

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA E**  
**CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**DETERMINANTES DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM**  
**INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA**  
**COMPARADOS AO CONTROLES NORMAIS: ANÁLISE DAS VARIÁVEIS**  
**ERGOESPIROMÉTRICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS**

**EDUARDO LIMA GARCIA**

**PROFESSORES ORIENTADORES:**

**DR. MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES**  
**DR. LUIS EDUARDO PAIM ROHDE**

**PORTO ALEGRE**

**2011**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA E**  
**CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**DETERMINANTES DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM**  
**INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA**  
**COMPARADOS AO CONTROLES NORMAIS: ANÁLISE DAS VARIÁVEIS**  
**ERGOESPIROMÉTRICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS**

**EDUARDO LIMA GARCIA**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-  
Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares como requisito  
Para obtenção do título de Mestre em Cardiologia*

**PORTO ALEGRE**

**2011**

A presente dissertação é dedicada à Andréia Guasso, Zucca Lima Garcia e  
Vó Inês (meu coração sempre estará junto do teu)  
Pelo seu amor e exemplo.

Lima Garcia, Eduardo

DETERMINANTES DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE  
EJEÇÃO PRESERVADA COMPARADOS A CONTROLES NORMAIS:  
ANÁLISE DAS VARIÁVEIS ERGOESPIROMÉTRICAS E  
ECOCARDIOGRÁFICAS / Eduardo Lima Garcia. -- 2011.  
71 f.

Orientador: Luis Eduardo Paim Rodhe .

Coorientador: Marco Antônio Rodrigues Torres.

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, 2011.

1. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção  
preservada. 2. exercício. I. Paim Rodhe , Luis  
Eduardo, orient. II. Rodrigues Torres, Marco Antônio,  
coorient. III. Título.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma maneira, ajudaram na concretização deste sonho e de uma forma muito especial:

Ao Dr. Marco Antonio Rodrigues Torres, por sua amizade, carinho, paciência, pela sua prestímosa presença na coleta dos dados ecocardiográficos e por ser o primeiro a acreditar e dar à minha pessoa uma oportunidade no meio acadêmico.

Ao Dr. Luis Eduardo Paim Rohde, pela confiança e orientação em todas as fases mais importantes do meu projeto.

Ao meu pai Moacyr Lima Garcia Filho (*in memoriam*), por sempre me dar exemplos de respeito, ética e humildade e à minha mãe Carla Lima Garcia, por exemplos de força de vontade de que nunca podemos desistir de um sonho.

Aos amigos e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul a seguir: Márcio Garcia, sempre um irmão incansável e importante em todos os momentos deste trabalho, Charles de Moraes Stefani, pelo auxílio inestimável na realização dos testes de exercício cardio-pulmonares, paciência e amizade e à Christiane Carvalho Faria, pela amizade, carinho e palavras de força em todos os momentos.

Aos Professores da Universidade Luterana do Brasil, grandes cardiologistas e amigos, Dr. Ilmar Köhler, por ser o primeiro a acreditar no meu trabalho, e Dr. Luiz Claudio Danzmann, pela amizade, exemplos e seu incansável incentivo à pesquisa.

Aos dois maiores amores de minha vida, minha esposa Andréia e filha Zucca, pelo amor e pela paciência nas minhas ausências durante todo este processo de minha formação.

A todos os funcionários da Unidade de Métodos Não-Invasivos do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela compreensão e apoio.

À secretária do Curso do Programa, Sirlei Ferreira Reis, uma pessoa de convívio estimulante.

À Vânia Naomi Hirakata, bioestatística do Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela cuidadosa e paciente análise estatística dos meus dados.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre cuja alocação de recursos ao presente projeto permitiu a realização deste estudo clínico.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) do Ministério da Ciência e Tecnologia, governo Federal, de quem eu sou Bolsista e sem quem esta dissertação só teria sido realizada com muito mais dificuldades.

Os homens semeiam na terra o que colherão na vida espiritual:

Os frutos da sua coragem ou da sua fraqueza.

Allan Kardec

## SUMÁRIO

### Parte 1

1-Embasamento Teórico .....	14
1.1 Epidemiologias da insuficiência cardíaca .....	14
1.2 Insuficiências cardíaca com fração de ejeção preservada .....	15
1.3 Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada .....	16
1.3.1 Fisiopatologia da rigidez arterial. ....	19
1.3.2 Insuficiência cardíaca e sua influência na rigidez arterial .....	22
1.4 Átrios Esquerdo – de conduto a câmara contrátil auxiliar no enchimento do Ventrículo esquerdo .....	26
1.5 Disfunções diastólicas, atrio esquerdo, enchimento ventricular.....	28
1.6 Ecocardiografia Doppler Tissular na avaliação do diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.....	29
1.6.1 Variáveis ecodopplercardiográficas na ICFEP.....	31
1.7 Avaliações da capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca Com fração de ejeção preservada.....	33
1.8 Evidências entre mecanismos de intolerância no exercício entre pacientes com ICFEP Comparados a saudáveis.....	34
1.9 Associações entre variáveis ecodopplercardiográficas teciduais e capacidade de exercício. ....	37
2–Racionalização do estudo	
2- Justificativa.....	40
2.1 Objetivos.....	41
3-Referências Artigo Revisão. ....	42

## Parte 2

ARTIGO: DETERMINANTES DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA COMPARADOS AO CONTROLES NORMAIS: ANÁLISE DAS VARIÁVEIS ERGOESPIROMÉTRICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS. ....	48
Resumo .....	48
Abstract.....	49
Introdução .....	50
Método.....	51
Aspectos éticos .....	51
População em estudo .....	51
Resultados.....	56
Discussão .....	56
Limitações do estudo .....	59
Conclusões.....	59
Referências.....	60
Tabelas.....	65
Figuras.....	68
Termo de consentimento esclarecido.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS

