com a piora da classe funcional. O pico do índice da resistência arterial pulmonar (IRAP) era maior na ICFEN. Os menores VO₂ pico foram relacionados a menor IDC, com pouca diferença na Dif(a-v)O₂. A diferença do IDC era devida a menor IVS de pico, apesar de PCCP semelhantes. Além do VO₂ pico menor, o VE/ VCO_2 slope era maior. A resposta da FC não tinha diferença e a relação VO₂/taxa de trabalho foi semelhante¹⁹.

Bhella et al.¹⁸ avaliaram idosos portadores de ICFEN durante TECP máximo em esteira, durante 5 minutos em repouso e em *stead state* a 30% e a 60% do VO₂ pico, ambos por 5 minutos. Além dos dados avaliados por Kitzman et al.⁶, Borlaug et al. em 2006¹⁶ e 2010⁴¹ e Maeder et al.¹⁹, relataram índices adicionais da reserva cardíaca incluindo o DC pico e trabalho sistólico (TS) pico, mostrando a resposta do DC ao esforço. Sugeriam que, enquanto anormalidades do enchimento diastólico e FC máxima podem demonstrar serem diferentes na ICFEN, elas não retratam um menor VS, fluxo total

ou reduzida habilidade total do sistema cardiovascular em gerar apropriada resposta pressórica ao esforço realizado na posição ortostática. A percepção de uma reserva cardíaca prejudicada na ICFEN poderia em parte ser atribuída à normalização dos índices hemodinâmicos pela área de superfície corporal (ASC). Na ICFEN as ASC estão elevadas, consequentemente todos os índices tenderão a diminuir cerca de 7-10%. Nesse estudo, DC e TS não foram estatisticamente diferentes do GC. Já o IDC e ITS estavam deprimidos, iguais aos achados de Borlaug et al.¹⁶ e Maeder et al.¹⁹. A elevação da massa corporal e consequente ASC é claramente fator de intolerância ao esforço nos pacientes com ICFEN. Mesmo assim o VO₂ absoluto estava reduzido, sugerindo que esses pacientes não somente tivessem reduzida potência aeróbica necessária para mover um corpo mais pesado, mas também um menor consumo total de oxigênio.

Diferenças entre os esforços realizados em decúbito e em ortostatismo também podem explicar os achados discordantes entre Bhella et al.¹⁸ e os de Borlaug et al.¹⁶ e Maeder et al.¹⁹, que avaliaram os pacientes em decúbito. Nestes houve pouca diferença no IVS de esforço e repouso, sugerindo que na ICFEN, já se encontrariam em posição achatada da curva de FS pela maior pré-carga associado à posição deitada. No estudo atual realizado na posição de pé, o IVS se elevou de modo apropriado do repouso ao esforço conforme a pré-carga foi incrementada com o aumento do trabalho. O papel desse aumento da pré-carga devido à posição deitada é destacado por Maeder et al.¹⁹, que realizaram estudos separados na posição deitada (invasivo) e de pé (não invasivo). Observam que, cessado o estresse causado pelo esforço tal como elevação da pressão de enchimento, obtinha-se menor FC na posição supina em relação à posição de pé. Esse fato dá destaque à importância de maior pré-carga na resposta hemodinâmica ao esforço na ICFEN.

Os achados de uma curva DC/VO₂ elevada na ICFEN¹⁸ levantavam a possibilidade de alteração do metabolismo oxidativo estar contribuindo para essa intolerância ao esforço. Utilizando a 31P-MRS (*Magnetic Resonance Spectroscopy* com Fósforo 31) durante uma contração estática do quadríceps os ICFEN tinham menores taxa de produção de ATP via aeróbia, com maior glicólise anaeróbia¹⁸ e também regeneravam PC em menor grau. Esses dados davam suporte à hipótese de que se tem um metabolismo oxidativo periférico prejudicado na ICFEN contribuindo para sua limitação funcional¹⁸, o que já é bem reconhecido na ICFER³⁸.

