

Dissertação

PAPEL DO TESTE CARDIOPULMONAR NA PREDIÇÃO DE
EVENTOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
PORTADORES DE CARDIOVERSOR-DESFIBRILADOR

Gabriela Bem

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**PAPEL DO TESTE CARDIOPULMONAR NA PREDIÇÃO DE
EVENTOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
PORTADORES DE CARDIOVERSOR-DESFIBRILADOR**

Autor: Gabriela Bem
Orientador: Prof. Dr. Luís Beck da Silva Neto
Co-orientador: Dr. Maurício Pimentel

*Dissertação submetida como requisito
para obtenção do grau de Mestre ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Área de Concentração:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares,
da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul.*

Porto Alegre

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 22/02 /2018, pela Comissão Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Luiz Cláudio Danzmann, Prof. Dr. Daniel Umpierre de Moraes, Prof. Dr. Eduardo Bartholomay.

CIP - Catalogação na Publicação

Bem, Gabriela

Papel do teste cardiopulmonar na predição de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca portadores de cardioversor-desfibrilador / Gabriela Bem. -- 2018.

84 f.

Orientador: Luis Beck da Silva Neto.

Coorientador: Mauricio Pimentel.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Teste Cardiopulmonar. 3. Cardioversor-desfibrilador implantável. 4. Prognóstico. I. Beck da Silva Neto, Luis, orient. II. Pimentel, Mauricio, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

À minha família, à maior
incentivadora e pelo apoio
incondicional em todos os
momentos, minha mãe
Ana Cristina, meu porto
seguro.

AGRADECIMENTOS

A Deus por estar sempre ao meu lado, me dando discernimento nos momentos de angústia e acreditar que este objetivo seria atingido.

À acadêmica de Medicina Alice Kieling Bublitz pelo apoio em todas as fases de elaboração do projeto e coleta de dados, ajuda crucial nos momentos mais importantes. Espero um dia poder retribuir á ajuda.

Aos Professores, médicos contratados, enfermagem do Ambulatório de Eletrofisiologia e do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HCPA.

Ao Dr. Anderson Donelli da Silveira, que demonstrou apoio incondicional ao trabalho, realizando árdua tarefa de realização, revisão e discussão de diversos exames utilizados na pesquisa, sempre disponível e compartilhando do seu extenso conhecimento. Agradeço pelo amplo apoio sempre presente nessa jornada.

À Dra Ana Paula Arbo Magalhães e ao Dr Adriano Nunes Kochi que participaram de forma significativa neste trabalho e pela oportunidade do trabalho em equipe.

Ao Prof. Dr. Leandro loschpe Zimerman pela oportunidade de aprendizado, pelo brilhantismo, convívio e ensinamentos, que contribuíram para minha trajetória.

Ao Dr Maurício Pimentel, por ser uma pessoa de coração enorme, que teve paciência para ajudar a concretizar este trabalho, exemplo de profissional e dedicação. Sua ajuda facilitou muito esta tarefa.

Ao Dr Luís Beck da Silva Neto, exemplo como médico, professor e orientador. Seu conhecimento e segurança no esclarecimento das minhas dúvidas contribuíram muito para esta jornada e pela paciência na concretização desta conquista.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	2
REVISÃO DE LITERATURA.....	5
JUSTIFICATIVA	18
OBJETIVO.....	19
ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS	33
ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	52
CONCLUSÃO.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM PORTUGUÊS

BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CDI	Cardioversor-desfibrilador implantável
CV	Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
FC	Frequência cardíaca
FV	Fibrilação ventricular
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O ₂	Oxigênio
OUES	Inclinação de eficiência de absorção de oxigênio
OR	<i>Odds ratio</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
RNM	Ressonância nuclear magnética
RR	Risco relativo
TCP	Teste cardiopulmonar
TV	Taquicardia ventricular
TVNS	Taquicardia ventricular não sustentada
T _{1/2}	Cinética de oxigênio
VE	Ventrículo esquerdo
VCO ₂	Produção de gás carbônico
VE/VCO ₂ <i>slope</i>	Inclinação do equivalente ventilatório de gás carbônico
VO ₂	Consumo de oxigênio

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM INGLÊS

ACE	Angiotensin-converting-enzyme
ARB	Aldosterone receptor blocker
ATP	Antitachycardia pacing
BMI	Body mass index
BNP	B-type natriuretic peptide
BUN	Blood urea nitrogen
CPET	Cardiopulmonary test
EGM	Electrogram
EIPB	Exercise induced periodic breathing
HErEf	Heart Failure With Reduced Ejection Fraction
HF	Heart failure
ICD	Cardioverter-defibrillator
ICD-R	ICD and cardiac resynchronizer
LBBB	Left bundle branch block
LV	Left ventricle
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MRI	Magnetic resonance imaging
NYHA	New York Heart Association
NPV	Negative predictive value
NSVT	Non sustained ventricular tachycardia
OUES	Oxygen uptake efficiency slope
Peak VO ₂	Peak oxygen consumption
PETCO ₂ expiration	Partial pressure of exhaled carbon dioxide at the end of expiration
PPV	Positive predictive value
RR	Relative risk
T ½	Oxygen kinetics
VE/VCO ₂ slope	Carbon dioxide respiratory equivalent slope
VF	Ventricular fibrillation
VO ₂	Oxygen consumption
VT	Ventricular tachycardia

LISTA DE TABELAS

Artigo original em inglês

Table 1. Clinical characteristics of the patients studied	69
Table 2. Main variables of the CPET	71
Table 3. Combined analysis of severity variables of CPET	73
Table 4. Analysis of severity variables for total mortality	74

RESUMO

Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior risco para eventos arrítmicos. O cardioversor-desfibrilador (CDI) é utilizado na prevenção de eventos arrítmicos. **Objetivo:** avaliar variáveis do teste cardiopulmonar (TCP) na predição de risco de terapia apropriada do CDI, transplante cardíaco ou óbito em pacientes com alto risco para morte súbita. **Métodos:** Avaliados retrospectivamente 61 pacientes com IC, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \leq 40% e portadores de CDI para prevenção primária de morte súbita. **Resultados:** idade média 55 (\pm 11) anos e FEVE média 27% (\pm 6). Desfecho primário ocorreu em 24 pacientes (39%) com seguimento médio de 767 ± 601 dias. O desfecho primário ocorreu em 6 (25%) dos pacientes com presença de ventilação periódica (VP) pelo critério de Corrá (RR 1,36, IC 95% 0,69- 2,67, $p=0,60$) e em 10 (47%) pacientes pelo critério de Leite (RR 1,71, IC 95% 0,94- 3,10, $p=0,16$). **Conclusão.** Na amostra estudada, nenhuma variável do TCP foi preditora para ocorrência de choque apropriado do CDI, síncope ou óbito.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, de elevada prevalência, associada à redução da qualidade de vida e altas taxas de mortalidade, constituindo um problema de saúde pública grave e de custos elevados (1-3). É considerada a principal causa de internações hospitalares na América do Sul (4), com elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar (1). A IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida é definida quando há sinais e sintomas de IC associado a FEVE < 40% (5, 6).

Pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (ICFER) apresentam maior risco para morte súbita cardíaca. A morte súbita cardíaca pode ocorrer em 30-50% desses pacientes (7, 8). As medidas terapêuticas que demonstraram redução no risco de morte súbita nesses indivíduos incluem tratamento farmacológico, como beta-bloqueadores (9), espironolactona (10), inibidores da neprililina (11) e o implante de dispositivos cardíacos como cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) (12-15) e ressincronizador cardíaco (16-20).

Ensaio clínicos randomizados demonstraram que o CDI é eficaz para redução do risco de morte súbita e mortalidade total em pacientes com IC sintomática e classe funcional da *New York Heart Association (NYHA)* II-III, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \leq 35% após no mínimo 3 meses de tratamento clínico otimizado (21). Também é utilizado como profilaxia secundária em pacientes sobreviventes de uma parada cardíaca e pacientes que tiveram arritmia ventricular sustentada sintomática (21). Outra medida terapêutica utilizada nos pacientes com IC é o implante de dispositivo para ressincronização cardíaca, com o objetivo de melhorar o desempenho cardíaco em pacientes selecionados ocasionando melhora dos sintomas (22) e redução da mortalidade (19).

Em nosso meio, o CDI não é amplamente disponível para utilização conforme as recomendações das diretrizes vigentes principalmente devido ao seu elevado custo, o que gera a necessidade de uma estratificação de risco mais rigorosa.

Estudo local (23) que avaliou a custo-efetividade do implante de CDI em pacientes com IC, demonstrou que no Brasil há um custo proporcionalmente mais elevado no implante do CDI do que em países desenvolvidos, porém

mesmo com essa diferença o implante do CDI demonstrou ser custo-efetivo, principalmente no subgrupo de pacientes com maior risco para morte súbita.

Portanto, a utilização de estratégias que possam auxiliar na seleção de pacientes que teriam maior risco para eventos arrítmicos graves é extremamente relevante. Nesse contexto, o teste cardiopulmonar tem sido utilizado na avaliação de pacientes com IC como auxiliar na estratificação de risco para eventos arrítmicos.

O teste cardiopulmonar (TCP) destaca-se na avaliação prognóstica de pacientes com IC e constitui-se em informação central na avaliação pré-transplante cardíaco, é um método de avaliação global dos sistemas cardiovascular, ventilatório e de resposta metabólica ao exercício (24). É um teste não-invasivo, disponível em serviços de cardiologia, custo-efetivo e facilmente realizado com equipe treinada, com muito baixo risco de complicações na sua realização. Os parâmetros mais frequentemente utilizados são: consumo de oxigênio (VO_2), ventilação minuto, produção de gás carbônico (VCO_2), frequência cardíaca em repouso, variação da frequência cardíaca, pico do consumo de oxigênio (VO_2 pico), inclinação do equivalente ventilatório de CO_2 (VE/VCO_2 slope), inclinação de eficiência de absorção de oxigênio (OUES), potência circulatória, presença de ventilação periódica, entre outras medidas. Muitos desses parâmetros já são consolidados na avaliação clínica dos pacientes com IC, muitas vezes determinantes para a indicação de transplante cardíaco, porém muitos desses parâmetros e suas aplicações na prática clínica ainda estão sendo estudados. Alguns novos parâmetros derivados do TCP têm sido incorporados na prática clínica, dentre eles encontram-se: consumo de O_2 no limiar ventilatório, presença de ventilação periódica, OUES e cinética de oxigênio ($T_{1/2}$).

Em Metanálise (25) que incluiu 30 artigos sobre o valor prognóstico do TCP em pacientes com IC, verificou-se que o VO_2 pico, a inclinação VE/VCO_2 e a presença de ventilação periódica foram marcadores prognósticos significativos para eventos cardiovasculares maiores (OR C 4.10), demonstrando que o TCP tem papel importante na estratificação de risco desses pacientes. Os pacientes com IC de alto risco frequentemente são submetidos ao TCP como estratégia complementar na sua avaliação prognóstica e terapêutica. Porém há poucos

dados consistentes que tenham avaliado o valor do TCP para a predição de terapias apropriadas do CDI em pacientes com IC.

Portanto, este estudo objetiva avaliar variáveis do TCP na predição de risco de terapia apropriada do CDI, síncope ou óbito em uma população de pacientes selecionados com ICFER, portadores de CDI e alto risco de morte súbita.

REVISÃO DE LITERATURA

A IC é uma síndrome clínica com elevada prevalência. Estima-se que, no mundo, mais de 23 milhões de pessoas apresentam IC (2, 3). Observa-se um crescente aumento na sua prevalência, associado ao aumento da sobrevivência da população em geral, à crescente elevação da taxa de indivíduos com idade mais avançada e à melhora significativa do manejo das doenças cardiovasculares no contexto atual. Esta importante síndrome clínica representa um enorme custo ao Sistema de Saúde, devido a sua alta morbidade e mortalidade. Apesar do avanço das medidas terapêuticas, corresponde, em nosso meio, à principal causa de internações hospitalares por doença cardiovascular. Em um estudo com cerca de 50% da população da América do Sul, foi evidenciado que a IC corresponde a principal causa de internações hospitalares (4). Pacientes que internam por IC apresentam elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar, sendo observado taxas em torno de 12% (1). Recente estudo que observou pacientes com diagnóstico de IC no hospital com mais de 65 anos na admissão, observados prospectivamente pelo período de 5 anos evidenciou que em pacientes com IC e fração de ejeção $\leq 40\%$, a taxa de mortalidade em 5 anos foi de 75,3% (26). Em relação a etiologia da IC, dados do I Registro Brasileiro de IC demonstraram que a IC de etiologia não isquêmica é a principal causa de IC em pacientes hospitalizados no Brasil, correspondendo cerca de 70% dos casos (1).

A morte súbita cardíaca é fator preocupante nos pacientes com IC, correspondendo à cerca de 30- 50% das causas de morte nos pacientes com disfunção ventricular grave (7, 8, 27). Considera-se que 95% dos casos de morte súbita cardíaca seja por origem arritmogênica (taquicardia ventricular/fibrilação ventricular) (28). É definida como morte natural súbita por uma causa cardíaca que ocorre em até uma hora do início dos sintomas (7). Em pacientes com IC o risco de morte súbita pode ser variável conforme a classe funcional *NYHA*. No estudo MERIT-HF (9) foi observado que a proporção de morte súbita foi menor com aumento da severidade da IC, sendo maior a taxa de mortalidade decorrente de piora da IC nesse grupo de pacientes, constatando que a morte súbita foi mais comum em pacientes com grau de severidade menor da IC (Classe funcional *NYHA* II). Entre as medidas utilizadas que demonstraram

redução no risco de morte súbita nesses indivíduos está o tratamento farmacológico, incluindo betabloqueadores (9), espironolactona (10), inibidores da neprililina (11) e o implante de dispositivos cardíacos como o cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) (12-15) e o ressincronizador cardíaco (16-20).

Cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) na prevenção primária de morte súbita cardíaca

O CDI é medida cada vez mais utilizada na prevenção primária de eventos arrítmicos graves. Vários estudos comprovaram benefício na redução de mortalidade em pacientes com IC de etiologia isquêmica (12-15). Em pacientes com IC de etiologia não isquêmica os resultados são mais conflitantes (29).