---

A	onda de fluxo de enchimento tardio de ventrículo esquerdo
A'	onda de deslocamento miocárdio diastólico tardio
AE	átrio esquerdo
ATP	adenosina trifosfato
A-VO <sub>2</sub>	diferença arterio-venosa de oxigênio
BNP	peptídeo natriurético tipo b
DC	débito cardíaco
DD	disfunção diastólica
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
E	onda de fluxo de enchimento precoce do ventrículo esquerdo
E/A	razão entre as velocidades E e A
E'	onda de deslocamento miocárdico diastólico precoce
E/E'	razão entre as ondas E e E'
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FC	frequência cardíaca
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IC	insuficiência cardíaca
ICFER	insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICFEP	insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IMC	índice de massa corpórea
ROC	receive operation curve
SEC	sociedade européia de cardiologia

VE	ventrículo esquerdo
VDF	volume diastólico final
VSF	volume sistólico final
VO <sub>2</sub>	consumo máximo de oxigênio
VO <sub>2</sub> /FC	consumo de oxigênio por batimento cardíaco
VCO <sub>2</sub>	produção de dióxido de carbono
VE/VCO <sub>2</sub>	equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VE/VO <sub>2</sub>	equivalente ventilatório de oxigênio
VE	ventilação minuto

## LISTA DE FIGURAS

## REVISÃO DA LITERATURA

<b>Figura 1:</b> Etiopatogenia da disfunção diastólica.....	16
<b>Figura 2:</b> Múltiplas causas e locais da rigidez arterial.....	21
<b>Figura 3:</b> Cortes tangenciais de fibras de colágeno da parede do ventrículo esquerdo.....	23
<b>Figura 4:</b> Fluxograma para o diagnóstico de ICFEP.....	32
<b>Figura 5:</b> Relação da capacidade de exercício em mets e grupo de disfunção diastólica... ..	39

## ARTIGO

<b>Figura 1:</b> Valores de relação E/E' (1A) e do volume do átrio esquerdo indexado para superfície corporal (1B) comparando pacientes com ICFEP e controles. Linha central indica média, “Box” representa intervalo interquartil e linhas representam desvio padrão.....	68
<b>Figura 2:</b> Valores de consumo máximo de O <sub>2</sub> (VO <sub>2</sub> ) (2A) e do VE/VCO <sub>2</sub> slope (2B) comparando pacientes com ICFEP e controles. Linha central indica média, “Box” representa intervalo interquartil e linhas representam desvio padrão.....	69
<b>Figura 3:</b> Gráfico de associação entre relação E/E' e VE/VCO <sub>2</sub> slope (r = 0,44, P < 0, 001; Figura 3A), entre o volume de átrio esquerdo indexado pela superfície corporal e o consumo máximo de O <sub>2</sub> (VO <sub>2</sub> ) (r = - 0,40, P < 0,003; Figura 3B) e entre a relação E/E' e o VO <sub>2</sub> (r = - 0,48, P < 0, 001; Figura 3C).....	70

## LISTA DE TABELAS

---

### ARTIGO DE REVISÃO

TABELA1: Características da insuficiência cardíaca diastólica comparada com insuficiência cardíaca sistólica.....	25
---	----

### ARTIGO

TABELA1: características pacientes ICFEP e controles saudáveis.....	65
TABELA2: médias $\pm$ desvio padrão das variáveis ecocardiográficas ICFEP e controles saudáveis.....	66
TABELA3: médias $\pm$ desvio padrão variáveis teste cardiopulmonar de exercício ICFEP e controles saudáveis.....	67

## 1- REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Epidemiologias da insuficiência cardíaca

---

Apesar de grandes avanços científicos e tecnológicos, e de melhores condições socioeconômicas terem possibilitado o aumento da longevidade na população mundial, a insuficiência cardíaca (IC) obteve um aumento de sua incidência no mundo todo. Mesmo com os avanços terapêuticos alcançados nos últimos vinte anos, ainda continua sendo responsável por elevado índice de morbidade e mortalidade. <sup>1,2</sup>

Nos Estados Unidos, a prevalência da IC é cerca de 5 milhões de indivíduos, com 400.000 novos casos por ano <sup>1,3</sup> aumentando estes dados para 550.000 casos ano, atualmente, com mais de 1 milhão de hospitalizações em 2004, gerando um custo de 33 bilhões de dólares em 2007. <sup>4</sup>

Dados do estudo de Framingham demonstram que a incidência de IC aumenta progressivamente em ambos os sexos de acordo com a idade, atingindo mais de 10 casos novos anuais por 1000 septuagenários e 25 casos novos anuais por 1000 octogenários. <sup>5</sup>

No Brasil, as admissões hospitalares por IC representaram no ano de 2002 cerca de 4% de todas as internações e 31% das internações por problemas cardiovasculares representando cerca de 450 mil casos anualmente. <sup>6,7</sup>

A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa que envolve a incapacidade do coração em gerar um adequado débito, manifestando-se normalmente por dispnéia, edema, fadiga, e grandes limitações a esforços físicos decorrentes de alterações hemodinâmicas e metabólicas. <sup>8</sup>

Novas evidências sobre IC relacionaram os distúrbios hemodinâmicos inicialmente deflagrados que se associavam com alterações sistêmicas como apoptose, remodelação cardíaca, disfunção endotelial e ativação neuro-hormonal e pró-inflamatória. <sup>2</sup>