Na ICFEN, tipicamente ocorre uma resposta hipertensiva e elevação da pós-carga³⁹. Esses pacientes são altamente susceptíveis a flutuações devido a uma inerente elevação da sobrecarga basal e menor reserva,

ou seja, menor habilidade de compensar mudanças hemodinâmicas induzidas pelo esforço. Como resultado a relação P/V é desviada para cima, significando maior pressão diastólica e comprometimento do mecanismo de FS⁶, levando ao desencadeamento de sinais e sintomas e limitando o esforço. As medidas da E/E', durante o esforço, constituem técnica válida, executável e confiável, que podem ser realizadas durante a rotina de um ECO de estresse, tendo valor prognóstico independente de se ter isquemia³⁹.

Holland et al.³⁹, avaliando ICFEN com os critérios da SEC²¹, obtiveram achados importantes: o pico do E/E' já era obtido em cargas submáximas e se mantinha até o máximo; havia correlação dos valores de E/E' tanto em repouso quanto em esforço com a capacidade funcional, não se observando essa correlação com outros índices da função diastólica. A significante elevação do E/E' durante o esforço correspondia à anormal sobrecarga ventricular. Demonstraram a eficácia dos esforços submáximos em já desencadear alterações nas pressões de enchimento ventricular e anormais repostas centrais da PA, sem a necessidade de levar aos esforços máximos³⁹.

Para testar a hipótese de que a redução do VO₂ pico seria por uma redução na resposta dos volumes do VE, que limitaria o VS e o DC, Haykowsky et al.⁴⁰ avaliaram idosos com ICFEN e um GC em ciclo. Confirmaram o reduzido VO₂ pico na população de ICFEN atribuído a menor DC e Dif(a-v)O₂⁴⁰. Esse menor DC foi devido a uma menor FC pico e reserva da FC, mas sem diferenças nas alterações do VDF entre ICFEN e GC. As alterações da Dif(a-v)O₂ foram um forte preditor do VO₂ pico, novamente demonstrando a importância dos fatores periféricos na limitação da capacidade funcional⁴⁰.

Outros estudos já haviam avaliado o VO₂ pico na ICFEN^{5-7,16} mas poucos a Dif(a-v)O₂. Parece que, apesar de o DC e a Dif(a-v)O₂ e do VO₂ pico poderem ser similares, a ICFEN utiliza mecanismos diferentes para elevar o DC. O menor VS na ICFEN é associado a uma maior FC, com opostas respostas do GC⁴⁰. A reduzida reserva do VS parece ser devido a menor contratilidade⁴⁰.

Diferente das cargas submáximas, e em contraste com a hipótese inicial de Haykowsky et al.⁴⁰, a marcante redução do VO₂ pico na ICFEN foi devido a menor DC e Dif(a-v)O₂. Esse menor DC ocorreu por reduzida resposta da FC, já que o VS no pico do esforço foi similar entre ICFEN e GC. Entretanto, na ICFEN esse aumento do VS se baseava numa extensão no enchimento do VE, recrutando o volume de reserva

diastólico, enquanto o GC se baseou num maior esvaziamento do VE, recrutando o VS de reserva. Essas diferenças não foram relacionadas a diferentes pós-carga, pois a RAP não foi diferente. Os autores sugerem⁴⁰ que seja resultado de reduzida reserva contrátil.

Maeder et al.¹⁹ atribuíam o menor VO₂ pico a um menor índice cardíaco e menor Dif(a-v)O₂, com o DC reduzido também por VS menor, já que não encontrou FC de picos diferentes, mas em ciclo na posição deitada. Os dados de Haykowsky et al.⁴⁰ confirmaram os de Maeder et al.¹⁹ em relação ao comportamento do VS, DC e Dif(a-v)O₂. Borlaug et al.¹⁶ também observaram reduzido VO₂ pico atribuído a uma reserva cronotrópica e vasodilatadora reduzida, assim como a reserva do DC. Em 2010⁴¹, esses autores confirmaram a menor capacidade funcional na ICFEN relacionada a uma reduzida reserva cronotrópica, reserva inotrópica e reserva vasodilatadora. Por último, Ennezat et al.⁴², estudando a função ventricular e vascular em ciclo semirreclinado, também referem um DC reduzido por menor contratilidade e reserva vasodilatadora, sem alterar o VDF. Essas discordâncias podem ser atribuídas a diferentes amostras.