Metanálise que avaliou o implante de CDI como prevenção primária em pacientes com IC, independente da etiologia e tratamento clínico otimizado, identificou uma redução no risco absoluto de morte na ordem de 7,9% ($p= 0.003$) (12).

O estudo randomizado MADIT I (13) que avaliou pacientes com infarto do miocárdio prévio há pelo menos 3 semanas, classe funcional *NYHA* I, II ou III, FEVE $\leq 35\%$, episódio prévio de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) com salvas de 3 a 30 batimentos, com uma frequência cardíaca maior que 120 batimentos por minuto e taquicardia ventricular (TV) induzida em estudo eletrofisiológico não suprimida por Procainamida intravenosa, foram observados pelo período médio de 27 meses. Foi demonstrado que pacientes que receberam CDI tiveram menor taxa de mortalidade em comparação ao tratamento clínico convencional (RR 0,46, IC 95% 0,26- 0,82, $p= 0,009$), sem sofrer influência pelo tratamento antiarrítmico utilizado. Além disso, observou-se que 60% dos pacientes que implantaram CDI apresentaram choque do dispositivo. Uma limitação ao estudo é a observação que pacientes randomizados para o grupo do CDI utilizavam significativamente menos beta-bloqueador e amiodarona que o grupo controle (tratamento clínico otimizado). Subsequentemente, foi realizado o estudo MADIT II (14), que avaliou pacientes com história prévia de infarto do miocárdio, com FEVE $\leq 30\%$, em que o estudo eletrofisiológico não era exigido, com seguimento médio por 20 meses. Foi observado que os pacientes que receberam cardioversor-desfibrilador implantável tiveram menor taxa de

mortalidade total (RR 0,69, IC 95% 0,51-0,93, p= 0,016).

Em uma fase mais precoce do infarto agudo do miocárdio (IAM), o estudo randomizado DINAMIT (30), avaliou pacientes com 6 a 40 dias após IAM com FEVE \leq 35% e evidência de disfunção cardíaca autonômica, definida como variabilidade da frequência cardíaca (FC) reduzida ou Holter de 24 horas com FC média elevada, randomizados para implante de CDI ou tratamento clínico otimizado com tempo de seguimento médio de 30 meses. Foi demonstrado taxas de mortalidade total similares nos grupos (HR 1,08, IC 95% 0,76-1,55, p=0,66), não evidenciando benefício do CDI nesse grupo de pacientes na fase mais aguda do IAM.

O SCD-HeFT (15), foi um estudo randomizado com pacientes portadores de IC de etiologia isquêmica e não isquêmica com tratamento clínico otimizado, FEVE \leq 35%, classe funcional *NYHA* II e III, que comparou o uso da Amiodarona ou CDI por um período de acompanhamento médio de 45 meses, os indivíduos que receberam CDI apresentaram redução no risco de mortalidade total (RR 0,77, IC 97,5% 0,62-0,96, p= 0,007).

Os dados sobre benefício do CDI em pacientes com IC de etiologia não isquêmica são menos consistentes. O estudo SCD-HeFT (15) avaliou pacientes com IC isquêmica e não isquêmica. Embora tenha sido demonstrado que o CDI reduziu a taxa de mortalidade total, a análise de subgrupo dos pacientes com IC não isquêmica não demonstrou diferença significativa entre os grupos. O estudo DANISH (29), que randomizou somente pacientes com IC de etiologia não isquêmica com FEVE \leq 35% para terapia com CDI *versus* tratamento clínico otimizado observou taxas semelhantes de mortalidade por qualquer causa (21,6% no grupo CDI e 23,4% no grupo controle, HR 0,87, IC 95% 0,68-1,12, p=0,28), porém no grupo CDI foi evidenciado uma taxa menor de morte súbita cardíaca (HR 0,50, IC 0,31-0,82, p=0,005). Na prática clínica, a decisão sobre o implante de dispositivos nesse grupo de pacientes tem sido individualizada e corroborada quando há sinais de maior risco para morte súbita conforme estratificadores de risco utilizados na avaliação.

Baseado nas evidências demonstradas, foi corroborado o uso do CDI na prática clínica. As recomendações brasileiras vigentes para o uso do CDI como

prevenção primária de morte súbita, com nível de recomendação classe I são (21): sobreviventes de IAM há pelo menos 40 dias ou com cardiomiopatia isquêmica crônica, sob tratamento farmacológico ótimo com expectativa de vida maior que 1 ano, que preenchem os seguintes critérios:

- FEVE \leq 35%, classe funcional *NYHA* II ou III,
- FEVE \leq 30%, classe funcional *NYHA* I, II ou III,
- FEVE \leq 40%, taquicardia ventricular não sustentada espontânea e taquicardia ventricular sustentada induzida ao estudo eletrofisiológico.

A diretriz Brasileira de dispositivos cardíacos implantáveis (21) recomenda o uso de CDI para prevenção primária de pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica com classe funcional *NYHA* II-III, com FEVE \leq 35% e expectativa de vida de pelo menos um ano como nível de evidência Classe IIa.

Custo-efetividade do CDI

Em um estudo local (23) foi avaliada a custo-efetividade do implante de CDI em pacientes com IC em um hospital do sistema público do Brasil. Foi demonstrado que há um custo proporcionalmente mais elevado no implante do CDI do que em países desenvolvidos, porém mesmo com essa diferença o implante do CDI demonstrou ser custo-efetivo, principalmente no subgrupo de pacientes com maior risco para morte súbita.

Estudo que avaliou a custo-efetividade do CDI (31) baseado na população dos principais estudos que incluíram pacientes com CDI demonstrou que 2 estudos (CABG e DINAMIT) (30, 32) não evidenciaram redução de mortalidade na população que recebeu CDI, portanto não seria uma terapia custo-efetiva. Análise de outros 6 estudos (MADIT, MADIT II, MUSTT, DEFINITE, COMPANION, SCD-HeFT (13-15, 18, 33, 34) estimou que implante do CDI adiciona em média 1.01 a 2.99 QALYs (ano de vida ajustado pela qualidade) e aproximadamente \$68.300 a \$101.500 em custo. Análise da custo-efetividade comparada com grupo controle nesses 6 estudos variou entre \$34.000 a \$70.200 por QALY ganho.

Outro estudo de custo-efetividade que analisou pacientes com implante de CDI para prevenção primária, estimou que o CDI adiciona em média 2.07 anos de vida e 1.73 QALYs e o custo por aumento da sobrevida para CDI unicameral e bicameral foram estimados em €60,788 e €64,216 respectivamente. A análise de sensibilidade estimou custo por QUALY em €35,837 (IC 95% €23,368- €44,460) para CDI unicameral e €37,756 (IC 95% €9,055- €46,050) para CDI bicameral (35, 36).

Os dados demonstram que a terapia de CDI acarreta elevado custo aos sistemas de saúde, porém é custo-efetiva na população que apresenta comprovada redução de mortalidade com o uso do dispositivo cardíaco.

Ressincronizador cardíaco

É uma medida terapêutica utilizada nos pacientes com IC, com o objetivo de melhorar o desempenho cardíaco em pacientes selecionados ocasionando melhora dos sintomas (22), e redução de mortalidade (16-19). A terapia foi introduzida como proposta para melhorar a disfunção eletromecânica causada pela dissincronia intraventricular através da estimulação átrio-biventricular, tendo como objetivo a melhora da sincronia intraventricular e remodelamento reverso do ventrículo esquerdo em pacientes com IC. A terapia de ressincronização cardíaca está indicada com nível de evidência classe I nos casos de IC com FEVE \leq 35%, ritmo sinusal, classe funcional *NYHA* II, III ou IV, apesar de tratamento farmacológico otimizado e com QRS $>$ 150 ms ou com QRS entre 120-150 ms e comprovação de dissincronia por método de imagem (21).

Considerando o perfil clínico semelhante dos pacientes com indicação de CDI e ressincronização cardíaca, ainda é discutível a associação de CDI nos pacientes com indicação de ressincronização cardíaca dada a elevada prevalência de TV/FV nesse grupo de pacientes. A terapia associada acarretaria ainda em custo mais elevado aos Serviços de Saúde, tornando a decisão muitas vezes individualizada.

Estratificação de risco:

O papel de diferentes variáveis na estratificação de risco de arritmias ventriculares graves e morte súbita tem sido largamente estudado (37-42). A FEVE é o marcador mais consistente e mais utilizado, sendo um importante preditor de risco de eventos arrítmicos (38, 39, 43). É uma medida amplamente acessível e de fácil interpretação. A FEVE reduzida tem sido descrita como consistente fator de risco para mortalidade total e morte súbita em pacientes com IC. Porém, um número significativo de eventos arrítmicos ocorre em pacientes com FEVE > 35% (33, 37, 39). Mesmo quando avaliada em conjunto com outras variáveis, a FEVE pode ser limitada na detecção de eventos arrítmicos. Na busca por um subgrupo de pacientes com maior risco, tem sido estudado diferentes marcadores do teste cardiopulmonar, variáveis do eletrocardiograma, Holter, ressonância nuclear magnética cardíaca, estudo eletrofisiológico, testes genéticos, alternância da onda T, entre outros (39-42).

O eletrocardiograma fornece informações úteis e frequentemente encontrados em pacientes com IC. Estima-se que 20-50% dos pacientes apresentam alargamento do complexo QRS (44), constituindo-se importante marcador de pior prognóstico em pacientes com IC (45). Além disso, o alargamento do QRS pode contribuir para a dissincronia intraventricular e piora da IC. No entanto, alguns estudos com CDI não demonstraram diferenças significativas em relação a mortalidade entre os pacientes quando realizado estratificação pela largura do QRS ou pela presença de bloqueio de ramo esquerdo (14, 38). Devido aos dados conflitantes sobre o papel do alargamento do QRS como marcador de risco, dados atuais não recomendam seu uso isolado como estratificador de risco para morte súbita cardíaca (39).

O Holter (monitorização eletrocardiográfica ambulatorial) é um método amplamente disponível, fornece informações relevantes no cenário da IC, permitindo a quantificação de arritmias ventriculares, informação útil na estratificação do risco de morte súbita desses pacientes. Estudos tem demonstrado que a presença de batimentos ventriculares prematuros

(geralmente ≥ 10 batimentos/hora e TVNS são fatores de risco para mortalidade (46, 47). Porém a sensibilidade e o valor preditivo positivo são baixos para morte súbita cardíaca (30-70%, 20-50%, respectivamente), apresentando um elevado valor preditivo negativo (72-93%) (39). O estudo MACAS (38) analisou variáveis associadas a estratificação de risco em pacientes com Miocardiopatia dilatada idiopática. Nesse estudo, a presença isolada de TVNS não foi associada a maior risco de eventos arrítmicos. Porém quando a presença de TVNS foi associada a FEVE $< 30\%$ verificou-se um risco para arritmia 8 vezes maior comparado com pacientes com FEVE $< 30\%$ sem TVNS associada. Em pacientes com CDI que receberam terapia apropriada ocorreu significativamente maior incidência de TVNS previamente ao implante do CDI comparado ao grupo que não recebeu terapia do CDI (38% *versus* 17%, $p < 0,001$) (48). Estudo que avaliou presença de marcadores de risco para eventos arrítmicos, observou-se que a presença de TVNS ≥ 10 batimentos foi um preditor independente para a ocorrência de eventos arrítmicos graves (37). Diante dos resultados dos estudos ainda não é possível atribuir à presença de TVNS no Holter a decisão sobre o implante do CDI.

A ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca tem papel relevante na estratificação de risco para eventos arrítmicos. A detecção de fibrose miocárdica através da técnica de realce tardio tem sido relacionada a ocorrência de eventos arrítmicos graves. Estudo que avaliou a presença de realce tardio em pacientes com IC crônica observou que a presença de fibrose foi considerada preditor independente para morte cardíaca, hospitalização por IC e terapia apropriada do CDI (HR 3.4, IC 95% 1,26- 9), sendo a extensão da fibrose $> 4,4\%$ da massa do VE associada a pior prognóstico (49). Outros estudos corroboraram esses achados (50-52). Os dados demonstram que a RNM cardíaca pode ser útil na estratificação de risco nesse grupo de pacientes, porém ainda são necessárias investigações futuras para a determinação do papel deste marcador na avaliação de risco para eventos arrítmicos.

O papel do estudo eletrofisiológico como guia da terapêutica antiarrítmica foi avaliado no estudo MUSTT (33), o desfecho primário de parada cardíaca ou morte por arritmia ocorreu em 25% dos pacientes que receberam terapêutica

guiada pelo estudo eletrofisiológico (antiarrítmico ou CDI) *versus* 32% no grupo de pacientes que não recebeu terapia antiarrítmica (RR 0,73, IC 95% 0,53-0,99). Os pacientes que receberam CDI tiveram menor risco de parada cardíaca ou morte (RR 0,24, IC 95% 0,13-0,45, $p < 0,001$). O mesmo fato não ocorreu em pacientes que receberam terapia antiarrítmica farmacológica. O papel do estudo eletrofisiológico em pacientes com IC isquêmica está bem definido, porém em pacientes com IC de etiologia não isquêmica os resultados são controversos e os dados são provenientes de estudos com pequeno número de pacientes. Em subanálise do estudo DEFINITE (53) que avaliou o papel do estudo eletrofisiológico em pacientes com IC não isquêmica, observou-se indução de taquicardia ventricular em 14% dos pacientes, destes 34,5% apresentaram terapia do CDI por TV/FV. Dos pacientes que não apresentaram indução de TV no estudo eletrofisiológico, 12% apresentaram terapia do CDI por TV/FV (HR 2.60, $p = 0,014$), demonstrando neste estudo que a indução de TV foi associada com aumento risco de terapia do CDI por TV/FV. Esses dados precisam ser avaliados em estudos com maior número de pacientes para melhor definição do papel do estudo eletrofisiológico em pacientes com IC de etiologia não isquêmica.