A gravidade dos sintomas da IC tem sido avaliada pela classificação do NYHA (New York Heart Association) para diagnosticar a gravidade da patologia e gerar um tratamento adequado a cada classe funcional representadas em níveis de I até IV. <sup>9</sup>

A IC comumente evoca a imagem de um coração dilatado com reduzida função sistólica do ventrículo esquerdo, porém a IC pode-se apresentar também com função sistólica preservada (disfunção diastólica). <sup>10</sup>

## **1.2 Insuficiências cardíacas com fração de ejeção preservada**

---

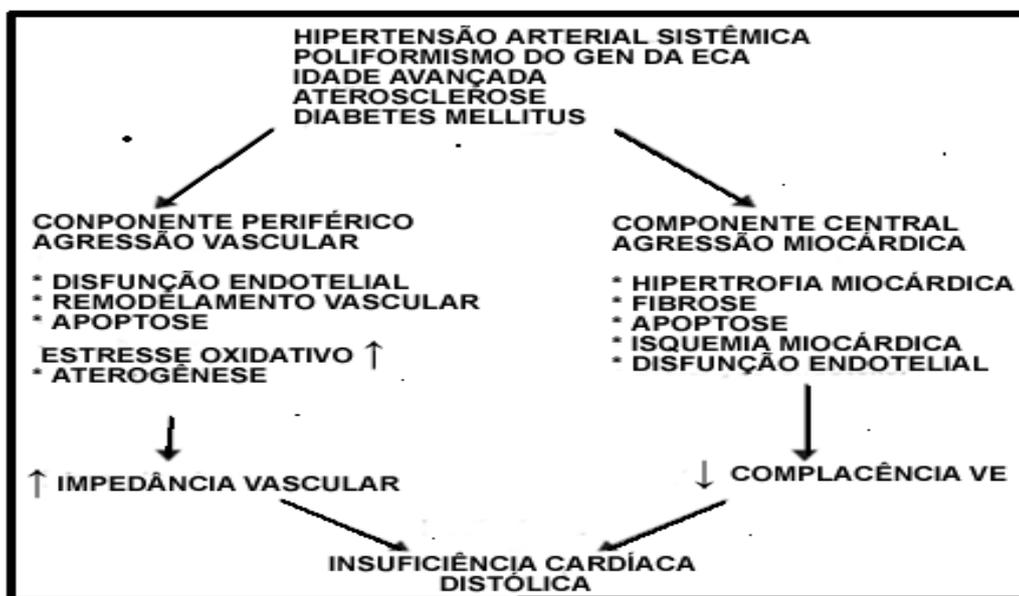
A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associa-se a uma diminuição do relaxamento do ventrículo esquerdo e ou uma redução de sua complacência, e nesses casos definida como insuficiência cardíaca diastólica <sup>11,12</sup>. Esta síndrome possui uma prevalência que varia entre 30% a 50% em estudos epidemiológicos em comunidades de pacientes com IC. <sup>11</sup>

No perfil clínico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, observa-se uma maior frequência de mulheres, idosos e hipertensos, apresentando menor mortalidade que a IC com disfunção sistólica, as taxas de hospitalização e re-hospitalização, são semelhantes.

Na última década, a IC com função sistólica preservada teve como referência um elegante estudo denominado Rochester Epidemiology Project <sup>13</sup>, definida como um a FEVE > 50% e presente em 43% dos casos de IC. Em outros importantes estudos como *Framingham Heart Study* <sup>10</sup> e o *Cardiovascular Health Study* apresentaram uma prevalência (FEVE >50%) de 52% dos casos manifestos de IC. <sup>14</sup>

### 1.3 Fisiopatologias da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

A insuficiência cardíaca com função sistólica preservada pode ser entendida por uma síndrome de dois componentes: 1-periférico (vascularidade arterial) e 2-central (miocárdio) secundários a estímulos agressores, como hipertensão arterial sistêmica.<sup>15</sup> (Figura 1).



*Figura 1.* (Etiopatogenia da disfunção diastólica, adaptado de *Mesquita e Cols*, (Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2004)

A insuficiência cardíaca com função sistólica preservada é comum ser atribuída a uma disfunção diastólica, sendo assim referida como insuficiência cardíaca diastólica. O ventrículo normalmente apresenta uma fase de relaxamento ativo, que se inicia um pouco antes do fechamento da válvula aórtica, e termina na fase de enchimento rápido. Este processo

necessita de energia do ATP (25% do consumo de oxigênio do miocárdio) tendo com objetivo a retirada de cálcio do citoplasma para o interior do retículo sarcoplasmático, onde o relaxamento é um processo ativo dependente de energia. Observa-se que o relaxamento miocárdico resulta em importante diminuição da pressão ventricular esquerda, facilitando assim, seu enchimento rápido.

Após a fase de enchimento rápido, segue-se a fase de enchimento lento (dependentes das fases passivas do miocárdio e da complacência ventricular). A diminuição da complacência ventricular esquerda ocorre por diversos fatores como: fibrose miocárdica, envelhecimento cardíaco, isquemia, infarto e hipertrofia ventricular oriunda de hipertensão arterial sistêmica. As pressões de enchimento maiores são um importante mecanismo hemodinâmico, utilizado para manutenção do débito cardíaco quando o relaxamento do ventrículo é anormal, ou tem a complacência diminuída, onde o coração com disfunção diastólica tem o seu débito sistólico mantido à custa do volume diastólico e uma redução de pré-carga gerando síndrome de baixo débito.

Atualmente, novas evidências vêm sendo incorporadas ao estudo da função diastólica, quando nos referimos ao relaxamento anormal do miocárdio, ocorrendo uma diminuição dos níveis da atividade da bomba cálcio ATP-ase do retículo sarcoplasmático (Serca), sugerindo que a remoção do cálcio citoplasmático fique mais lenta, por elevados níveis da proteína inibidora da Serca, o Fosfolamban. Algumas patologias como a hipertensão arterial reduzem a ação de Serca pelo aumento do Fosfolamban. Estudos em animais evidenciaram que o captropil aumenta as ações de Serca melhorando o relaxamento diastólico <sup>16</sup>.