Fatores periféricos contribuem para limitar o esforço nessa população. Esses fatores seriam: disfunção endotelial, anormal capacidade vasodilatadora, menor fluxo muscular, menor capacidade de difusão nos músculos, e também por uma disfunção muscular periférica por atrofia muscular, redução das mitocôndrias e menor densidade capilar^{16,18,40}.

Uma anormal redução da FC1rec é de forma independente associada à maior morbidade e mortalidade cardiovascular²⁹. Ao se avaliar se uma DD estava relacionada à alterada redução da FC, correlacionando-a com a capacidade funcional na ICFEN, encontra-se que os pacientes com anormal FC1rec e/ou DD têm menor FC pico, menor capacidade funcional e menor duplo-produto em relação àqueles com resposta normal, mesmo ao se considerar o betabloqueador⁴³. Desse modo uma DD em repouso é associada de forma independente com uma anormal FC1rec, sendo esta um marcador de disfunção autonômica e de prognóstico clínico adverso. Observa-se que as anormalidades na função autonômica também podem contribuir para uma DD⁴³.

Apesar de vários dos estudos prévios terem utilizado o TECP na ICFEN, somente Farr et al.²⁴ compararam ICFER e ICFEN. O objetivo foi determinar se as variáveis obtidas pelo TECP poderiam distinguir aqueles pacientes com ICDS daqueles com ICDD. Não encontraram diferenças no VO₂ pico, limiar anaeróbio (LA) e tempo

de esteira entre as duas populações. O TECP demonstrou reduzidos VO_2 pico e altas relações $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$, resultados estes idênticos aos outros estudos^{6,7}. Destacaram que essa conflitante similaridade das respostas ao exercício sugeriria que uma redução do DC ao esforço possa resultar de similares alterações fisiopatológicas nos músculos, sistema vascular periférico e pulmonar, além de demonstrarem igual perfil de gravidade e prognóstica ao TECP²⁴.

Sabendo da evidência que o $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$ ultrapassa o VO_2 pico em prever eventos cardíacos³⁶, os autores passaram a focar os estudos nas anormalidades do padrão respiratório ao esforço, para melhor caracterizar os ICFEN sintomáticos.

A ocorrência de ventilação periódica (VP) é um fenômeno tradicionalmente relacionado à ICFER avançada³⁶, mas também pode fazer parte da ICFEN e ajudar a identificar aqueles com maior risco de mortalidade cardíaca. Guazzi et al.¹² focaram na prevalência e no valor prognóstico da VP na ICFEN, demonstrando ter um valor prognóstico mais potente que o VO_2 pico e o $\text{VE}/\text{VO}_2\text{slope}$. A prevalência de VP anormal na ICFEN se aproximou de 30% e foi similar àqueles observados na ICFER, tanto neste quanto em outros relatos^{44,45}. Encontraram uma estreita ligação entre VP e a gravidade da ICFEN¹², além do que, o quadro clínico das ICFEN e VP se sobrepôs àqueles observados entre os pacientes com ICFER e VP. Todas as performances e VO_2 pico foram similares e as E/E' estavam de modo igualmente elevadas. A presença de VP na ICFEN se correlacionava com maior massa de VE e relação massa VE/volume de VE, fornecendo evidências de padrão de remodelagem de alto risco.

Uma alterada relação $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$ teve importante influência na presença de VP. Pacientes sem VP tinham significante menor $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$; já aqueles com ICFEN e VP obtinham maior $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$ quando comparados aos ICFER¹².

A presença de VP pode ter importante valor preditivo de mortalidade cardíaca, em ambas as populações de IC, sendo também potente indicador dessa evolução na ICFEN. Guazzi et al.¹² chamam atenção que os ICFEN com VP tinham menor sobrevida do que os ICFER sem VP. Concluem que a VP ocorria com prevalência semelhante à ICFER, e sua ocorrência eleva a habilidade de reconhecer aqueles com maior risco de morte cardiovascular.

O Quadro 1 apresenta um resumo do que foi revisto e com os principais mecanismos determinantes da intolerância ao esforço na ICFEN.