Alguns testes genéticos têm sido propostos na estratificação do risco arrítmico em pacientes com IC. Algumas mutações genéticas tem sido associadas à fisiopatologia da IC, principalmente de etiologia não isquêmica. Algumas dessas mutações descritas na literatura são mutações do gene da lamina A/C (LMNA) (54), mutações no gene dos canais de sódio SCN5A (55), mutações no gene RBM20 (56) e alguns polimorfismos genéticos (57, 58).

Além dos métodos de estratificação de risco para eventos arrítmicos já citados, existem ainda outros métodos que estão sendo estudados, como o teste cardiopulmonar, a microalternância de onda T, a dispersão do intervalo QT, a variabilidade da frequência cardíaca, o teste de sensibilidade dos barorreceptores, entre outros.

No cenário atual, ainda permanece controverso o papel desses marcadores e sua aplicabilidade clínica. A utilização de estratégias que possam auxiliar na seleção de pacientes que teriam maior risco para eventos arrítmicos graves é extremamente relevante. Nesse contexto, o teste cardiopulmonar é

uma medida que tem sido utilizada na avaliação de pacientes com IC como auxiliar na estratificação de risco para eventos arrítmicos.

Teste cardiopulmonar

O primeiro trabalho descrevendo o teste ergométrico, exame inicialmente aplicado antes do surgimento do teste cardiopulmonar, foi publicado por Master e Oppenheimer, em 1929, utilizando a escada de dois degraus (59, 60). Nos anos cinquenta, Astrand e Rhyning correlacionaram o consumo de oxigênio (VO_2) com frequência cardíaca em níveis submáximos de exercício (59, 61), sendo a base necessária para estabelecer o teste de exercício como um teste fisiológico de tolerância ao exercício. Posteriormente em 1956, Robert Bruce introduziu o conceito da esteira rolante e o respectivo protocolo para utilização desse novo equipamento, estabelecendo diretrizes que agrupariam os pacientes na classificação de *NYHA* de I a IV (59, 62). Muitos dos protocolos utilizados atualmente baseiam-se nos princípios estabelecidos por Bruce (62). O consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) é um índice objetivo do grau de esforço realizado e de funcionalidade, foi utilizado nos protocolos de teste de esforço a partir de 1955, quando as técnicas de medidas de gases tornaram-se disponíveis (59). Taylor et al (63), basearam-se no trabalho de Hill e Lupton (64) e propuseram um índice de desempenho circulatório que enfatizou que a quantidade de exercício seria limitada pelo débito cardíaco e não pela fraqueza muscular. Portanto, ao caminhar ou correr, o aumento do pulso poderia ser correlacionado com o aumento do débito cardíaco e, portanto, com a capacidade aeróbica do indivíduo (65). No Brasil, o teste ergométrico foi introduzido em 1960, no Instituto de Cardiologia do Estado da Guanabara, atualmente Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (24). A formação do Grupo de Estudos em Ergometria e Reabilitação e sua posterior evolução para o atual Departamento de Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardiovascular (SBC/ DERC), com seu congresso anual, configurou-se em marco relevante para consolidação definitiva do método em nosso meio (24).

O teste cardiopulmonar resulta da adição de medida e análise de gases expirados ao teste ergométrico e possibilita obter valores do consumo de oxigênio (VO_2), gás carbônico (VCO_2) e da ventilação por minuto (VE). A partir

da relação entre essas variáveis e de outros dados hemodinâmicos, como a relação entre o consumo de oxigênio e a frequência cardíaca, conhecida como pulso de oxigênio, é possível obter informações complementares que contribuem para a avaliação funcional, o diagnóstico e o prognóstico de determinadas afecções cardiovasculares e pulmonares e para uma prescrição otimizada e individualizada de exercício físico (24). As indicações mais comuns do teste cardiopulmonar, conforme a diretriz Brasileira vigente do teste cardiopulmonar (24), são:

- Avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca (estratificação de risco e indicação de transplante cardíaco) – Evidência classe I, nível B;
- Prescrição otimizada de exercício físico – Evidência classe IIa, nível B;
- Diagnóstico diferencial da etiologia da dispneia - Evidência classe IIa, nível B;
- Avaliação funcional de cardiopatas e de pneumopatas- Evidência classe IIb, nível C.

O teste cardiopulmonar é uma importante ferramenta para avaliação da capacidade ao exercício e avaliação prognóstica em pacientes com IC. Avalia globalmente o sistema cardiovascular, ventilatório e a resposta metabólica ao exercício. É um teste não invasivo, disponível em serviços de cardiologia, custo-efetivo e facilmente realizado com equipe treinada, com muito baixo risco de complicações na sua realização.

A fisiologia do exercício envolve alguns conceitos, como o pico de capacidade ao exercício que é definida como a habilidade máxima do sistema cardiovascular em liberar oxigênio ao musculo esquelético e a capacidade do músculo em extrair oxigênio do sistema sanguíneo (66). A tolerância ao exercício é determinada pela troca gasosa pulmonar, desempenho cardiovascular e pelo metabolismo muscular (66, 67).

Os parâmetros mais frequentemente utilizados são: consumo de oxigênio (VO_2), ventilação minuto, produção de gás carbônico (VCO_2), frequência cardíaca em repouso, variação da frequência cardíaca, pico do consumo de oxigênio (VO_2 pico), inclinação do equivalente ventilatório de CO_2 (VE/VCO_2

slope), inclinação de eficiência de absorção de oxigênio (OUES), potência circulatória, presença de ventilação periódica, entre diversas outras medidas. Muitos desses parâmetros já são consolidados na avaliação clínica dos pacientes com IC, muitas vezes determinantes para a indicação de transplante cardíaco, porém muitos desses parâmetros e suas aplicações na prática clínica ainda estão sendo estudados. Alguns novos parâmetros derivados do teste cardiopulmonar têm sido incorporados na prática clínica, dentre eles encontram-se: consumo de O₂ no limiar ventilatório, presença de ventilação periódica, OUES e cinética de oxigênio (T ½).

Uma meta-análise (68) que incluiu 30 artigos sobre o valor prognóstico do teste cardiopulmonar em pacientes com IC, verificou-se que o VO₂ pico, a inclinação VE/VCO₂ e a presença de ventilação periódica foram marcadores prognósticos significativos para eventos cardiovasculares maiores (OR C 4.10), demonstrando que o teste cardiopulmonar tem papel importante na estratificação de risco desses pacientes.

Variáveis do teste cardiopulmonar:

A presença de ventilação periódica tem sido descrita como marcador de risco em pacientes com IC, sendo uma importante ferramenta prognóstica (69, 70). As definições de ventilação periódica (VP) frequentemente utilizadas são: (I) Leite et al: presença de oscilações regulares, definida pelo desvio padrão de três ciclos consecutivos (tempo entre dois *nadirs* consecutivos) dentro de 20% da média e amplitude média mínima de oscilação ventilatória de 5 litros (71); (II) Corrá et al: presença de flutuações cíclicas na ventilação por pelo menos 60% da duração do exercício e amplitude maior que 15% das médias de amplitude das flutuações cíclicas no repouso (72). Dados da literatura apontam que a prevalência encontrada pelo critério de Corrá varia entre 7-25% (72-74) e pelo critério de Leite varia entre em 29-33% (71, 75). Recente estudo (37) que incluiu 106 pacientes com IC de etiologia não isquêmica e portadores de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), onde foram avaliados parâmetros de testes invasivos e não invasivos na determinação de preditores de eventos arrítmicos graves. A variável presença de ventilação periódica mostrou-se como preditor independente (HR 2,88, IC 95% 1,02- 8,1, p= 0,0045), demonstrando que essa variável poderia demonstrar um subgrupo de maior risco para eventos arrítmicos

graves. Os mecanismos associados a presença de VP são multifatoriais e não completamente conhecidos. Estima-se que pode representar uma manifestação clínica de instabilidade no controle central da respiração. Alguns fatores relacionados à VP são aumento no atraso circulatório (tempo de circulação do pulmão para o cérebro e quimiorreceptores devido ao índice cardíaco reduzido levando a atraso na transferência de informações, aumento na sensibilidade quimiorreceptiva central e periférica à pressão parcial arterial de oxigênio e dióxido de carbono ou redução no sistema de barorreflexo) (71, 76).

O VE/VCO_2 *slope* é um marcador de pior prognóstico na IC e preditor significativamente associado a morte cardíaca e hospitalização por IC (77), considerado de importante valor no cenário da IC. Esta variável representa a eficiência respiratória através da análise da relação entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono. Quanto maior for a ventilação para uma mesma produção de gás carbônico maior será o valor da inclinação que o representa e menor será a eficiência ventilatória. Valor elevado de VE/VCO_2 *slope* (principalmente >34) tem sido considerado como importante marcador prognóstico em pacientes com IC. Os mecanismos patofisiológicos associados a elevação anormal do VE/VCO_2 *slope* são multifatoriais, incluindo mecanismos respiratórios e alterações do interstício pulmonar que aumentam a sensibilidade de quimiorreceptores, aceleram a acidose metabólica durante o exercício físico ocasionando anormalidade na hemodinâmica pulmonar e redução na função cardíaca (78). Estudo que comparou o VE/VCO_2 *slope* com OUES e pico de VO_2 como prognóstico em pacientes com IC, demonstrou que o VE/VCO_2 elevado foi o melhor indicador para aumento do risco de eventos adversos (77).

O VO_2 pico é um preditor independente de sobrevida em pacientes com IC e valores reduzidos são marcadores de pior prognóstico. É uma ferramenta útil que define a presença de limitação funcional, sofre variação pela idade e gênero do indivíduo (79). Alguns estudos têm descrito que pacientes que apresentam VO_2 pico de pelo menos 14 ml/kg/min parecem ter prognóstico similar aos pacientes que recebem transplante cardíaco (80, 81). Pacientes com IC que apresentam perda de massa muscular e VO_2 pico reduzido tem pior prognóstico que pacientes com pequena ou ausência de perda da massa muscular e VO_2 pico moderadamente reduzido (82). É também utilizado na avaliação para

indicação de transplante cardíaco, sendo o valor de VO_2 pico ≤ 14 ml/kg/min um dos critérios para indicação de transplante cardíaco em pacientes que não estão em uso de betabloqueador, valor ≤ 12 ml/kg/min para pacientes que estão em uso de betabloqueador e valor ≤ 14 ml/kg/min independente do uso de betabloqueador se associado a VE/VCO_2 slope > 35 (83). Há controvérsias em relação a sensibilidade do valor de 14 ml/kg/min para dicotomização sobre predição de sobrevida em pacientes com IC. Estudos têm sugerido que o VO_2 pico tem valor prognóstico limitado com valores entre 10 a 18 ml/kg/min (84) e 12-17 ml/kg/min (85), sendo o valor do VO_2 pico fortemente associado a mortalidade somente quando pacientes alcançam valores abaixo do limite superior. Estudo que avaliou valores para ponto de corte do VO_2 pico em pacientes com IC não demonstrou um valor de ponto de corte ideal. O valor comumente usado de 14 ml/kg/min não foi superior a outros pontos de corte ente 10-17 ml/kg/min para avaliação prognóstica de sobrevida, sugerindo que não há um ponto de corte ideal para predição de sobrevida, sendo sugerido o uso do VO_2 pico como uma variável contínua em modelo multivariado para predição de prognóstico em pacientes com IC crônica severa (86).

A variável OUES derivada da medida logarítmica da relação entre VO_2 e ventilação minuto, tem sido descrita como de grande relevância no cenário da IC como marcador de pior prognóstico, proposta inicialmente por Baba et al em estudo com pacientes pediátricos (87). É uma medida objetiva, reproduzível, da reserva cardiopulmonar e avalia o sistema cardiovascular, musculoesquelético e a função respiratória (88). Pacientes com IC tem demonstrado redução no valor do OUES comparado com pacientes sem IC (89).

A cinética do oxigênio ($T_{1/2}$) é avaliada pela queda dos valores de VO_2 em relação ao tempo. A lentificação do $T_{1/2}$ está relacionada a anormalidade no sistema circulatório nos músculos periféricos ou alterações bioquímicas na IC (90), sendo considerado marcador de resposta circulatória e tem sido utilizado como marcador prognóstico na IC (91).

Existem diversas outras medidas do teste cardiopulmonar que podem ser utilizadas na avaliação clínica prognóstica dos pacientes com IC, demonstrando a grande relevância desse exame na prática clínica.

Portanto, no contexto de limitação de acesso a terapia de CDI, considerando o risco de complicações associadas ao procedimento de implante do dispositivo e casos de pacientes que implantam CDI e não apresentam terapias ou mesmo apresentam terapias inapropriadas, estratégias que possam auxiliar na estratificação de risco de eventos arrítmicos, e com isso auxiliar na seleção desses, pacientes são de grande importância.

JUSTIFICATIVA

A ocorrência de eventos arrítmicos graves é frequente em pacientes com IC, determinando elevada morbimortalidade desses indivíduos. O cardioversor-desfibrilador implantável é uma medida utilizada na prevenção primária e secundária de morte súbita cardíaca que demonstrou levar a redução nas taxas de mortalidade total nos pacientes com disfunção ventricular, demonstrando ser uma medida custo-efetiva. Apesar de ser uma importante medida terapêutica nos pacientes com IC, não é amplamente disponível nos serviços de saúde, pelo seu elevado custo, o que impossibilita o implante em muitos centros hospitalares, mesmo em pacientes com reconhecida indicação de benefício. Diante desse cenário, é importante a identificação de pacientes que apresentem maior risco para eventos arrítmicos graves, sendo o teste cardiopulmonar uma importante ferramenta auxiliar na estratificação de risco cardiovascular nesses indivíduos. Portanto, o reconhecimento de pacientes de maior risco através de teste cardiopulmonar pode ser uma importante ferramenta na prática clínica, auxiliando na estratégia de custo-efetividade de serviços hospitalares.

OBJETIVO

Objetivo principal

Determinar o papel de diferentes variáveis do teste cardiopulmonar para ocorrência de terapias apropriadas do CDI, síncope cardiovascular ou óbito em um grupo pacientes com Insuficiência Cardíaca, com CDI implantado para prevenção primária de morte súbita cardíaca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albuquerque DCd, Souza Neto JDd, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
2. Rossi Neto JM. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.*14(1):1-10.
3. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology.* 2011;8(1):30-41.
4. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):147-56.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
6. 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. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327.
7. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98(21):2334-51.
8. Tomaselli GF, Beuckelmann DJ, Calkins HG, Berger RD, Kessler PD, Lawrence JH, et al. Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. *Circulation.* 1994;90(5):2534-9.

9. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* (London, England). 1999;353(9169):2001-7.
10. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *The American Journal of Cardiology*. 1996;78(8):902-7.
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
12. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2166-72.
13. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(26):1933-40.
14. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
15. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.

16. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-38.
17. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JG. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction -- a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure.* 2006;8(4):433-40.
18. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
19. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(46):3547-56.
20. Martinelli M, Costa R, de Siqueira SF, Ramires JA. COMBAT--conventional versus multisite pacing for bradyarrhythmia therapy: rationale of a prospective randomized multicenter study. *European Journal of Heart Failure.* 2005;7(2):219-24.
21. Martinelli FM ZL, Lorga AM, et al. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):210-38.
22. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, et al. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail.* 2015;3(4):327-36.

23. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in Brazil: primary prevention analysis in the public sector. *Value Health*. 2010;13(2):160-8.
24. [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
25. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):79-94.
26. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017.
27. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl P:P9-16.
28. Hallstorm AP, Eisenberg MS, Bergner L. The Persistence of Ventricular Fibrillation and Its Implication for Evaluating EMS. *Emergency Health Services Quarterly*. 1983;1(4):41-9.
29. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221-30.
30. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2481-8.
31. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*. 2005;353(14):1471-80.

32. Spotnitz HM, Herre JM, Raza ST, Hammon JW, Jr., Baker LD, Jr., Fitzgerald DM, et al. Effect of implantable cardioverter-defibrillator implantation on surgical morbidity in the CABG Patch Trial. Surgical Investigators of the Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial. *Circulation*. 1998;98(19 Suppl):li77-80.
33. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(25):1882-90.
34. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151-8.
35. Thijssen J, van den Akker van Marle ME, Borleffs CJ, van Rees JB, de Bie MK, van der Velde ET, et al. Cost-effectiveness of primary prevention implantable cardioverter defibrillator treatment: data from a large clinical registry. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2014;37(1):25-34.
36. Boriani G, Cimaglia P, Biffi M, Martignani C, Ziacchi M, Valzania C, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillator in today's world. *Indian Heart Journal*. 2014;66 Suppl 1:S101-4.
37. Pimentel M, Zimmerman A, Chemello D, Giaretta V, Andrades M, Silvello D, et al. Predictors of serious arrhythmic events in patients with nonischemic heart failure. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : An International Journal of Arrhythmias and Pacing*. 2017;48(2):131-9.

38. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation*. 2003;108(23):2883-91.
39. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/american College of Cardiology Foundation/heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Heart rhythm*. 2008;5(10):e1-21.
40. Anselmino M, De Ferrari GM, Massa R, Manca L, Tritto M, Molon G, et al. Predictors of Mortality and Hospitalization for Cardiac Causes in Patients with Heart Failure and Nonischemic Heart Disease: A Subanalysis of the ALPHA Study. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2009;32:S214-S8.
41. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
42. Watanabe J ST, Shiba N, et al. Accumulation of risk markers predicts the incidence of sudden death in patients with chronic heart failure. *The European Journal of Heart Failure*. 2006;8:237 – 42.
43. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):288-96.

44. Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JF. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(5):343-51.
45. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 1999;70(2):171-8.
46. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984;69(2):250-8.
47. Kotler MN, Tabatznik B, Mower MM, Tominaga S. Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. *Circulation*. 1973;47(5):959-66.
48. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, Oosthuizen R, Beardsall M, Wulffhart Z, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology : PACE*. 2010;33(3):320-9.
49. Lehrke S, Lossnitzer D, Schob M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97(9):727-32.
50. Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, Mavrakis HE, Goudis CA, Saloustros IG, et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2753-9.

51. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003;108(1):54-9.
52. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309(9):896-908.
53. Daubert JP, Winters SL, Subacius H, Berger RD, Ellenbogen KA, Taylor SG, et al. Ventricular arrhythmia inducibility predicts subsequent ICD activation in nonischemic cardiomyopathy patients: a DEFINITE substudy. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2009;32(6):755-61.
54. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1250-60.
55. McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, Di Lenarda A, Ferguson DA, Salcedo EE, et al. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(21):2160-8.
56. Refaat MM, Lubitz SA, Makino S, Islam Z, Frangiskakis JM, Mehdi H, et al. Genetic variation in the alternative splicing regulator RBM20 is associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9(3):390-6.
57. Iwai C, Akita H, Shiga N, Takai E, Miyamoto Y, Shimizu M, et al. Suppressive effect of the Gly389 allele of the beta1-adrenergic receptor gene on the occurrence of ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2002;66(8):723-8.

58. Chemello D, Rohde LE, Santos KG, Silvello D, Goldraich L, Pimentel M, et al. Genetic polymorphisms of the adrenergic system and implantable cardioverter-defibrillator therapies in patients with heart failure. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(5):686-91.
59. Costa FCG, M.P.C; Almeida, D.D; et al. Análise comparativa do consumo máximo de oxigênio e da prescrição de intensidade de treinamento anaeróbio: ergoespirometria versus teste ergométrico convencional. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*. 2007;1(4):40-7.
60. Master AMO, E.J; . A simple exercise tolerance test for circulatory efficiency with standart tables for normal individuals. *Am J Med Sci*. 1929:177- 223.
61. Astrand PO, Ryhming I. A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during sub-maximal work. *Journal of applied physiology*. 1954;7(2):218-21.
62. Bruce RA. Evaluation of functional capacity and exercise tolerance of cardiac patients. *Modern Concepts of Cardiovascular Disease*. 1956;25(4):321-6.
63. Taylor HL, Buskirk E, Henschel A. Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. *Journal of Applied Physiology*. 1955;8(1):73-80.
64. Hill AV, Lupton H. Muscular Exercise, Lactic Acid, and the Supply and Utilization of Oxygen. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1923;os-16(62):135-71.
65. Ellestad M, F. W;. *Stress Testing: Principles and Practice*, Fifth Edition. 2003.
66. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgraduate Medical Journal*. 2007;83(985):675-82.

67. Kitzman DW, Groban L. Exercise intolerance. *Heart Failure Clinics*. 2008;4(1):99-115.
68. Cahalin LP CP, Arena R, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):79-94.
69. Corra U. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2016;206 Suppl:S13-5.
70. Ribeiro JP. Periodic breathing in heart failure: bridging the gap between the sleep laboratory and the exercise laboratory. *Circulation*. 2006;113(1):9-10.
71. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2175-81.
72. Corra U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJ, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest*. 2002;121(5):1572-80.
73. Corra U, Mezzani A, Giordano A, Bosimini E, Giannuzzi P. Exercise haemodynamic variables rather than ventilatory efficiency indexes contribute to risk assessment in chronic heart failure patients treated with carvedilol. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3000-6.
74. Ingle L, Isted A, Witte KK, Cleland JG, Clark AL. Impact of different diagnostic criteria on the prevalence and prognostic significance of exertional oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology*,

Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. 2009;16(4):451-6.

75. 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.

76. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *The American Review of Respiratory Disease.* 1993;148(2):330-8.

77. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *American Heart Journal.* 2004;147(2):354-60.

78. Myers J, Arena R, Cahalin LP, Labate V, Guazzi M. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *Current Problems in Cardiology.* 2015;40(8):322-72.

79. Becklake MR, Frank H, Dagenais GR, Ostiguy GL, Guzman CA. Influence of age and sex on exercise cardiac output. *Journal of applied physiology.* 1965;20(5):938-47.

80. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991;83(3):778-86.

81. Pina IL. Optimal candidates for heart transplantation: is 14 the magic number? *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(2):436-7.

82. Lang CC, Agostoni P, Mancini DM. Prognostic significance and measurement of exercise-derived hemodynamic variables in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure.* 2007;13(8):672-9.

83. Bacal F S-NJ, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2009;1:16-73.
84. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, Sisti M, Demichelis B, Febo O, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(4):766-75.
85. Kao W, Winkel EM, Johnson MR, Piccione W, Lichtenberg R, Costanzo MR. Role of maximal oxygen consumption in establishment of heart transplant candidacy for heart failure patients with intermediate exercise tolerance. *The American Journal of Cardiology.* 1997;79(8):1124-7.
86. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *American Heart Journal.* 2000;139(1 Pt 1):78-84.
87. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(6):1567-72.
88. 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.
89. Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, Nellens P, Andries E, Vanderheyden M. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *American Heart Journal.* 2005;149(1):175-80.

90. Kriatselis CD, Nedios S, Kelle S, Helbig S, Gottwik M, von Bary C. Oxygen Kinetics and Heart Rate Response during Early Recovery from Exercise in Patients with Heart Failure. *Cardiology Research and Practice*. 2012;2012:512857.
91. de Groote P, Millaire A, Decoux E, Nogue O, Guimier P, Ducloux. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):168-75.

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Papel do teste cardiopulmonar na predição de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca portadores de cardioversor-desfibrilador

Gabriela Bem, Anderson Donelli da Silveira, Alice Kieling Bublitz, Ana Paula Arbo Magalhães, Adriano Nunes Kochi, Leandro Ioschpe Zimmerman, Maurício Pimentel, Luís Beck da Silva Neto

Grupo de Arritmia e Eletrofisiologia e Grupo de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Programa de Pós-Graduação em Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para Correspondência:

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, 2o andar

E-mail: luisbeckdasilva@gmail.com

Papel do teste cardiopulmonar na predição de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca portadores de cardioversor-desfibrilador

RESUMO

Introdução: pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior risco para eventos arrítmicos. O cardioversor-desfibrilador (CDI) é utilizado na prevenção de eventos arrítmicos. Porém, não é amplamente disponível pelo elevado custo. Medidas para estratificação do risco para eventos arrítmicos são relevantes.

Objetivo: avaliar variáveis do teste cardiopulmonar (TCP) na predição de risco de terapia apropriada do CDI, transplante cardíaco ou óbito em pacientes de alto risco para morte súbita com ICFER, portadores de CDI para prevenção primária.

Métodos: avaliados retrospectivamente 61 pacientes com IC, fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ e portadores de CDI, acompanhados regularmente em hospital terciário de janeiro de 2011 a outubro de 2017.

Resultados: idade média 55 (± 11) anos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo média de 27% (± 6). O valor médio de VO_2 pico foi 17 (± 4) ml/kg/min. O desfecho primário ocorreu em 24 pacientes (39%) com tempo de seguimento médio de 767 \pm 601 dias. O desfecho primário ocorreu em 6 (25%) dos pacientes com presença de ventilação periódica (VP) pelo critério de Corrá (RR 1,36, IC 95% 0,69- 2,67, $p=0,60$) e em 10 (47%) pacientes pelo critério de Leite (RR 1,71, IC 95% 0,94- 3,10, $p=0,16$). Análise combinada de variáveis de severidade do TCP se presente pelo menos uma variável (VE/VCO_2 slope > 34 , VO_2 pico < 16 ml/kg/min e VP) não foi estatisticamente significativa.

Conclusão: em população de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), variáveis do TCP classicamente associadas a predição de risco, perdem seu desempenho na estratificação de risco para ocorrência do desfecho primário.

Palavras chave: insuficiência cardíaca, estratificação de risco, arritmia

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, associada a redução de qualidade de vida e a altas taxas de mortalidade (1). É considerada a principal causa de internações hospitalares na América do Sul (2-3). Pacientes com ICFER apresentam maior risco para morte súbita (4). As medidas terapêuticas que demonstraram redução do risco de morte súbita incluem tratamento farmacológico, como beta-bloqueadores (5), espironolactona (6), inibidores da neprililina (7) e o implante de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI).

Em muitos países, a disponibilidade do CDI é restrita, devido a seu elevado custo. Tal restrição gera a necessidade de identificarmos grupos de aumento de risco para morte súbita a fim de fazermos o melhor uso possível destes dispositivos. Ensaio clínico randomizado demonstraram que o CDI é consistentemente eficaz para redução do risco de morte súbita e mortalidade total em pacientes com IC sintomática e classe funcional da *New York Heart Association (NYHA)* II-III, com FEVE $\leq 35\%$ após, no mínimo, 3 meses de tratamento clínico otimizado (8-11). Estudo brasileiro (12) demonstrou que o implante do CDI é custo-efetivo, principalmente em um subgrupo com maior risco para morte súbita.

O papel de diferentes variáveis na estratificação de risco de arritmias ventriculares graves e morte súbita tem sido estudado (13-16). A FEVE é o marcador mais utilizado (14, 15). Porém, seu uso pode ser limitado na detecção de eventos arrítmicos. Na busca por um subgrupo de pacientes com maior risco, têm sido estudados diferentes marcadores do teste cardiopulmonar (TCP) tem sido estudado (15-17).

O TCP destaca-se na avaliação prognóstica de pacientes com IC. Metanálise que avaliou o valor prognóstico do TCP em pacientes com IC observou que as variáveis consumo de oxigênio, inclinação do equivalente respiratório de gás carbônico e ventilação periódica são marcadores prognósticos significativos. A utilidade do TCP na estratificação de risco para morte súbita e consequente indicação de CDI tem sido investigada (18).

Portanto, este estudo objetiva avaliar variáveis do TCP na predição de risco de terapia apropriada do CDI, transplante cardíaco ou óbito em uma população de pacientes selecionados com ICFER, portadores de CDI e alto risco de morte súbita.

MÉTODOS

Estudo observacional retrospectivo alocou pacientes com idade ≥ 18 anos, em acompanhamento no ambulatório de Eletrofisiologia e IC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil, de janeiro de 2011 a outubro de 2017, com diagnóstico de IC com FEVE $\leq 40\%$, portadores de CDI ou CDI com ressincronizador cardíaco que tenham realizado TCP previamente ao implante de CDI. Critério de exclusão foi a ausência de pelo menos uma revisão após o implante do CDI. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de

Clínicas de Porto Alegre, sob número 17-0363. Todos os dados foram coletados de acordo com as diretrizes do Comitê de Ética da instituição. Foram coletados

dados retrospectivos de variáveis demográficas e clínicas, iniciais e de seguimento.