Com o avanço da idade, observamos uma complacência passiva do ventrículo esquerdo tornando-se mais rígido. Alguns fatores são muito estudados para explicar estes mecanismos fisiopatológicos como Aumento de colágeno e redução de elastina todos componentes que auxiliam a rigidez passiva do ventrículo esquerdo <sup>17</sup>. Após ocorrer a hipertrofia patológica do ventrículo esquerdo, a pressão diastólica tende a aumentar. A compressão extra vascular causada pela elevação da pressão diastólica atua sobre capilares e vasos coronários, interferindo assim, nos mecanismos de regulação e na capacidade de vasodilatação. O turgor miocárdio resultante do ingurgitamento do sangue na vasculatura aumenta a rigidez diastólica <sup>18</sup>.

Na última década, o interesse sobre o papel da rigidez arterial como determinante marcador de morbidade e mortalidade cardiovascular tem aumentado de maneira exponencial <sup>19</sup>. Em um importante estudo realizado por Francesco *et al* ( Rotterdam Study ) <sup>19</sup>, onde foram investigados 2.835 sujeitos, homens e mulheres com idades acima de 55 anos, seguidos por um período de 3,2 anos, mensurou-se a rigidez arterial e a distensibilidade carótida por meio da velocidade onda de pulso carótida-femural, e a distensibilidade carótida medida por ultrassom. Os resultados apresentados no estudo revelam que o risco de doença coronária aumenta com o aumento da velocidade de onda de pulso, quando relacionado com a idade, gênero, com uma razão de chance de 2,44 (95% CI, 1,33-4,45). A velocidade de onda de pulso aórtica foi encontrada como preditor independente de doença coronária, tendo um valor preditivo para risco de doença cardiovascular. Neste estudo, a velocidade de onda de pulso era também associada com evento cardíaco fatal, porém obtinha-se uma menor associação com doença cardíaca coronária após ajustes para todos os fatores de risco em potencial. Também se verificou neste estudo que a distensibilidade da carótida não esteve associada com o risco de doença cardiovascular e mortalidade, embora a idade e gênero ajustados pelo risco relativo

para o coeficiente de distensibilidade fossem aumentados, as estimativas de risco foram atenuadas após ajuste para a pressão arterial e frequência cardíaca média. Em conclusão, o estudo encontrou que a velocidade de onda de pulso aórtica é um forte preditor de doença cardíaca coronária, onde o VOP aórtico melhorou a predição de doença cardiovascular quando adicionada ao conhecimento dos fatores de risco, medidas de aterosclerose e pressão de pulso.

A rigidez arterial caracteriza-se por estar associada com vários fatores, dentre eles podemos citar a idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, tabagismo e mutações nos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Em estudos recentes observa-se que a medida da rigidez arterial foi utilizada como fator independente de risco cardiovascular em portadores de HAS.<sup>20</sup> Algumas evidências apontam que a rigidez observada no envelhecimento pode ser usada para avaliar a idade vascular, onde artérias carótidas e aorta enrijecem cerca de 10-15% em homens e 5-10% em mulheres por década de vida.<sup>21</sup>

Quando falamos em rigidez arterial, é importante relacionarmos o vaso propriamente dito, seu diâmetro e a viscosidade sanguínea. A capacidade do fluxo sanguíneo varia de acordo com a diferença de pressão, medidas nas extremidades da estrutura do vaso e a resistência encontrada pelo sangue em percorrer o vaso sanguíneo.<sup>22</sup>

### **1.3.1 Fisiopatologia da rigidez arterial.**

---

A elasticidade arterial é determinada pela quantidade de fibras elásticas, células musculares lisas e colágenas na sua parede. O processo de envelhecimento tem importantes fatores que contribuem para a rigidez arterial, tais como, a dilatação do lúmen arterial, espessura de camadas médias e íntimas, enrijecimento vascular, e disfunção endotelial.<sup>23</sup> A aorta quando

sofre alterações estruturais, que incluem a perda de fibras elásticas e aumento do colágeno, têm sua complacência e elasticidade diminuída, isto leva a um aumento da pressão arterial sistólica sem alterações na pressão arterial diastólica, como um mecanismo para compensar sua perda de elasticidade.<sup>24</sup>

O aumento da rigidez aórtica sobre tudo nos hipertensos, diabéticos e idosos, tem se relacionado com maior morbi-mortalidade cardiovascular<sup>25</sup>. A rigidez arterial tem efeitos importantes sobre o ventrículo esquerdo (VE) e a aorta, onde aumento da sua rigidez provoca uma maior resistência no sangue ejetado pelo VE, isto é, ocorre aumento da impedância contrária à ejeção ventricular, sendo então gerada uma onda pressórica de maior amplitude na aorta. Quando se observam as curvas de pressão arteriais, dois componentes estão presentes: o fixo, estável (representado pela pressão arterial média), sendo constante pela árvore arterial, e o pulsátil, que aumenta pelo caminho de artérias centrais para as periféricas, caracterizando sua própria curva de pressão de pulso.

Em um elegante estudo de revisão realizado por Zieman *et al*<sup>26</sup> os mecanismos fisiopatológicos que mais contribuem para a rigidez arterial estão descritos: alterações genéticas, moléculas inflamatórias e disfunção endotelial. As mudanças do estilo de vida e terapias de redução da rigidez arterial são importantes aliados na conduta preventiva. Como exemplo pode citar a diminuição do peso corporal, o exercício, a redução no consumo de álcool e terapias neuroendócrinas (bloqueio do sistema renina angiotensina-aldosterona e dos peptídeos natriuréticos).