Quadro 1
Mecanismos envolvidos na intolerância ao esforço na ICFEN

Cardíaco
Disfunção sistólica
Incompetência cronotrópica
Incoordenação do acoplamento ventrículo-arterial
Redução do <i>strain</i> sistólico radial e longitudinal tanto em repouso como ao esforço
Redução da reserva funcional longitudinal sistólica
Redução da rotação ventricular sistólica em repouso e ao esforço
Redução do volume sistólico ao esforço
Disfunção diastólica
Menor relaxamento ativo
Menor complacência ventricular
Menor recrutamento do mecanismo de <i>Frank Starling</i>
Redução da reserva funcional longitudinal diastólica
Retardo da distorção ventricular de repouso e esforço, com menor distorção ou recolhimento elástico do ventrículo na diástole
Reduzida sucção ventricular
Maiores pressões de enchimento ventricular
Pulmonar
Maior pressão capilar pulmonar
Maior reatividade vascular pulmonar
Maior pressão arterial pulmonar
Alteração da relação ventilação/perfusão
Muscular periférico
Redução da capacidade oxidativa muscular periférica
Menor perfusão muscular
Retardo da ressíntese de componentes de alta energia (fosfocreatina)
Leito vascular
Disfunção endotelial
Menor capacidade vasodilatadora periférica
Má distribuição do débito cardíaco
Incoordenado acoplamento ventrículo-arterial
Sistema neuro-humoral
Elevação do tônus simpático
Redução do tônus vagal

Vários desses mecanismos são refletidos e podem ser identificados através do TECP, quer seja por redução do VO_2 pico^{6,16-19,24,25,41-43}, excessiva elevação na taxa da relação $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$ ^{19,24,25}, ocorrência da VP^{12,19,25}, menor VO_2 no limiar anaeróbio⁴⁰, menor relação VO_2 /carga de trabalho⁴⁰, menor VO_2/FC ²⁷, menor

reserva cronotrópica e FC de recuperação^{18,19,25,40,43} e maior grau de dispneia de esforço²⁵. Essas alterações estão resumidas no Quadro 2.

Quadro 2

Principais achados do TECP na ICFEN

Redução do VO_2 pico
Menor relação VO_2 /carga
Menor pulso de oxigênio
Menor VO_2 no limiar anaeróbio
Aumento da relação $\text{VE}/\text{VCO}_{2\text{slope}}$
Ocorrência de ventilação periódica (VP)
Menor reserva cronotrópica e índice cronotrópico
Menor FC1rec
Maior escala de dispneia

VO_2 =consumo de oxigênio; VE=ventilação minuto; VCO_2 =produção de dióxido de carbono, FC1rec=frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação

Em conclusão, o exercício sempre foi utilizado como ferramenta na investigação da fisiopatologia da ICFEN, além do que a dispneia ou fadiga aos esforços são o dia a dia das queixas desses pacientes. Um melhor entendimento das alterações que ocorrem na ICFEN ao esforço auxilia no seu diagnóstico, na sugestão do manuseio medicamentoso e na previsão prognóstica.

Espera-se com esta revisão ter contribuído para um melhor entendimento da ICFEN, em especial de como esta síndrome reage aos esforços e perante TECP.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este trabalho representa parte da tese de Doutorado de José Antônio Caldas Teixeira pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Referências

- Burkhardt D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation*. 2003;107(5):656-8.
- Grossman W. Defining diastolic dysfunction. *Circulation*. 2000;101(17):2020-1.
- Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):905-18.
- 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.
- Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):36-46.
- 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.
- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288(17):2144-50.
- Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 supl. 1):3-70.
- Jorge AJL, Mesquita ET. Insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal: estado da arte. *Rev SOCERJ*. 2008;21(6):409-17.
- Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*. 2001;104(7):779-82.
- 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.
- Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: prevalence and prognostic insights. *Eur Heart J*. 2008;29(22):2751-9.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure - abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953-9.
- Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):410-8.
- Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003;107(5):714-20.
- Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138-47.

17. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-26.
18. Bhella PS, Prasad A, Heinicke A, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B, et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(12):1296-304.
19. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):855-63.
20. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117(16):2051-60.
21. Paulus WJ, Tschöpe 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 Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
22. Mesquita ET, Jorge AJL. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal – novos critérios diagnósticos e avanços fisiopatológicos. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):180-7.
23. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke J, 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.
24. Farr MJ, Lang CC, Lamanca JJ, Zile MR, Francis G, Tavazzi L, et al; MCC-135 GO1 Investigators. Cardiopulmonary exercise variables in diastolic versus systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102(2):203-6.
25. Guazzi M, Myers J, Peberdy 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.
26. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1883-90.
27. Lim JG, McAveney TJ, Fleg JL, Shapiro EP, Turner KL, Bacher AC, et al. Oxygen pulse during exercise is related to resting systolic and diastolic left ventricular function in older persons with mild hypertension. *Am Heart J*. 2005;150(5):941-6.
28. Rovner A, Greenberg NL, Thomas JD, Garcia MJ. Relationship of diastolic intraventricular pressure gradients and aerobic capacity in patients with diastolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(5):H2081-8.
29. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):552-5.
30. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002;105(10):1195-201.
31. Maurer MS, King DL, El-Khoury Rumbarger L, Packer M, Burkhardt D. Left heart failure with a normal ejection fraction: identification of different pathophysiologic mechanisms. *J Card Fail*. 2005;11(3):177-87.
32. Maurer MS, Burkhardt D, Fried LP, Gottdiener J, King DL, Kitzman DW. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(9):972-81.
33. Brubaker PH, Joo KC, Stewart KP, Fray B, Moore B, Kitzman DW. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil*. 2006;26(2):86-9.
34. Takeuchi M, Borden WB, Nakai H, Nishikage T, Kokumai M, Nagakura T, et al. Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2756-62.
35. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Kokumai M, Otani S, Lang RM. Effect of aging on twist-displacement loop by 2-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(7):880-5.
36. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410-7.
37. Stein PK, Tereshchenko L, Domitrovich PP, Kleiger RE, Perez A, Deedwania P. Diastolic dysfunction and autonomic abnormalities in patients with systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(4):364-9.
38. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):561-9.
39. Holland DJ, Sacre JW, Leano RL, Marwick TH, Sharman JE. Contribution of abnormal central blood pressure to left ventricular filling pressure during exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Hypertens*. 2011;29(7):1422-30.
40. 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.
41. 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.

42. Ennezat PV, Lefetz Y, Maréchaux S, Six-Carpentier M, Deklunder G, Montaigne D, et al. Left ventricular abnormal response during dynamic exercise in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction at rest. *J Card Fail.* 2008;14(6):475-80.
43. Gharacholou SM, Scott CG, Borlaug BA, Kane GC, McCully RB, Oh JK, et al. Relationship between diastolic function and heart rate recovery after symptom-limited exercise. *J Card Fail.* 2012;18(1):34-40.
44. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD; Gruppo di Studio Fisiologia dell'Esercizio, Cardiologia dello Sport e Riabilitazione Cardiovascolare of the Italian Society of Cardiology. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J.* 2007;153(5):859-67.
45. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, Proserpio C, Sarzi Braga S, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(4):299-308.

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina / Hospital Universitário Antônio Pedro

Herbert Praxedes - **Coordenador Geral**
Representante Comunidade Científica

Alair Augusto Santos / Maria Lúcia Santos
Faculdade de Medicina - Depto Radiologia

Maria Nazareth C. Pinto / Alberto Esteves Gemal
Faculdade de Medicina - Depto Cirurgia

Renato Augusto M. Sá / Selma Maria A. Sias
Faculdade de Medicina - Depto Materno Infantil

Regina Helena S. Peralta / Andréa Alice da Silva
Faculdade de Medicina - Depto Patologia

Jano Alves de Souza / Pedro Ferreira M. Filho
Faculdade de Medicina - Depto Medicina Clínica

José Carlos Carraro Eduardo
Faculdade de Medicina -- Repr. Colegiado

Carlos Dimas M. Ribeiro/Marcos Antônio A. Senna
Instituto de Saúde da Comunidade

Sérvio Túlio / Rogério Dutra
Faculdade de Direito

Ana Paula Black Veiga
Hospital Universitário Antônio Pedro

Rosângela Arrabal Thomaz
Faculdade de Medicina

José Plácido / Lígia Lobato
Representantes da Comunidade Usuária

Tereza C. A. Graça / Theresa C.L. Coutinho
Faculdade de Odontologia

Thelma B. Machado / Sabrina C. Elias
Faculdade de Farmácia

Denise Mafra / Daniele M. Ferreira
Faculdade de Nutrição

Valdecyr Herdy Alves / Luiz dos Santos
Faculdade de Enfermagem

Dilvani Oliveira Santos / Luiz G. Gawryszewski
Faculdade de Biologia

Tatiana Rangel Reis / Sulamita B. de Lima
Escola de Serviço Social

Luís Antônio C. Ribeiro / Gilvan Hansen
Instituto de Ciências Sociais -- Depto Filosofia