Teste cardiopulmonar: foi realizado com esteira ergométrica (*General Electric T-2100, GE Healthcare, Estados Unidos*) com análise dos gases respiratórios (*Metalyzer 3B, Cortex, Leipzig, Alemanha*). A frequência cardíaca foi monitorizada por eletrocardiograma de 12 derivações (*Nihon Kohden Corporation, Japão*). Antes de cada avaliação era realizada calibração de gás e volume. Utilizado protocolo de Rampa com objetivo de alcançar a exaustão com tempo de duração de 8-12 minutos (18, 19). O pico de VO_2 foi determinado pela maior medida da média de 20 segundos dos valores respiração a respiração. As duas definições de ventilação periódica (VP) foram as seguintes: (I) Leite et al: presença de oscilações regulares, definida pelo desvio padrão de três ciclos consecutivos dentro de 20% da média e amplitude média mínima de oscilação ventilatória de 5 litros (20); (II) Corrá et al: presença de flutuações cíclicas na ventilação por pelo menos 60% da duração do exercício e amplitude maior que 15% das médias de amplitude das flutuações cíclicas no repouso (21). Eficiência ventilatória no exercício foi obtida através da regressão linear da inclinação entre ventilação espontânea e consumo de gás carbônico no começo do pico do exercício. Outras variáveis prognósticas (limiar anaeróbio), ventilação-minuto, inclinação de eficiência de absorção de oxigênio (OUES), pressão parcial de gás carbônico exalado no final da expiração em repouso (PETCO₂ em repouso) e cinética de oxigênio ($T_{1/2}$) foram realizadas. Esforço máximo foi considerado quando razão variação respiratória foi $\geq 1,10$.

CDI: As terapias do CDI estavam programadas empiricamente conforme as diretrizes vigentes. A programação usual em zona de fibrilação ventricular (FV) era > 200 batimentos/minuto, com no mínimo 1 terapia antitaquicardia (ATP) seguida de choque e zona de taquicardia ventricular (TV) > 170 batimentos/minuto com no mínimo 3 ATPs prévios ao choque (22).

Desfecho primário: foi definido como desfecho primário a presença de terapia apropriada do CDI, transplante cardíaco ou morte por qualquer causa. Terapia apropriada foi definida como choque ou ATP decorrente de TV ou FV. As revisões do dispositivo foram realizadas por equipe treinada de eletrofisiologia composta por pelo menos dois membros em cada avaliação. TV foi definida pela ocorrência de taquicardia de início súbito, dissociação atrioventricular, mudança da morfologia do eletrograma (EGM) no momento da taquicardia em comparação com EGM basal do paciente e ciclos de 200-500 milissegundos (ms) (23). Fibrilação ventricular (FV) foi definida utilizando-se os mesmos critérios citados para TV, porém com ciclos < 200 ms (23). Foi considerado óbito decorrente de qualquer causa.

Seguimento: reavaliações ambulatoriais ocorreram em média 1 mês após o implante do CDI e posteriormente a cada 6-8 meses. Em casos de atendimento na emergência ou internação hospitalar uma avaliação mais precoce foi realizada. O seguimento era encerrado na última avaliação do dispositivo em que foi evidenciado terapia apropriada, óbito ou síncope.

Análise estatística: O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa WinPEPI versão 11.44 e baseado no estudo Verma et al (23). Para um nível de confiança de 95% com uma margem de erro de 10% para detectar uma diferença

cl clinicamente significativa de 30% entre os grupos com e sem desfecho primário com uma taxa de desfecho estimada em 19%, obteve-se um tamanho mínimo de amostra de 62 sujeitos. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. Pontos de corte para variáveis contínuas foram determinados utilizando-se a mediana ou percentil 75%. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias, o teste *t-student* foi aplicado. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi aplicado. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados. Para controle de fatores confundidores, a análise de Regressão de Poisson foi aplicada. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

RESULTADOS

Características dos pacientes: o estudo incluiu 61 pacientes. A amostra foi constituída por maioria de homens, idade média $55,7 \pm 11,3$ anos, predominantemente em classe funcional NYHA II-III e com FEVE $27 \pm 6\%$. A etiologia da IC mais comum foi miocardiopatia não isquêmica. Os pacientes estavam em uso de terapia farmacológica otimizada, 91,8% dos pacientes estavam em uso de beta-bloqueador e inibidor enzima conversora de angiotensina (IECA)/ bloqueador receptor da aldosterona (BRA). Entre os pacientes, 52,5% eram portadores de CDI-R (CDI e ressinronizador cardíaco) e os demais eram portadores de CDI isolado.

Seguimento: o seguimento médio do estudo foi de 767 ± 601 dias (mediana de 799, intervalo interquartil de 141 até 1232 dias). Não ocorreu perda de seguimento em nenhum caso, com acompanhamento mínimo de 6 meses. O desfecho primário ocorreu em 24 pacientes (39%). Terapia apropriada do CDI ocorreu em 20 pacientes (32%). Óbito por qualquer causa ocorreu em 1 paciente (1,6%). Transplante cardíaco ocorreu em 3 pacientes (5%).

Análise univariável e multivariável: a Tabela 1 descreve as principais características da população estudada, estratificadas pela presença do desfecho primário. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação a idade, sexo, classe funcional, índice de massa corporal, pressão arterial, presença de fibrilação atrial, etiologia da IC, duração do intervalo QRS, creatinina, uréia, peptídeo natriurético cerebral tipo B (BNP), medicações utilizadas, variáveis do ecocardiograma e taxa de indução de taquicardia ventricular ao estudo eletrofisiológico. Foi evidenciado uma proporção maior de pacientes com bloqueio de ramo esquerdo no grupo que não apresentou o desfecho primário composto (75,7% versus 41,7%, $p = 0,01$).

A Tabela 2 descreve os resultados das variáveis do TCP estratificadas pela presença do desfecho primário. A presença de VP pelo critério de Corrá (21) ocorreu em 12 pacientes (25% no grupo com desfecho primário e 16% no grupo sem desfecho primário, $p = 0,60$). A presença de VP pelo critério de Leite (20) ocorreu em 18 pacientes (47% no grupo com desfecho primário e 22% no

grupo sem desfecho primário, $p= 0,16$). Foi observado valores elevados da inclinação do equivalente respiratório de gás carbônico (VE/VCO_2 *slope*), com valores médios de 39 ± 9 e valores reduzidos do pico de consumo de oxigênio (VO_2), com valores médios de 17 ± 4 ml/kg/min. Foi evidenciado que os pacientes também apresentavam outros critérios de pior prognóstico da IC, como valores elevados do $T \frac{1}{2}$, valores reduzidos do OUES e $PETCO_2$ em repouso. Quando analisadas isoladamente não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem desfecho primário.

A tabela 3 descreve os resultados da análise da presença combinada de alteração em pelo menos uma de três variáveis do teste cardiopulmonar: VE/VCO_2 *slope* > 34 , VO_2 pico < 16 ml/kg/min e presença de VP pelos critérios de Corrá ou Leite (analisadas separadamente). Na análise multivariável ajustada para a FEVE, a presença de alteração em pelo menos uma das seguintes variáveis: VE/VCO_2 *slope* > 34 , VO_2 pico < 16 ml/kg/min e presença de VP pelo critério de Corrá (21) demonstrou risco relativo (RR) 1,14 (IC 95% 0,97 – 1,35) com valor preditivo positivo (VPP) de 42,6% e valor preditivo negativo (VPN) de 85,7%. Quando realizado análise pelo critério de Leite (20) observou-se RR 1,19 (IC 95% 1,04 – 1,38) com VPP de 43,6% e VPN de 100%.

A tabela 4 demonstra a análise da presença de variáveis de alto risco para mortalidade total em pacientes com indicação de CDI, baseado no estudo de Goldenberg et al (24). Foram analisadas as seguintes variáveis: idade maior de 70 anos, classe funcional *NYHA* $> II$, presença de fibrilação atrial, nitrogênio uréico sanguíneo > 26 mg/dl (BUN, calculado pela relação da uréia em mg/dl sobre 2,1428) e largura do complexo QRS > 120 ms. Foram excluídos dessa análise pacientes que tinham BUN ≥ 50 mg/dl e/ou creatinina $\geq 2,5$ mg/dl, sendo analisados o total de 56 pacientes. Foi demonstrado que a maioria dos pacientes (87,5%) apresentavam pelo menos 1 destas variáveis. Quando analisado a presença de pelo menos 1 destas variáveis em relação ao desfecho primário observou-se um risco relativo de 2,03 (IC 95% 0,36 - 11,5).

DISCUSSÃO

Neste estudo de coorte, as variáveis do teste cardiopulmonar não foram associadas a maior risco de terapias apropriadas, síncope ou morte por qualquer causa em pacientes com IC portadores de CDI em terapia farmacológica otimizada. Elevado número de pacientes tiveram terapia apropriada do CDI (32%), valor acima da média observada em estudos prévios, com valores entre 12%- 29% (9, 13, 23, 25), demonstrando a gravidade dos pacientes estudados.

No presente trabalho, encontramos uma prevalência na VP de 19,7% pelo critério de Corrá e de 29,5% pelo critério de Leite. Dados da literatura apontam que a prevalência encontrada foi maior em comparação aos estudos prévios quando utilizado o critério de Corrá, variação entre 7-25% (21, 26, 27) e semelhante quando utilizado critério de Leite em 29-33% (20, 28). Estudo (27) que avaliou o impacto de dois diferentes critérios diagnósticos de VP (Corrá e Leite) em pacientes com IC, observou-se que a VP pelo critério de Corrá foi associado a maior risco para mortalidade total quando comparado ao critério de Leite. Guazzi et al (28), avaliaram diferentes variáveis do TCP na predição de eventos arrítmicos em pacientes com IC, sendo a ventilação periódica a única variável do TCP associada a morte súbita. Estudos têm demonstrado que a

presença de ventilação periódica é um marcador independente para morte súbita em pacientes com IC (28).

Em nosso estudo, quando analisada isoladamente a VP (critério de Corrá ou Leite) não foi encontrada uma associação significativa com desfecho primário (VP critério de Corrá $p=0,60$; VP critério de Leite $p=0,16$). Os mecanismos associados a presença de VP são multifatoriais e não completamente conhecidos. Estima-se que pode representar uma manifestação clínica de instabilidade no controle central da respiração. (20, 29). Esta ausência de associação entre a presença de VP e a ocorrência de eventos pode ter ocorrido devido ao fato de não se tratar de um grupo geral de pacientes com IC e sim de uma amostra em que todos os pacientes já apresentavam CDI ou CDI-R. De alguma forma estes pacientes já foram considerados como de alto risco e foram encaminhados para implante de dispositivo. Além disso, quase a totalidade dos pacientes estavam em uso de beta-bloqueador (91,8%), diferindo de estudos prévios em que a taxa de uso desse fármaco foi menor (46%) (28).

O VO_2 pico e o VE/VCO_2 *slope* são marcadores de pior prognóstico na IC e preditores significativamente associados a morte cardíaca e hospitalização por IC (30). Recente estudo avaliou o valor dessas variáveis como prognóstico da IC, demonstrando valor incremental prognóstico importante, principalmente quando analisadas em conjunto (31). Em nossa amostra, os valores médios reduzidos de VO_2 pico (17 ± 4 ml/kg/min) e valores elevados de VE/VCO_2 *slope* (39 ± 9) demonstraram que os pacientes estudados já apresentavam critérios de pior prognóstico na IC, constituindo população especialmente grave. Este fato pode ter contribuído para que estas variáveis perdessem o seu valor preditivo na estratificação por grupo com e sem desfecho primário. O VO_2 pico é um marcador prognóstico reconhecido na IC, pode ser influenciado por diversas comorbidades e fatores não cardíacos, como anemia, descondicionamento muscular, obesidade, entre outros (32). A influência desses fatores, além da pré-seleção para critérios de alto risco na amostra estudada poderiam explicar a ausência de associação com o desfecho primário.

Estima-se que o VE/VCO_2 *slope* seja um marcador de risco mais acurado comparado ao VO_2 pico (30). Esta variável representa a eficiência respiratória através da análise da relação entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono. Quanto maior for a ventilação para uma mesma produção de gás carbônico maior será o valor da inclinação que o representa e menor será a eficiência ventilatória. Valor elevado de VE/VCO_2 *slope* (principalmente >34) tem sido considerado como importante marcador prognóstico em pacientes com IC. Os mecanismos patofisiológicos associados a elevação anormal do VE/VCO_2 *slope* são multifatoriais, incluindo mecanismos respiratórios e alterações do interstício pulmonar que aumentam a sensibilidade de quimiorreceptores, aceleram a acidose metabólica durante o exercício físico ocasionando anormalidade na hemodinâmica pulmonar e redução na função cardíaca (33). Em nosso estudo, foi observado que os pacientes apresentavam VE/VCO_2 *slope* elevado em ambos os grupos, isso deve-se provavelmente a observação de que os pacientes incluídos eram pacientes de maior gravidade e selecionados para implante de CDI.

Além das variáveis comumente utilizadas no TCP, recentemente tem sido incluído novas variáveis na estratificação de risco. O OUES é derivado da medida logarítmica da relação entre VO_2 e ventilação minuto (18) e tem sido descrito como de grande relevância no cenário da IC como marcador

prognóstico. Pacientes com IC tem demonstrado redução no OUES comparado com pacientes sem IC (34). O PETCO₂ em repouso é uma variável que se associa ao débito cardíaco, sua medida reduzida tem sido associada a pior prognóstico em pacientes com IC (35). O T ½ avalia a curva de declínio do VO₂ durante o primeiro minuto de recuperação em função do tempo, é também uma medida associada a pior prognóstico em pacientes com IC (36). Na amostra estudada, nossos dados sugerem que os pacientes eram pacientes com IC grave e que tinham marcadores isolados de pior prognóstico, de forma que as novas variáveis do TCP não foram capazes de identificar indivíduos com maior risco de eventos.