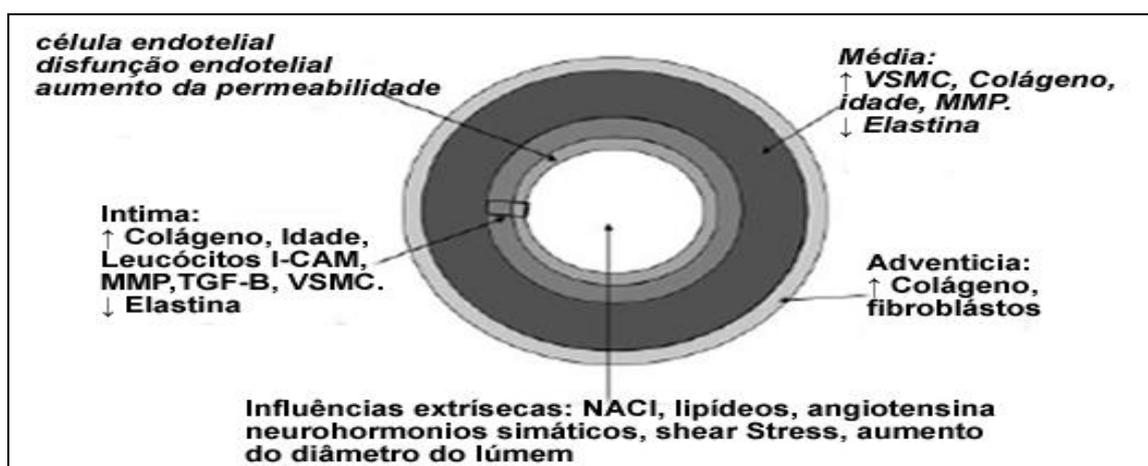


Figura 2. Múltiplas causas e locais da rigidez arterial. Retirado de Zieman *et al* (26).

A complacência da parede vascular é dependente da contribuição de duas proteínas, o colágeno e a elastina, onde o processo inflamatório arterial leva a uma anormal produção de colágeno e uma diminuição da contribuição da elastina, contribuindo para a rigidez arterial e diminuição da complacência. Quando relacionamos as mudanças na espessura da camada média íntima das arteriais com a idade, observamos que os valores dobram com o avanço idade, na faixa-etária de 20 a 90 anos <sup>27</sup>.

Em outro estudo realizado por Najjar *et al* (*Baltimore Longitudinal study of aging*) <sup>28</sup>, 449 pacientes normotensos ou hipertensos, com idades acima de 53 anos, foram avaliados pela velocidade de onda de pulso como um índice de rigidez arterial, relacionando como um preditor longitudinal de mudanças na pressão arterial sistólica, e incidência de hipertensão. Após o ajuste para idade, IMC e média da pressão arterial confirmou-se que a velocidade de onda de pulso foi um determinante longitudinal do aumento da pressão arterial sistólica e um preditor de incidência de hipertensão, onde o risco relativo foi de 1.10 para cada 1m/s de aumento da velocidade de onda de pulso. O estudo sugere que a velocidade de onda de pulso

poderia ajudar a identificar indivíduos normotensos, que deveriam ser tratados para prevenir a rigidez arterial e o início de hipertensão.

### **1.3.2 Insuficiência cardíaca e sua influência na rigidez arterial**

---

A insuficiência cardíaca está fortemente ligada à rigidez arterial, onde alguns estudos objetivam associar a pressão de pulso (produto da pressão sistólica pela diastólica) com risco de insuficiência cardíaca.

Em importante estudo prospectivo Chae U *et al*<sup>29</sup> avaliou 1621 homens e mulheres com média de 77,9 anos durante um período de cinco anos de acompanhamento da mensuração da pressão arterial, com o objetivo de analisar a incidência de hospitalização com diagnóstico por insuficiência cardíaca. Após o ajuste para idade, sexo, média da pressão arterial, histórico de doença coronária, diabetes, fibrilação atrial, doença valvar e uso de medicamentos anti-hipertensivos, concluiu-se que a pressão de pulso era um preditor independente para insuficiência cardíaca congestiva. *Para um aumento de 10 mm Hg do pulso pressórico, o risco de insuficiência cardíaca era aumentado em 14% (IC de 95%, de 1.05/1.24; com um P >0,05).*

Em um estudo clássico, Carvalho *et al*<sup>30</sup> relacionou a insuficiência cardíaca diastólica relacionada à rigidez arterial com o avanço idade, onde a função sistólica ventricular altera-se pouco no envelhecimento, pois a modificação da função diastólica parece ser mais evidente. Isto ocorre por alguns mecanismos como um alongamento do relaxamento cardíaco, pela mobilização mais lenta do cálcio, das proteínas contráteis para o retículo sarcoplasmático e em consequência de diminuição do período de diástole plena.

A *figura 3* demonstra cortes tangenciais de fibras de colágeno da parede do ventrículo esquerdo em jovens (A) e idosos (B), estando à rigidez da parede ventricular relacionada diretamente a sua quantidade, onde os fatores que influenciam na hipertrofia estimulam sua formação. No envelhecimento observa-se um aumento na densidade e no diâmetro transversal das fibrilas associados ao incremento das ligações cruzadas entre molécula.

Observa-se também, uma redução da complacência da parede ventricular esquerda devido a hipertrofia muscular e alterações do sistema colágeno e elastina. Alguns estudos experimentais em animais confirmam a disfunção diastólica, e explicam a redução do enchimento do ventrículo esquerdo em idosos sem cardiopatia evidente.