Joseberg M. Andrade / Elton H. Matsushima
Instituto de Ciências Sociais -- Depto Psicologia

Licínio E. Silva / Ana Beatriz M. Fonseca
Instituto de Matemática

CEP CMM/HUAP nº 152A/2010

CAAE nº 0118.0.258.325-10

Do: Coordenador do CEP CMM/HUAP

A(o) Sr.(a) Pesquisador(a):

Assunto: Parecer sobre Projeto de Pesquisa

Sr.(a) Pesquisador(a)

Informo a V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina / Hospital Universitário Antônio Pedro, constituído nos termos da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Título do Projeto:

"ANÁLISE ERGOESPIROMÉTRICA DO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO NORMAL (ICFEN)."

Pesquisadora Responsável:

José Antônio Caldas Teixeira

Pesquisadores Colaboradores:

Denizar Vianna Araújo

Data: 09/07/2010

Parecer: *Aprovado*

Atenciosamente,

Prof. Herbert Praxedes
Coordenador

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o Teste de Caminhada de Seis Minutos e Teste Ergoespiométrico**

Projeto: Análise Ergoespiométrica do Teste de Caminhada de Seis Minutos em Portadores de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal

Realizado pela Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antônio Pedro

Responsável: José Antônio Caldas Teixeira – Contatos: (021) 999956391,(021) 26102439

Voluntário:

Nome: _____

RG: _____

Proposta e explanação do Teste.

O Senhor (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa com objetivo de avaliar portadores de insuficiência cardíaca. Serão realizados três Testes de Esforço que servirão para determinar sua capacidade física e saúde cardiovascular. Em dois destes Testes, será realizado a coleta do ar que o Senhor (a) respira durante o esforço, para medida da sua capacidade de respirar oxigênio, isto sendo executado através de uma máscara facial. As informações obtidas com este estudo servirão para posterior análise e publicações, sempre resguardando seu anonimato.

Antes de se submeter aos testes, faremos uma entrevista e um exame médico, para determinar se há qualquer razão que contra indique a sua realização de modo a fazê-lo da forma segura. Conseqüentemente é importante o Senhor (a) entender que deve fornecer a mais completa e verdadeira resposta a esta entrevista, já que a omissão de informações poderá acarretar possíveis complicações durante a execução dos Testes.

Um dos testes, o Teste Máximo, é realizado numa esteira rolante através do aumento progressivo da velocidade e/ou da inclinação. Este incremento do esforço será progressivo até o seu esforço máximo, ou seja, o Senhor (a) pedir para parar. Durante sua execução, o Senhor (a) apesar de estar conectado a uma máscara facial, poderá se comunicar, ou preferencialmente sinalizar ao operador, sintomas tais como: fadiga, falta de ar, dor no peito ou qualquer outro desconforto que possa aparecer.

É seu direito solicitar a qualquer momento a interrupção do Teste, o qual será prontamente atendido. O Senhor (a) terá durante o Teste monitorização eletrocardiográfica, e assim, o médico acompanhante, será capaz de analisar possíveis alterações que ocorram na sua atividade elétrica do coração. Como descrito anteriormente, o Senhor (a) será conectado a um aparelho para analisar os gases (oxigênio e gás carbônico) que respira através de uma máscara facial e um tubo de plástico. O Teste será supervisionado pôr um médico que acompanhará o comportamento da monitorização eletrocardiográfica, da pressão arterial sistêmica e de qualquer queixa ou desconforto que venha a ser apresentado.

Os outros dois testes a serem realizados são Testes de caminhada de seis minutos em duas situações. Estes testes utilizam um corredor plano de 30 (trinta) metros demarcado a cada metro. O Senhor (a) será instruído a caminhar no seu próprio ritmo tentando cobrir a maior distância possível durante seis minutos. O teste será supervisionado, e o tempo decorrido comunicado a cada um minuto. O Senhor (a) realizará um primeiro teste de caminhada para aprender e ganhar experiência na sua execução. Num outro dia, será marcado outro teste de caminhada, no qual utilizaremos o mesmo aparelho de analisar os gases respirados utilizado para o Teste Máximo descrito anteriormente.