Em sub-análise do estudo MADIT (24) foi desenvolvido um escore de risco para mortalidade total em pacientes com IC de etiologia isquêmica e que tinham critérios para implante de CDI, sendo excluídos pacientes que tinham muito alto risco para mortalidade total (creatinina \geq 2,5 mg/dl e/ou BUN \geq 50 mg/dl). Foi demonstrado que a presença de pelo menos uma variável: idade maior de 70 anos, Classe funcional NYHA > II, presença de fibrilação atrial, BUN > 26 mg/dl e largura do complexo QRS > 120 ms aumentou o risco de mortalidade total em 28% e que o implante do CDI foi associado a redução do risco de mortalidade total em 49% ($p=0,001$) nos pacientes que apresentavam pelo menos 1 dessas variáveis, sem demonstrar benefício do CDI em pacientes que não apresentavam nenhuma dessas variáveis. Aplicando este escore de risco em nossa amostra, foi observado que a maioria dos pacientes apresentavam pelo menos 1 variável (87,5% dos pacientes), demonstrando a elevada gravidade dos pacientes e evidenciando alto risco para mortalidade total.

Em nosso estudo a presença de BRE não foi preditor do desfecho primário, nossos dados evidenciaram uma proporção mais elevada de BRE em pacientes que não tiveram a ocorrência do desfecho primário (75,7% versus 41,7%, $p=0,01$). Embora alguns estudos suportaram o uso da largura do QRS > 120 ms como preditor de eventos, alguns estudos subsequentes não corroboraram esses achados (9, 37).

Limitações: os achados desse estudo são limitados pelo fato de ser estudo observacional retrospectivo. Além disso, o poder para detecção de associações significativas é limitado pelo número pequeno da amostra estudada e tempo de seguimento relativamente curto. Outra limitação do nosso estudo é que como era utilizada a programação padrão do dispositivo de CDI, a ocorrência de TV abaixo da zona de monitorização padrão era possível, não sendo detectado terapia apropriada nesses casos. Além disso, o trabalho foi realizado em um único centro de pesquisa, o que poderia ocasionar viés de seleção na população estudada.

Conclusão: Os nossos dados sugerem que, em amostra de pacientes com ICFER com particular alto risco para morte súbita variáveis do TCP perdem seu desempenho na estratificação de risco para ocorrência de choque apropriado do CDI, transplante cardíaco ou óbito.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes estudados.

	Todos os pacientes (n= 61)	Com desfecho primário (n= 24)	Sem desfecho primário (n= 37)	Valor p
Idade, anos	55,7 ± 11,3	53,3 ± 10,6	57,3 ± 10,6	0,18
Sexo masculino, n (%)	40 (65,6%)	14 (58,3%)	26 (70,3%)	0,49
Etnia caucasiana, n (%)	52 (85,2%)	19 (79,2%)	33 (89,2%)	0,35
IMC, Kg/m²	27 ± 6	26,1 ± 7,1	27,6 ± 5,2	0,36
Classe funcional NYHA				
I, n (%)	14 (23,0%)	5 (20,8%)	9 (24,3%)	0,35
II, n (%)	30 (49,2%)	11 (45,8%)	19 (51,4%)	
III, n (%)	15 (24,6%)	6 (25%)	9 (24,3%)	
IV, n (%)	2 (3,3%)	2 (8,3%)	0	
Etiologia				
Isquêmica, n (%)	17 (27,9%)	3 (12,5%)	14 (37,8%)	0,06
Não isquêmica, n (%)	44 (72,1%)	21 (87,5%)	23 (62,2%)	
Pressão arterial, mmHg		111,3 ± 16,5	116,3 ± 19,3	0,30
Sistólica	114,3 ± 18,3			0,18
Diastólica	74,3 ± 13	71,5 ± 9,4	76,1 ± 14,7	
BRE, n (%)	38 (62,3%)	10 (41,7%)	28 (75,7%)	0,01
Duração intervalo QRS, milissegundos	145,4 ± 36,7	135,2 ± 39,8	152 ± 33,4	0,08
Fibrilação atrial, n (%)	12 (19,7%)	7 (29,2%)	5 (13,5%)	0,18
Laboratório				
Hemoglobina, mg/dl	13,1 ± 1,8	12,8 ± 1,7	13,3 ± 1,9	0,38
Creatinina, mg/dl	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,4	0,25
BNP, pg/ml	937 (317-2607)	1750 (301,7-3215,7)	837 (317-2159)	0,39
Medicações, n (%)				
Betabloqueador	56 (91,8%)	21 (87,5%)	35 (94,6%)	0,61
IECA ou BRA	56 (91,8%)	21 (87,5%)	35 (94,6%)	0,61
Espironolactona	48 (78,7%)	21 (87,5%)	27 (73%)	0,30
Digoxina	48 (78,7%)	21 (87,5%)	27 (73%)	0,30
Amiodarona	5 (8,2%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)	0,61
Ecocardiograma				
FEVE (%)	27,3 ± 6,1	28 ± 7,5	26,7 ± 5,1	0,42
Diâmetro diastólico VE, mm	69,8 ± 9,1	70,9 ± 10,9	69,1 ± 7,8	0,44

TVNS ≥ 10 batimentos, n (%)	9 (14,8%)	5 (20,8%)	4 (10,8%)	0,29
Realização de EEF, n (%)	38 (62,3%)	15 (62,5%)	23 (62,2%)	1
Indução de TV, n (%)	13 (21,3%)	6 (25%)	7 (18,9%)	0,83

Dados expressos com média ± desvio padrão, mediana com intervalo interquartil de 25% e 75% ou números absolutos (percentual).

IMC – índice de massa corporal; NYHA – *New York Heart Association*; BRE – bloqueio de ramo esquerdo; BNP – peptídeo natriurético cerebral tipo B; ECA – enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueador do receptor do angiotensina; FE – fração ejeção ventrículo esquerdo; VE – ventrículo esquerdo; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; EEF – estudo eletrofisiológico; TV – taquicardia ventricular.

Tabela 2. Principais variáveis do teste cardiopulmonar estratificado pela presença ou não do desfecho primário.

	Todos os pacientes (n= 61)	Com desfecho primário (n=24)	Sem desfecho primário (n=37)	Valor p
VP critério Corrá, n (%)	12 (19,7%)	6 (25%)	6 (16,2%)	0,60
VP critério Leite, n (%)	18 (29,5%)	10 (47,2%)	8 (21,6%)	0,16
VE/VCO2 slope	39,6 ± 9,6	38,9 ± 8,3	40,1 ± 10,4	0,61
VE/VCO2 slope > 34, n (%)	46 (75,4%)	19 (79,2%)	27 (73%)	0,76
VE/VCO2 slope > 44 (p.75), n (%)	15 (24,6%)	4 (16,7%)	11 (29,7%)	0,19
VO₂ pico, ml/kg/min	17,2 ± 4,4	17,8 ± 3,8	16,8 ± 4,7	0,39
VO₂ pico <16, ml/kg/min, n (%)	26 (42,6%)	7 (29,2%)	19 (51,4%)	0,14
OUES	1,3 ± 0,5	1,38 ± 0,40	1,27 ± 0,60	0,43
OUES < 1,47, n (%)	36 (59,0%)	11 (45,8%)	14 (37,8%)	0,36
PETCO₂, mmHg	31,7 ± 4,5	31,5 ± 4,5	31,8 ± 4,6	0,80

T ½, segundos	132,8 ± 38,6	133,9 ± 44,6	132,1 ± 34,9	0,86
T ½ > 90 segundos, n (%)	51 (83,6%)	20 (83,3%)	32 (86,5%)	0,72
T1/2 > 157 segundos (p.75), n (%)	15 (24,6%)	6 (25%)	10 (27%)	0,86
Pulso O₂	10,9 ± 3,8	11,4 ± 4,2	10,7 ± 3,5	0,47
Pulso O₂ < 12 (p.75)	43 (70,5%)	6 (25%)	12 (32,4%)	0,73

VP – ventilação periódica; VE/VCO₂ slope – inclinação do equivalente respiratório de gás carbônico; VO₂ – consumo de oxigênio; OUES – inclinação de eficiência de absorção de oxigênio; PETCO₂ – pressão parcial de gás carbônico exalado no final da expiração; T ½ – cinética de oxigênio; Pulso O₂ – pulso de oxigênio

Tabela 3. Análise combinada de variáveis de gravidade do teste cardiopulmonar.

	Todos os pacientes (n= 61)	Com desfecho primário (n=24)	Sem desfecho primário (n=37)	RR* (IC 95%)
VE/VCO₂ slope > 34, VO₂ < 16 ml/kg/min, VP Corrá (21)				p= 0.22
Nenhuma variável positiva	7 (11,5%)	1 (4,2%)	6 (16,2%)	RR 1,14
Pelo menos 1 variável positiva	54 (88,5%)	23 (95,8%)	31 (83,8%)	(CI 95% 0,97-1,35)
VE/VCO₂ slope > 34, VO₂ < 16 ml/kg/min, VP Leite (20)				p= 0.07
Nenhuma variável positiva	6 (9,8%)	0	6 (16,2%)	RR 1,19
Pelo menos 1 variável positiva	54 (88,5%)	24 (100%)	31 (83,8%)	(CI 95% 1,04-1,38)

*Cálculo do risco relativo realizado por análise multivariável e ajustado para a FEVE.

RR – risco relativo; IC – intervalo de confiança ; VP – ventilação periódica; VE/VCO₂ slope – inclinação do equivalente respiratório de gás carbônico; VO₂ – consumo de oxigênio.

Tabela 4. Análise de variáveis de gravidade para mortalidade total estratificadas pela presença ou não do desfecho primário.

	Todos os pacientes (n=56)	Com desfecho primário (n=24)	Sem desfecho primário (n=32)	RR (IC 95%)
NYHA > 2	15 (26,8%)	9 (37,5%)	6 (18,8%)	2,6 (0,77-8,7)
BUN > 26 mg/dl	14 (25%)	6 (25%)	8 (25%)	1 (0,29-3,39)
Fibrilação atrial	11 (19,6%)	7 (29,2%)	4 (12,5%)	2,8 (0,73-11,3)
Idade > 70 anos	3 (5,4%)	1 (4,2%)	2 (6,3%)	0,65 (0,05-7,6)
Complexo QRS > 120 ms	42 (75%)	17 (70,8%)	25 (78,1%)	0,68 (0,20-2,29)

RR – risco relativo; IC – intervalo de confiança; *NYHA* – classe funcional *New York Heart Association*; *BUN* – nitrogênio uréico sanguíneo;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albuquerque DCd, Souza Neto JDd, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
2. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):147-56.
3. 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. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327.
4. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98(21):2334-51.
5. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet (London, England).* 1999;353(9169):2001-7.
6. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *The American journal of cardiology.* 1996;78(8):902-7.
7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.

8. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40.
9. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
10. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2166-72.
11. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
12. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in Brazil: primary prevention analysis in the public sector. *Value Health.* 2010;13(2):160-8.
13. Pimentel M, Zimmerman A, Chemello D, Giaretta V, Andrades M, Silvello D, et al. Predictors of serious arrhythmic events in patients with nonischemic heart failure. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing.* 2017;48(2):131-9.
14. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation.* 2003;108(23):2883-91.

15. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Heart rhythm*. 2008;5(10):e1-21.
16. Watanabe J ST, Shiba N, et al. Accumulation of risk markers predicts the incidence of sudden death in patients with chronic heart failure. *The European Journal of Heart Failure*. 2006;8:237 – 42.
17. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):79-94.
18. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*. 2016.
19. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
20. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2175-81.

21. Corra U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJ, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest*. 2002;121(5):1572-80.
22. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation*. 2004;110(17):2591-6.
23. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, Oosthuizen R, Beardsall M, Wulffhart Z, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(3):320-9.
24. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):288-96.
25. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221-30.
26. Corra U, Mezzani A, Giordano A, Bosimini E, Giannuzzi P. Exercise haemodynamic variables rather than ventilatory efficiency indexes contribute to risk assessment in chronic heart failure patients treated with carvedilol. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3000-6.
27. Ingle L, Isted A, Witte KK, Cleland JG, Clark AL. Impact of different diagnostic criteria on the prevalence and prognostic significance of exertional

oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2009;16(4):451-6.

28. 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.

29. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *The American review of respiratory disease*. 1993;148(2):330-8.

30. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *American heart journal*. 2004;147(2):354-60.

31. Nadruz W, Jr., West E, Sengelov M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11).

32. Lang CC, Agostoni P, Mancini DM. Prognostic significance and measurement of exercise-derived hemodynamic variables in patients with heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(8):672-9.

33. Myers J, Arena R, Cahalin LP, Labate V, Guazzi M. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *Current problems in cardiology*. 2015;40(8):322-72.

34. Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, Nellens P, Andries E, Vanderheyden M. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *American heart journal*. 2005;149(1):175-80.
35. Arena R, Peberdy MA, Myers J, Guazzi M, Tevald M. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *International journal of cardiology*. 2006;109(3):351-8.
36. de Groote P, Millaire A, Decoulx E, Nogue O, Guimier P, Ducloux. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):168-75.
37. Buxton AE, Sweeney MO, Wathen MS, Josephson ME, Otterness MF, Hogan-Miller E, et al. QRS duration does not predict occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):310-6.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

The role of cardiopulmonary test in predicting events in patients with heart failure and implanted cardioverter-defibrillators

Gabriela Bem, Anderson Donelli da Silveira, Alice Kieling Bublitz, Ana Paula Arbo Magalhães, Adriano Nunes Kochi, Leandro Ioschpe Zimmerman, Maurício Pimentel, Luís Beck da Silva Neto

Group of Arrhythmia and Electrophysiology and Group of Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Cardiology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Postgraduate Program in Health: Cardiology and Cardiovascular Sciences of Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Mailing address:

Cardiology Department of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre

2350 Ramiro Barcelos St, 2nd floor

E-mail: luisbeckdasilva@gmail.com

The role of cardiopulmonary test in predicting events in patients with heart failure and implanted cardioverter-defibrillators

ABSTRACT

Background. Heart failure (HF) patients present a higher risk for arrhythmic events. The implanted cardioverter-defibrillator (ICD) is used to prevent arrhythmic events and death. However, it is not widely available due to its high cost. Measures for risk stratification of arrhythmic events are relevant.