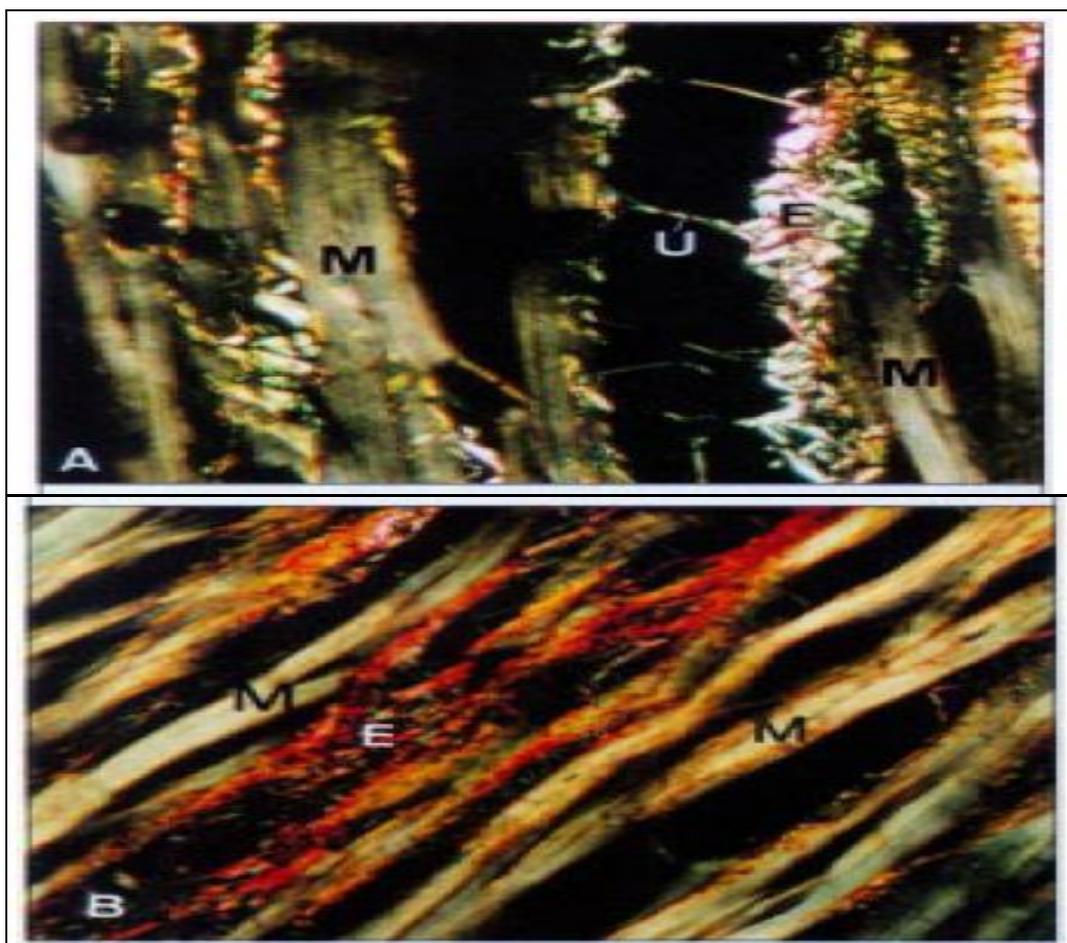


Figura 3. Cortes tangenciais de fibras de colágeno da parede do ventrículo esquerdo em jovens (A) e idosos (B). Retirado de Carvalho *et al* (30).

Isto parece evidenciar que os idosos são mais suscetíveis à insuficiência cardíaca diastólica pelos mecanismos acima citados <sup>30,31</sup>. Em um estudo prospectivo multicêntrico, que tinha como objetivo verificar a hipótese de que pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal apresentavam anormalidades no relaxamento ventricular e rigidez arterial, foram avaliados 47 sujeitos com IC e 10 controles normais, sendo submetidos à Ecocardi Doppler e a avaliação da pressão ventricular esquerda para diagnosticar as propriedades diastólicas do ventrículo esquerdo. Concluiu-se com o estudo que os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal têm significativa anormalidade no relaxamento ventricular, e um aumento da rigidez ventricular. Nestes pacientes, a função diastólica está comprometida (59 m/sec), pois o *declínio da pressão isovolumétrica* era maior do que no grupo controle (35 m/sec). A rigidez passiva do ventrículo esquerdo estava significativamente maior no grupo com insuficiência cardíaca diastólica ( $0,03 \pm 0,01$ ) versus grupo controle normais ( $0,01 \pm 0,01$ ) (31).

Em uma elegante revisão da literatura, Aurigemma P *et al* <sup>32</sup> relata que a prevalência de insuficiência cardíaca diastólica está aumentada em pacientes com idades superiores a 75 anos, onde a taxa de mortalidade dos mesmos é de 5 a 8 % por ano, comparado com 10 a 15% de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica. A Tabela 1 demonstra as características da insuficiência cardíaca diastólica comparada com insuficiência cardíaca sistólica.

Tabela 1. Diferenças clínicas entre IC diastólica e sistólica.