No teste de caminhada, palavras de motivação padrão serão fornecidas a cada 30 seg. sob a forma de "muito bem, você está indo muito bem, vamos lá, mantenha seu ritmo". Durante os testes serão medidas e registradas sua frequência cardíaca e saturação de oxigênio, isto sendo avaliado de modo não invasivo. Você poderá solicitar a qualquer momento a interrupção destes Testes, o que será prontamente atendido.

Antes e após cada um dos testes será medida, por punção capilar na sua polpa digital, com agulha descartável, a concentração de ácido láctico do seu sangue. Os níveis de pressão arterial também serão averiguados no mesmo intervalo.

Uma vez completado cada um dos testes, e antes de ser liberado, lhe forneceremos instruções para reconhecer qualquer sintoma anormal que possam aparecer durante, ou na primeira hora após os testes. O Senhor (a) deverá seguir estas instruções e prontamente contatar um acompanhamento médico, ou ligar para o médico responsável pela pesquisa para este lhe dar orientações.

Riscos

Estamos dando ciência e informando da possibilidade de ocorrerem respostas adversas durante os Testes, em especial no Teste ergométrico máximo. Estas alterações adversas podem incluir: resposta anormal da pressão arterial, sensação de desmaio, desordens do ritmo dos batimentos cardíacos, em raros casos complicações cardíacas ou cerebrais que exijam internação ou mesmo risco de morte. Todo o esforço será feito para minimizar estas intercorrências através do exame preliminar, e com o acompanhamento clínico e monitoramento durante a realização do mesmo. Fique ciente de que equipamento de emergência e pessoal treinado para lidar com tais situações não usuais estarão disponíveis, caso se faça necessário.

Benefícios esperados

Os resultados deste estudo estarão ajudando a caracterizar se há diferença entre o perfil metabólico e ergoespiométrico entre os diferentes tipos fisiopatológicos de insuficiência cardíaca.

Uso das informações

As informações obtidas pelo estudo e através dos Testes serão confidenciais, e não serão liberadas para outras pessoas, exceto para seu cardiologista clínico e para fins científicos e de publicações, e sempre será resguardado o seu anonimato.

O Senhor (a) pode tirar qualquer dúvida e obter esclarecimentos adicionais sobre o experimento a ser realizado, não só neste momento, mas a qualquer hora, assim como desistir em qualquer instante da participação do estudo.

Eu, _____,

RG: _____, após ter lido este termo de consentimento e compreendido os procedimentos dos Testes que irei executar, declaro ter sido informado e concordo voluntariamente em participar no projeto de pesquisa acima descrito.

ASSINATURA: _____

RG: _____ DATA: _____

TESTEMUNHAS:

1) _____

2) _____

MÉDICO RESPONSÁVEL: _____

ANEXO C - Planilha de Coleta de Dados

PLANILHA DE COLETA DE DADOS
TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

NOME:				DN:			
PRONTUÁRIO:	DATA:	Nº.do PACIENTE:	Nº. do TESTE:	HORA:			
IDADE:	SEXO:	PESO:	ESTATURA:	CINTURA:			
QUADRIL:	PA BASAL:	FC BASAL:	[LÁTICO BASAL PRÉ]:	[LÁTICO PÓS]:			
Teste de Pot.							
Teste FMV							
FMV:	POTÊNCIA MX:	DISTÂNCIA TOTAL 1ª T6m:	DISTÂNCIA TOTAL 2ª T6m:	PA PÓS:			
MEDICAMENTOS:							
ÚLTIMA REFEIÇÃO:	NÚMERO DE PARADAS:	PAROU POR QUÊ?	NÚMERO DE VOLTAS:				
	FC	BORG	SAT%	P.ART.			
1MIN							
2MIN							
3MIN							
4MIN							
5MIN							
6MIN							
PÓS IMEDIATO							
1MIN							
2MIN							
3MIN							
4MIN							
5MIN							
SINTOMAS ADVERSOS:							
COMENTÁRIOS:							
RESPONSÁVEL:							