Objectives. To evaluate CPET variables in the risk prediction of appropriate ICD therapy, heart transplant or death in a selected population with HErEf, patients with ICD for primary prevention. **Methods.** Retrospectively assessed 61 patients with HF, left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ and ICD who were regularly followed from January 2011 to October 2017.

Results. The mean age was 55 (± 11) years and the mean left ventricular ejection was 27% (± 6). The mean peak VO_2 was 17 (± 4) ml/kg/min. The primary outcome occurred in 24 (39%) patients in follow-up of 767 ± 601 days. The primary outcome occurred in 6 (25%) patients with exercise induced periodic breathing (EIPB) by Corrá criterion (RR 1,36, CI 95% 0,69-2,67) and in 10 (47%) patients by Leite criterion (RR 1,71, CI 95%: 0,94-3,10). A combined analysis of severity if patient presented at least 1 positive variable of CPET (VE/VCO_2 slope > 34 , Peak $VO_2 < 16$ ml/kg/min and EIPB by Corrá or Leite criterion) was not statistically significant.

Conclusion. In population with HF with reduced Ejection Fraction (HErEf) variables of CPET usually associated with risk prediction, lose their performance in the risk stratification for the occurrence of primary outcome.

Key words: cardiac insufficiency, risk stratification, arrhythmia

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome associated with reduced quality of life and high rates of mortality (1). It is considered the main cause of hospital admissions in South America (2-3). Patients with HFrEF present a higher risk of sudden death (4). Therapeutic measures that have shown reduced risk of sudden death include pharmacological treatment such as beta-blockers (5), spironolactone (6), neprilisin inhibitors (7), and the implantation of a cardioverter-defibrillator (ICD).

In many countries, ICD availability is restricted because of its high cost. Such restriction creates the need to identify high-risk groups of sudden death in order to make the best possible use of these devices. Randomized clinical trials have shown that ICD is consistently effective in reducing the risk of sudden death and overall mortality in patients with symptomatic HF and New York Heart Association (NYHA) functional class II-III with LVEF \leq 35% after, at a minimum, 3 months of optimized medical treatment (8-11). Brazilian study (12) have shown that in Brazil ICD implantation has still been cost-effective, especially in a subgroup with a higher risk of sudden death.

The role of several variables in the risk stratification of severe ventricular arrhythmias and sudden death has been studied (13-16). LVEF is the most commonly used marker (14, 15) but may be limited in the detection of arrhythmic events. In the search for a subgroup of patients with a higher risk, different markers of cardiopulmonary testing (CPET) have been studied (15, 17).

CPET stands out in the prognostic evaluation of patients with HF. The meta-analysis that evaluated the prognostic value of CPET in patients with HF observed that variables such as oxygen consumption, carbon dioxide equivalent respiration slope and exercise induced periodic breathing (EIPB) are significant prognostic markers. The usefulness of CPET in the risk stratification of sudden death and consequent indication of ICD has been investigated (18).

Therefore, this study aims to evaluate CPET variables in the risk prediction of appropriate ICD therapy, heart transplant or death in a population with HFrEF, ICD and high risk of sudden death.

METHODS

A retrospective observational study enrolled patients aged \geq 18 years old, who were followed up at the Electrophysiology and HF Clinic of Hospital de Clínicas of Porto Alegre, RS, Brazil, from January 2011 to October 2017, with a diagnosis of HF with LVEF \leq 40%, and an ICD or ICD with cardiac resynchronizer (ICD-R) who had performed CPET prior to the ICD implant. Exclusion criterion was the absence of at least one follow-up after the implantation of ICD. The Ethics Committee of Hospital de Clínicas of Porto Alegre approved the study, under the number 17-0363. All data was collected according to the guidelines of the institution's Ethics Committee. Initial and follow-up retrospective data on demographic and clinical variables were collected.

Cardiopulmonary test. CPET was performed with ergometric treadmill (GeneralElectric T-2100, GE Healthcare, USA) with respiratory gas analysis (Metalyzer 3B, Cortex, Leipzig, Germany). Heart rate was monitored by a 12 lead electrocardiogram (Nihon Kohden Corporation, Japan). Before each evaluation, gas and volume calibration was performed. Ramp protocol was used

to achieve exhaustion with a 8-12 minute duration (18, 19). The peak VO_2 was determined by the highest measure of the mean of 20 seconds of breathe-by-breathe values. The two definitions of EIPB were as follows: (I) Leite et al: presence of regular oscillations, defined by the standard deviation of three consecutive cycles lengths within 20% of the average and minimal average amplitude of ventilatory oscillation of 5 liters (20); (II) Corrá et al: presence of cyclic fluctuations in ventilation for at least 60% of the exercise duration with an amplitude greater than 15% of the average amplitude of cyclic fluctuations at rest (21). Ventilatory exercise efficiency was obtained by linear regression of the slope between spontaneous ventilation and carbon dioxide consumption at the beginning of exercise peak. Other prognostic variables (anaerobic threshold), minute ventilation, oxygen uptake efficiency slope (OUES), partial pressure of exhaled carbon dioxide at the end of expiration at rest (resting ETCO_2), and oxygen kinetics ($T_{1/2}$) were performed. Maximum effort was considered when respiratory rate ratio was ≥ 1.10 .

ICD. ICD therapies were programmed empirically according to current guidelines and according to assistant physician. The usual schedule in ventricular fibrillation (VF) zone was > 200 beats/minute, with at least 1 antitachycardia pacing (ATP) therapy followed by shock and ventricular tachycardia (VT) > 170 beats/minute with at least 3 ATPs prior to shock (22).

Primary outcome. The presence of appropriate ICD therapy, heart transplant or death from any cause were defined as the primary outcome. Appropriate therapy was defined as shock or ATP from VT or VF. Trained electrophysiology team composed by at least two members in each evaluation performed the device reviews. VT was defined by the occurrence of sudden onset tachycardia, atrioventricular dissociation, change in electrogram (EGM) morphology at the moment of tachycardia in comparison with basal EGM of the patient and cycles of 200-500 milliseconds (ms) (23). Ventricular fibrillation (VF) was defined using the same criteria cited for VT, but with cycles < 200 ms (23). It was considered a death from any cause.

Follow-up. Outpatient reassessments occurred on average 1 month after ICD implantation and thereafter every 6-8 months. In cases of emergency care or hospital admission an earlier evaluation was performed. Follow-up was closed at the last assessment of the device where appropriate therapy, death or heart transplant was evidenced.

Statistical analysis: Sample size calculation was performed in the WinPEPI program version 11.44 and based on the study of Verma et al (23). For a 95% confidence level with a 10% margin of error to detect a clinically relevant difference of 30% between the groups with and without a primary outcome with an estimated outcome rate of 19%, it was estimated a minimum sample of 62 subjects. Quantitative variables were described by mean and standard deviation or median and interquartile range. Cut-off points for continuous variables were determined using the median or 75% percentile. Qualitative variables were described by absolute and relative frequencies. To compare means t-student test was applied. In asymmetry, Mann-Whitney test was applied. To assess the association between categorical variables, Pearson's chi-square test or Fisher's exact test were applied. To control confounding factors, Poisson Regression analysis was applied. The significance level adopted was 5% ($p < 0.05$) and the analyzes were performed in the SPSS program version 21.0.

RESULTS

Characteristics of the patients. The study included 61 patients. The sample consisted of a majority of men, mean age 55.7 ± 11.3 years, predominantly in NYHA functional class II-III and with LVEF $27 \pm 6\%$. The most common etiology of HF was non-ischemic cardiomyopathy. Patients were on optimized pharmacological therapy, 91.8% of patients were on beta-blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACE inhibitor)/aldosterone receptor blocker (ARB). Among the patients, 52.5% were bearers of ICD-R and the others had an isolated ICD.

Follow up. The mean follow-up of the study was 767 ± 601 days (median 799, interquartile range from 141 to 1232 days). There was no loss to follow-up in any case, with a minimum follow-up of 6 months. The primary outcome occurred in 24 patients (39%). Appropriate ICD therapy occurred in 20 patients (32%). Death due to any cause occurred in 1 patient (1.6%). Heart transplant occurred in 3 patients (5%).

Univariate and multivariate analysis. **Table 1** describes the main characteristics of the population studied, stratified by the presence of the primary outcome. No statistically significant differences were found between groups in terms of age, gender, functional class, body mass index, blood pressure, presence of atrial fibrillation, HF etiology, QRS interval, creatinine, urea, B-type natriuretic peptide (BNP), medications taken, echocardiographic variables and ventricular tachycardia induction rate to the electrophysiological study. A higher proportion of patients with left bundle branch block was found in the group that did not present the composite primary outcome (75,7% versus 41,7%, $p = 0.01$).

Table 2 describes the results of CPET variables stratified by the presence of the primary outcome. The presence of EIPB by Corrá criterion (21) occurred in 12 patients (25% in the group with primary outcome and 16% in the group without primary outcome, $p=0.60$). The presence of EIPB by Leite criterion (20) occurred in 18 patients (47% in the group with primary outcome and 22% in the group without primary outcome, $p=0.16$). In general, high values of carbon dioxide respiratory equivalent slope (VE/VCO_2 slope) were observed with mean values of 39 ± 9 and reduced values of peak oxygen consumption (VO_2) with mean values of 17 ± 4 ml/kg/min. It was observed that patients also presented other criteria of poor prognosis of HF, such as elevated $T_{1/2}$ values, reduced values of OUES and $ETCO_2$ at rest. When analyzed separately, no statistically significant differences were found between the groups with and without primary outcome.

Table 3 describes the results of the analysis of the combined change in at least one of the three variables of the CPET: VE/VCO_2 slope > 34 , peak $VO_2 < 16$ ml/kg/min and presence of EIPB by Corrá or Leite criteria (analyzed separately). In the multivariable analysis adjusted for LVEF, the presence of change in at least one of the following variables: VE/VCO_2 slope > 34 , peak $VO_2 < 16$ ml/kg/min and presence of EIPB by Corrá criterion (21) has shown relative risk (RR) 1,14, CI 95% 0,97-1,35 with positive predictive value (PPV) of 42,6% and negative predictive value (NPV) 85,7 %. When analyzed by Leite criterion (20), RR 1,19, CI 95% 1,04-1,38) was observed with PPV of 43,6% and NPV of 100%.

Table 4 shows the analysis of the presence of high-risk variables for total mortality in patients with ICD indication, based on the study of Goldenberg et al (24). The following variables were analyzed: age greater than 70 years, NYHA functional class > II, presence of atrial fibrillation, blood urea nitrogen (BUN) > 26 mg/dl and width of the QRS complex > 120 ms. Patients with BUN \geq 50 mg/dL and/or creatinine \geq 2.5 mg/dL were excluded from this analysis, and a total of 56 patients were then analyzed. It was demonstrated that the majority of patients (87.5%) had at least 1 of these variables. When the presence of at least 1 of these variables was analyzed in relation to the primary outcome, a relative risk of 2.03 (95% CI 0.36-11.5) was observed.

DISCUSSION

In this cohort study, the variables of CPET were not associated with a higher risk of appropriate therapies, heart transplant or death due to any cause in a group of HF patients with ICD in optimized pharmacological therapy. A high number of patients had appropriate ICD therapy (32%), a value above the average observed in previous studies, with values around 12% - 29% (9, 13, 23, 25), demonstrating the severity of the patients studied.

In the present study, we found a prevalence in EIPB of 19.7% by Corrá criterion and of 29.5% by Leite criterion. Data from the literature indicate that the prevalence found in our study was higher when compared to the studies previously published when using Corrá criterion, which varied around 7-25% (21, 26, 27) and similar to Leite criterion in 29-33% (20, 28). In a study (27) that evaluated the impact of two different diagnostic criteria of EIPB (Corrá and Leite) on patients with HF, it was observed that EIPB by Corrá criterion was associated with a higher risk for total mortality when compared to Leite criterion. Guazzi et al (28) evaluated different CPET variables in the prediction of arrhythmic events in patients with HF, being EIPB the only variable of CPET associated with sudden death. Studies have shown that the presence of EIPB is an independent marker for sudden death in patients with HF (28).

In our study, when EIPB (Corrá or Leite criterion) was analyzed separately, a significant association with primary outcome was not found (EIPB Corrá criterion $p=0.60$, EIPB Leite criterion $p=0.16$). The mechanisms associated with the presence of EIPB are multifactorial and not completely understood. It is estimated that it may represent a clinical manifestation of instability in the central control of respiration (20, 29). This lack of association between the presence of EIPB and the occurrence of events may have occurred due to the fact that it is not a general group of patients with HF but rather a sample in which all patients already had ICD or ICD-R. Somehow these patients were already considered as high risk and were sent to device implantation. Furthermore, these patients had received a device under a policy of cost constraints, where only patients at a particular high risk of sudden death do receive a device. In addition, almost all patients were using beta-blocker (91.8%), differing from previous studies in which the rates of use of this drug were lower (46%) (28).

Peak VO_2 and VE/VCO_2 slope are markers of worse prognosis in HF and predictors significantly associated with cardiac death and HF hospitalization (30). A recent study evaluated the value of these variables as prognostic factor in HF, demonstrating an important prognostic incremental value, especially when analyzed together (31). In our sample, the reduced mean values of peak VO_2 (17

± 4 ml/kg/min) and elevated VE/VCO₂ slope values (39 ± 9) showed that the patients already presented criteria of worse prognosis in HF, constituting an especially severe population. This fact may have contributed to these variables lose their predictive value in stratification by group with and without primary outcome. Peak VO₂ is a recognized prognostic marker in HF and may be influenced by several comorbidities and non-cardiac factors, such as anemia, muscle deconditioning, obesity, among others (32). The influence of these factors, besides the pre-selection for high-risk criteria in the sample studied, could explain the absence of association with the primary outcome.

It is estimated that VE/VCO₂ slope is a more accurate risk marker compared to the peak VO₂ (30). This variable represents the respiratory efficiency through the analysis of the relationship between ventilation and the production of carbon dioxide. High value of VE/VCO₂ slope (mainly > 34) has been considered as an important prognostic marker in patients with HF. The pathophysiological mechanisms associated with abnormal elevation of the VE/VCO₂ slope are multifactorial, including respiratory mechanisms and changes in the lung interstitium that increase the sensitivity of chemoreceptors and accelerate metabolic acidosis during exercise causing abnormalities in pulmonary hemodynamics and reduction in cardiac function (33). In our study, it was observed that patients had elevated VE/VCO₂ slope in both groups, this is probably because they were patients of greater severity and selected for ICD.