<b><u>Características</u></b>	<b>Insuficiência cardíaca diastólica</b>	<b>Insuficiência cardíaca sistólica</b>
<b><u>Fatores clínicos</u></b>		
<b>Sintomas de dispnéia</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>
<b>Congestão e edema</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>
<b>Ativação neurohormonal</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>
<b><u>Estrutura e função do VE</u></b>		
<b>FEVE</b>	<b>Normal</b>	<b>Diminuída</b>
<b>Massa ventricular esquerda</b>	<b>Aumentada</b>	<b>Aumentada</b>
<b>Espessura relativa da parede</b>	<b>Aumentada</b>	<b>Diminuída</b>
<b>Volume diastólico final</b>	<b>Normal</b>	<b>Aumentada</b>
<b>Pressão diastólica final</b>	<b>Aumentada</b>	<b>Aumentada</b>
<b>Tamanho do átrio esquerdo</b>	<b>Aumentada</b>	<b>Aumentada</b>
<b><u>Exercício</u></b>		
<b>Capacidade de exercício</b>	<b>Diminuída</b>	<b>Diminuída</b>
<b>Aumento do débito cardíaco</b>	<b>Diminuída</b>	<b>Diminuída</b>
<b>Pressão diastólica final</b>	<b>Aumentada</b>	<b>Aumentada</b>

Adaptado de Aurigemma *et al* (32).

## **1.4 Átrios esquerdos – de conduto a câmara contrátil auxiliar no enchimento do ventrículo esquerdo.**

---

O Átrio esquerdo comporta-se como um reservatório durante a sístole ventricular, permitindo a passagem de sangue dos pulmões para o ventrículo esquerdo no início da diástole, apresentando função de câmara contrátil ativa no fim da diástole. A abertura da válvula mitral durante o período diastólico expõe a câmara atrial às pressões de enchimento do VE, onde o tamanho do átrio esquerdo parece sofrer influências do enchimento inadequado, apresentado pelos pacientes com IC com fração de ejeção preservada. O átrio esquerdo é de grande interesse em pesquisas atuais, como sendo um parâmetro estável que reflete um mecanismo compensatório do enchimento diastólico <sup>33</sup>. Em elegante estudo, Teo *et al* examinaram o efeito da disfunção diastólica na função e volume do átrio esquerdo, onde o volume máximo do átrio esquerdo correlacionou-se com o grau de disfunção diastólica ( $r=0.79$   $p<0.01$ ). Valores de volume máximo de átrio esquerdo  $> 19.7\text{ml/m}^2$  apresentaram uma sensibilidade de 97% e especificidade de 96% em predizer graus de disfunção diastólica <sup>34</sup>.

Em recentes investigações o volume do átrio esquerdo indexado tem sido sugerido como novo marcador da função cardíaca em pacientes com ICFEP, por representar os mecanismos de remodelamento atrial, onde as altas pressões de enchimento são importante característica desta doença.

Tamura *et al* <sup>35</sup> avaliou por ecocardiografia 146 pacientes que foram internados por IC. Observou-se que o volume do átrio esquerdo indexado estava maior em pacientes que apresentaram eventos cardíacos ( $n = 45$ ; 32%). Outro importante achado na análise de Kaplan-Meier mostrou um *aumento de risco de eventos cardíacos quando o volume do átrio esquerdo*

*indexado era superior a 53.3ml/m<sup>2</sup>, onde os autores concluem que o volume do átrio esquerdo indexado pode ser útil na cronicidade do remodelamento do VE e estratificação de risco de novos eventos cardiovasculares em pacientes com ICFEP.*

Outro importante e novo índice ecocardiográfico é o volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal dividido pela velocidade de deslocamento tardio do anel mitral ( $A'$ ). Park e cols<sup>36</sup> avaliaram por ecocardiografia 395 pacientes hospitalizados por dispnéia, onde foram avaliados por ecocardiografia tissular para diagnosticar disfunção diastólica, e níveis do peptídeo natriurético tipo B (BNP) para observação do remodelamento VE. Os autores tinham como hipótese que o volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal dividido pela velocidade de deslocamento tardio do anel mitral ( $A'$ ), por ser um índice que avalia simultaneamente a cronicidade da disfunção diastólica e decréscimo da complacência do VE, poderia ser um auxiliar em identificar o avanço da disfunção diastólica e um preditor de desfechos clínicos em pacientes com disfunção diastólica e dispnéia. Quando observamos os valores das áreas sob as curvas ROC (Receive operation Curve) nos pacientes com dispnéia, fração de ejeção maior que 50% e relação E/E' entre 8-15, temos que BNP = 0.88, relação E/E' = 0.80, volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal = 0,83 e volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal dividido pela velocidade de deslocamento tardia do anel mitral ( $A'$ ) = 0,87, parecendo este novo índice junto com o BNP importantes índices em predizer IC. Os valores de volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal dividido pela velocidade de deslocamento tardio do anel mitral ( $A'$ ) acima de 4.0, foi o melhor parâmetro para identificar disfunção diastólica com *sensibilidade de 89% e especificidade de 86%*.

## **1.5 Disfunção diastólica, átrio esquerdo e enchimento ventricular.**

---

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é muitas vezes referida como insuficiência cardíaca diastólica devido à presença de disfunção diastólica, muitas vezes caracterizada por redução do relaxamento do VE e aumento da rigidez arterial. Muitos fatores parecem afetar as propriedades diastólicas do VE, suas ações convergem por inúmeros estudos para o gradiente de pressão transmitral, que em última análise, é determinante físico do enchimento ventricular. Quando observamos a fase de relaxamento isovolumétrico, o VE não modifica seu volume em função das válvulas aórticas e mitrais estarem fechadas, enquanto se registra queda progressiva da pressão intracavitária. Quando do enchimento rápido do VE, o relaxamento ventricular será determinante fundamental, ocorrendo à abertura da válvula mitral, conseqüente a queda da pressão do VE abaixo da pressão do átrio esquerdo. Este processo é responsável por oitenta por cento (80%) do enchimento ventricular, onde a formação de um gradiente de sucção átrio-ventricular é um importante mecanismo para o esvaziamento do átrio esquerdo, proporcionando a equalização entre as câmaras cardíacas e constituindo-se a fase de diastase.