In addition to the variables commonly used in CPET, new variables have recently been included in risk stratification. OUES is derived from the logarithmic measure of the relationship between VO₂ and minute ventilation (18) and has been described as of great relevance in the setting of HF as a prognostic marker. Patients with HF have demonstrated reduction in OUES compared to patients without HF (34). ETCO₂ in rest is a variable that is associated with cardiac output, its reduced measurement has been associated with a worse prognosis in patients with HF (35). T_{1/2} evaluates the decline curve of VO₂ during the first minute of recovery as a function of time, it is also a measure associated with worse prognosis in patients with HF (36). In the sample studied, our data suggest that the subjects were patients with severe HF and they had isolated markers of worse prognosis, so that the new CPET variables were not able to identify individuals with higher risk of events.

In a sub-analysis of the MADIT study (24), a risk score for total mortality was developed in patients with HF with ischemic etiology who had criteria for ICD implantation, excluding patients who had a very high risk for total mortality (creatinine ≥ 2.5 mg/dl and/or BUN ≥ 50 mg/dl). It was demonstrated that the presence of at least one variable: age greater than 70 years, NYHA functional class $> II$, presence of atrial fibrillation, BUN > 26 mg/dl and QRS complex width > 120 ms increased the risk of total mortality in 28% and that ICD implantation was associated with a 49% reduction in total mortality risk ($p=0.001$) in patients with at least one of these variables, without showing benefit of ICD in patients who did not present any of these variables. Applying this risk score in our sample, it was observed that the majority of the patients presented at least 1 variable (87.5% of them), demonstrating the high severity of the subjects and showing high risk for total mortality.

Finally, the presence of left bundle branch block (LBBB) was not a predictor of the primary outcome. Our data evidenced a higher proportion of LBBB in patients who did not have the primary outcome (75,7% versus 41,7%,

p=0.01). Although some studies supported the use of QRS width > 120 ms as a predictor of events, some subsequent studies have not corroborate these findings (9, 37).

Limitations: The findings of this study are limited because it is a retrospective observational study. In addition, the power to detect significant associations is limited by the small number of sample studied and relatively short follow-up time. Another limitation of our study is that as the standard ICD device programming was used, the occurrence of VT below the standard monitoring zone was possible so no appropriate therapy was detected in these cases. In addition, the work was performed in a single research center, which could cause selection bias in the studied population.

Conclusion: Our data suggest that, in a sample of patients with HErEf with a particularly high risk of sudden death variables of CPET lose their performance in the risk stratification for the occurrence of appropriate shock of the ICD, cardiac transplant or death.

Table 1. Clinical characteristics of the patients studied

	All patients (n= 61)	With primary outcome (n=24)	Without primary outcome (n=37)	P value
Age, years	55.7 ± 11,3	53,3 ± 10,6	57,3 ± 10,6	0.18
Male sex, n (%)	40 (65.6%)	14 (58,3%)	26 (70,3%)	0.49
Caucasian, n (%)	52 (85.2%)	19 (79,2%)	33 (89,2%)	0.35
BMI, Kg/m²	27 ± 6	26,1 ± 7,1	27,6 ± 5,2	0.36
Functional class				
NYHA	14 (23.0%)	5 (20,8%)	9 (24,3%)	0.35
I, n (%)	30 (49.2%)	11 (45,8%)	19 (51,4%)	
II, n (%)	15 (24.6%)	6 (25%)	9 (24,3%)	
III, n (%)	2 (3.3%)	2 (8,3%)	0	
IV, n (%)				
Etiology, n (%)				
Ischemic, n (%)	17 (27.9%)	3 (12,5%)	14 (37,8%)	0.06
Non ischemic, n (%)	44 (72.1%)	21 (87,5%)	23 (62,2%)	
Arterial pressure, mmHg				
Systolic	114.3 ± 18.3	111,3 ± 16,5	116,3 ± 19,3	0.30
Diastolic	74.3 ± 13	71,5 ± 9,4	76,1 ± 14,7	0.18
LBBB, n (%)	38 (62.3%)	10 (41,7%)	28 (75,7%)	0.01
QRS interval, milliseconds	145.4 ± 36.7	135,2 ± 39,8	152 ± 33,4	0.08
Atrial fibrillation, n (%)	12 (19.7%)	7 (29,2%)	5 (13,5%)	0.18
Lab				
Hemoglobin, mg/dl	13.1 ± 1.8	12,8 ± 1,7	13,3 ± 1,9	0.38
Creatinine, mg/dl	1.0 (0.8 -1.3)	1,2 ± 0,5	1.1 ± 0,4	0.25
BNP, pg/ml	937 (317- 2607)	1750 (301,7- 3215,7)	837 (317- 2159)	0.39
Medication, n (%)				
B- blocker	56 (91.%)	21 (87,5%)	35 (94,6%)	0,61
ACEI or ARB	56 (91.8%)	21 (87,5%)	35 94,6%)	0,61
Spirolactone	48 (78.7%)	21 (87,5%)	27 (73%)	0,30
Digoxin	48 (78.7%)	21 (87,5%)	27 (73%)	0,30
Amiodarone	5 (8.2%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)	0,61
Echocardiogram				
Ejection Fraction (%)	27.3 ± 6.1	28 ± 7,5	26,7 ± 5,1	0.42
LV Diastolic diameter, mm	69.8 ± 9.1	70,9 ± 10,9	69,1 ± 7,8	0.44

NSVT ≥ 10 beats, n (%)	9 (14.8%)	5 (20,8%)	4 (10,8%)	0.29
Electrophysiological Study, n (%)	38 (62.3%)	15 (62,5%)	23 (62,2%)	1
VT/VF induced, n (%)	13 (21.3%)	6 (25%)	7 (18,9%)	0.83

Data are expressed as mean ± standard deviation or absolute numbers (percentage).

BMI – body mass index; NYHA – New York Heart Association; LBBB – left branch block; BNP– brain natriuretic peptide B-type; ACE inhibitor- angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB - angiotensin receptor blockers; LV – left ventricle; NSVT – non sustained ventricular tachycardia; VT – ventricular tachycardia; VF – ventricular fibrillation.

Table 2. Main variables of the cardiopulmonary test stratified by the presence or absence of the primary outcome.

	All patients (n= 61)	With primary outcome (n=24)	Without primary outcome (n=37)	p val ue
EOV Corrá criterion, n (%)	12 (19.7%)	6 (25%)	6 (16,2%)	0.60
EOV Leite criterion, n (%)	18 (29.5%)	10 (47,2%)	8 (21,6%)	0.16
VE/VCO2 slope	39.6 ± 9.6	38,9 ± 8,3	40,1 ± 10,4	0.61
VE/VCO2 slope > 34, n (%)	46 (75.4%)	19 (79,2%)	27 (73%)	0,76
VE/VCO2 slope > 44 (p.75), n (%)	15 (24.6%)	4 (16,7%)	11 (29,7%)	0.19
Peak VO₂, ml/kg/min	17.2 ± 4.4	17,8 ± 3,8	16,8 ± 4,7	0.39
Peak VO₂ <16, ml/kg/min, n (%)	26 (42.6%)	7 (29,2%)	19 (51,4%)	0.14
OUES	1.3 ± 0.5	1,38 ± 0,40	1,27 ± 0,60	0.43
OUES < 1,47, n (%)	36 (59%)	11 (45,8%)	14 (37,8%)	0.36

ETCO₂, mmHg	31.7 ± 4.5	31,5 ± 4,5	31,8 ± 4,6	0.80
T ½, seconds	132.8 ± 38.6	133,9± 44,6	132,1 ± 34,9	0.86
T ½ > 90 seconds, n (%)	51 (83.6%)	20 (83,3%)	32 (86,5%)	0,72
T ½ > 157 seconds (p.75), n (%)	15 (24.6%)	6 (25%)	10 (27%)	0.86
O₂ pulse, ml/beat	10.9 ± 3.8	11,4 ± 4,2	10,7 ± 3,5	0.47
O₂ pulse < 12 ml/beat (p.75)	43 (70.5%)	6 (25%)	12 (32,4%)	0.73

Data are expressed as mean ± standard deviation or absolute numbers (percentage).

EOV – exercise oscillatory ventilation; VE/VCO₂ slope – carbon dioxide respiratory equivalent slope; Peak VO₂ – Peak oxygen consumption; OUES – Oxygen uptake efficiency slope; ETCO₂ – end-tidal carbon dioxide partial pressure; T ½ – oxygen kinetics; Pulse O₂ – oxygen pulse.

Table 3. Combined analysis of severity variables of the cardiopulmonary test.

	All patients (n= 61)	With primary outcome (n=24)	Without primary outcome (n=37)	p RR* (CI 95%)
VE/VCO₂ slope > 34, Peak VO₂ < 16 ml/kg/min, EOV				
Corrá				
No positive variable, n (%)	7 (11.5%)	1 (4,2%)	6 (16,2%)	p= 0.22 RR 1,14 (CI 95% 0,97-1,35)
At least 1 positive variable, n (%)	54 (88.5%)	23 (95,8%)	31 (83,8%)	
VE/VCO₂ slope > 34, Peak VO₂ < 16 ml/kg/min, EOV				
Leite				
No positive variable, n (%)	6 (9.8%)	0	6 (16,2%)	p= 0.07 RR 1,19 (CI 95% 1,04-1,38)
At least 1 positive variable, n (%)	54 (88.5%)	24 (100%)	31 (83,8%)	

* Calculation of relative risk performed by multivariable analysis and adjusted for LVEF.

RR – relative risk; CI – confidence interval; EOV – exercise oscillatory ventilation; VE/VCO₂ *slope* – carbon dioxide respiratory equivalent slope; Peak oxygen consumption

Table 4. Analysis of severity variables for total mortality stratified by the presence or absence of the primary outcome.

	All patients (n=56)	With primary outcome (n=24)	Without primary outcome (n=32)	RR (CI 95%)
NYHA > 2, n (%)	15 (26.8%)	9 (37.5%)	6 (18.8%)	2.6 (0.77-8.7)
BUN > 26 mg/dl, n (%)	14 (25%)	6 (25%)	8 (25%)	1 (0.29-3.39)
Atrial fibrillation, n (%)	11 (19.6%)	7 (29.2%)	4 (12.5%)	2.8 (0.73-11.3)
Age > 70 years, n (%)	3 (5.4%)	1 (4.2%)	2 (6.3%)	0.65 (0.05-7.6)
Interval QRS > 120 ms, n (%)	42 (75%)	17 (70.8%)	25 (78.1%)	0.68 (0.20-2.29)

RR – relative risk; CI – confidence interval; NYHA – Functional Class New York Heart Association; BUN – blood urea nitrogen

REFERENCES

1. Albuquerque DCd, Souza Neto JDd, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
2. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):147-56.
3. 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. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327.
4. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98(21):2334-51.
5. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet (London, England).* 1999;353(9169):2001-7.
6. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *The American journal of cardiology.* 1996;78(8):902-7.
7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
8. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease

at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40.

9. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.

10. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2166-72.

11. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.

12. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in Brazil: primary prevention analysis in the public sector. *Value Health.* 2010;13(2):160-8.

13. Pimentel M, Zimmerman A, Chemello D, Giaretta V, Andrades M, Silvello D, et al. Predictors of serious arrhythmic events in patients with nonischemic heart failure. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing.* 2017;48(2):131-9.

14. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation.* 2003;108(23):2883-91.

15. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/american College of Cardiology Foundation/heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk

stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Heart rhythm*. 2008;5(10):e1-21.

16. Watanabe J ST, Shiba N, et al. Accumulation of risk markers predicts the incidence of sudden death in patients with chronic heart failure. *The European Journal of Heart Failure*. 2006;8:237 – 42.

17. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):79-94.

18. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*. 2016.

19. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.

20. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2175-81.

21. Corra U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJ, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest*. 2002;121(5):1572-80.

22. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation*. 2004;110(17):2591-6.
23. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, Oosthuizen R, Beardsall M, Wulffhart Z, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(3):320-9.
24. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):288-96.
25. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221-30.
26. Corra U, Mezzani A, Giordano A, Bosimini E, Giannuzzi P. Exercise haemodynamic variables rather than ventilatory efficiency indexes contribute to risk assessment in chronic heart failure patients treated with carvedilol. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3000-6.
27. Ingle L, Isted A, Witte KK, Cleland JG, Clark AL. Impact of different diagnostic criteria on the prevalence and prognostic significance of exertional oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European*

Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. 2009;16(4):451-6.

28. 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.

29. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *The American review of respiratory disease*. 1993;148(2):330-8.

30. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *American heart journal*. 2004;147(2):354-60.

31. Nadruz W, Jr., West E, Sengelov M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11).

32. Lang CC, Agostoni P, Mancini DM. Prognostic significance and measurement of exercise-derived hemodynamic variables in patients with heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(8):672-9.

33. Myers J, Arena R, Cahalin LP, Labate V, Guazzi M. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *Current problems in cardiology*. 2015;40(8):322-72.

34. Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, Nellens P, Andries E, Vanderheyden M. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter

in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *American heart journal*. 2005;149(1):175-80.

35. Arena R, Peberdy MA, Myers J, Guazzi M, Tevald M. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *International journal of cardiology*. 2006;109(3):351-8.

36. de Groote P, Millaire A, Decoulx E, Nugue O, Guimier P, Ducloux. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):168-75.

37. Buxton AE, Sweeney MO, Wathen MS, Josephson ME, Otterness MF, Hogan-Miller E, et al. QRS duration does not predict occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):310-6.

CONCLUSÃO

Em populações de pacientes com ICFER com alto risco para morte súbita variáveis do TCP classicamente associadas a predição de risco, perdem seu desempenho na estratificação de risco para ocorrência de choque apropriado do CDI, transplante cardíaco ou óbito. Estes achados precisam ser validados em estudos maiores com pacientes graves com tratamento contemporâneo da IC.