Em pessoas saudáveis o VE normal acomoda um volume de sangue significativo, sem maiores alterações na pressão diastólica, onde a proporção de enchimento no início e fim da diástole é dependente de fatores como o relaxamento miocárdico, a complacência do VE e a pressão do AE.

Quando observamos os pacientes com ICFEP, o atraso no relaxamento do VE gera manutenção da pressão atrial esquerda, ocorrendo a diminuição do gradiente átrio ventricular e prolongado

tempo de enchimento rápido do VE, tendo com conseqüência a redução do enchimento ventricular na fase inicial da diástole. A cronicidade deste mecanismo leva a aumentos da pressão diastólica final, restrição do esvaziamento atrial e congestão pulmonar grave. Pritchett et al procurou examinar a associação entre disfunção diastólica e volume de átrio esquerdo indexado pela superfície corporal, onde o autor acreditava que o tamanho do átrio esquerdo poderia ser um importante marcador de severidade e duração da disfunção diastólica. Foram avaliados 2000 pacientes em um projeto denominado Rochester Epidemiology Project, sendo estudados por ecocardi Doppler para avaliação dos graus de disfunção diastólica e tamanho do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal. Os pontos de corte para tamanho do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal eram: normais  $23 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>,  $25 \pm 8$  ml/m<sup>2</sup> grau 1 de disfunção diastólica,  $31 \pm 8$  ml/m<sup>2</sup> grau 2 de disfunção diastólica,  $48 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup> grau 3 de disfunção diastólica. A curva ROC foi traçada objetivando verificar qual a acurácia do volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal em detectar graus de disfunção diastólica e observaram-se as seguintes áreas sob a curva: 0,57 em detectar grau 1 de DD, 0,81 em detectar grau 2 de DD e 0,98 para detectar grau 3 de DD (disfunção diastólica).

## **1.6- Ecocardiografia com doppler tissular na avaliação do diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada**

---

As recomendações atuais da Sociedade Brasileira de Cardiologia para diagnóstico de IC de qualquer etiologia indica a realização em primeiro momento do eletrocardiograma, Rx de Tórax e se possível dosagem do BNP. Os pacientes ambulatoriais queixam-se freqüentemente de dispnéia sem sinais detectáveis de congestão, levando a necessidade de exames para confirmação diagnóstica <sup>37</sup>.

O Doppler tissular é uma técnica que permite avaliar, de forma quantitativa, a velocidade de movimentação do miocárdio, tanto na sístole quanto na diástole, onde as primeiras evidências surgiram com os trabalhos do grupo liderado por *Sutherland e Fleming*, no ano de 1994<sup>38</sup>.

O Doppler pulsátil permite a análise de fluxo diastólico transmitral, facilitando o conhecimento da gravidade da disfunção. O fluxo diastólico transmitral é dependente do gradiente de pressão transvalvar, onde em condições normais este gradiente eleva-se após a abertura de válvula mitral, tendo em vista o aumento do volume do átrio esquerdo e a baixa pressão intraventricular. Neste momento a velocidade de fluxo é máxima, caracterizando-se a onda E.

A seqüência de gradiente transvalvar reduzido ou quase nulo (diástase), a contração atrial gera novo fluxo correspondendo a onda A. O estudo da razão E/A é um índice importante no estudo da diástole. Estando o relaxamento miocárdico prejudicado, há redução do gradiente transvalvar, no início da diástole, com diminuição da razão E/A, levando ao prejuízo do esvaziamento atrial; a contração atrial é mais vigorosa e a onda A cresce, reduzindo a razão E/A. Esse padrão de fluxo é característico de DD leve ou grau I.

Havendo prejuízo adicional da função, a pressão no átrio esquerdo cresce, recompondo os gradientes de pressão transvalvar durante a diástole, ainda que em níveis maiores de pressão e na presença de sintoma de intolerância aos esforços. Nesse estágio, a DD é de grau II ou moderado. Nos pacientes em que a pressão diastólica do VE é alta suficiente para restringir o fluxo transvalvar durante a contração atrial, a pressão elevada do AE permite apenas um fluxo diastólico inicial de alta velocidade e curta duração, sendo a velocidade de fluxo no final da diástole marcadamente reduzida, esse padrão, chamado de restritivo ou grau III, é grave e causa intolerância aos esforços leves<sup>39</sup>.

### **1.6.1 Variáveis ecodopplercardiográficas utilizadas na avaliação e diagnóstico em icfep.**

---

A avaliação da disfunção diastólica atualmente tem sido alvo de importantes pesquisadores, objetivando um consenso em como avaliar a progressão da disfunção diastólica e sua relação com a ICFEP E ICFER.

*A Sociedade Européia de Cardiologia (SEC)* publicou recentemente uma diretriz de como diagnosticar a ICFEP utilizando dois algoritmos, objetivando exclusão e confirmação da síndrome, com ênfase em achados ecocardio Doppler teciduais e valores de BNP <sup>40</sup>.

Na utilização deste algoritmo, duas importantes etapas obrigatórias para se fazer o diagnóstico da ICFEP são necessárias: **1-** presença de sinais e sintomas para diagnóstico de IC como edema periférico, hepatomegalia, crepitações pulmonares, edema pulmonar, fadiga e dispnéia; **2-** função sistólica do ventrículo esquerdo normal ou levemente alterada, onde a diretriz da SEC estabeleceu um valor de fração de ejeção  $> 50\%$ , onde os critérios da presença de FEVE normal têm necessidade de serem implementados com medidas do volume ventricular normais (volume diastólico final indexado a superfície corporal não podendo exceder  $97 \text{ ml/m}^2$ ) para o diagnóstico.

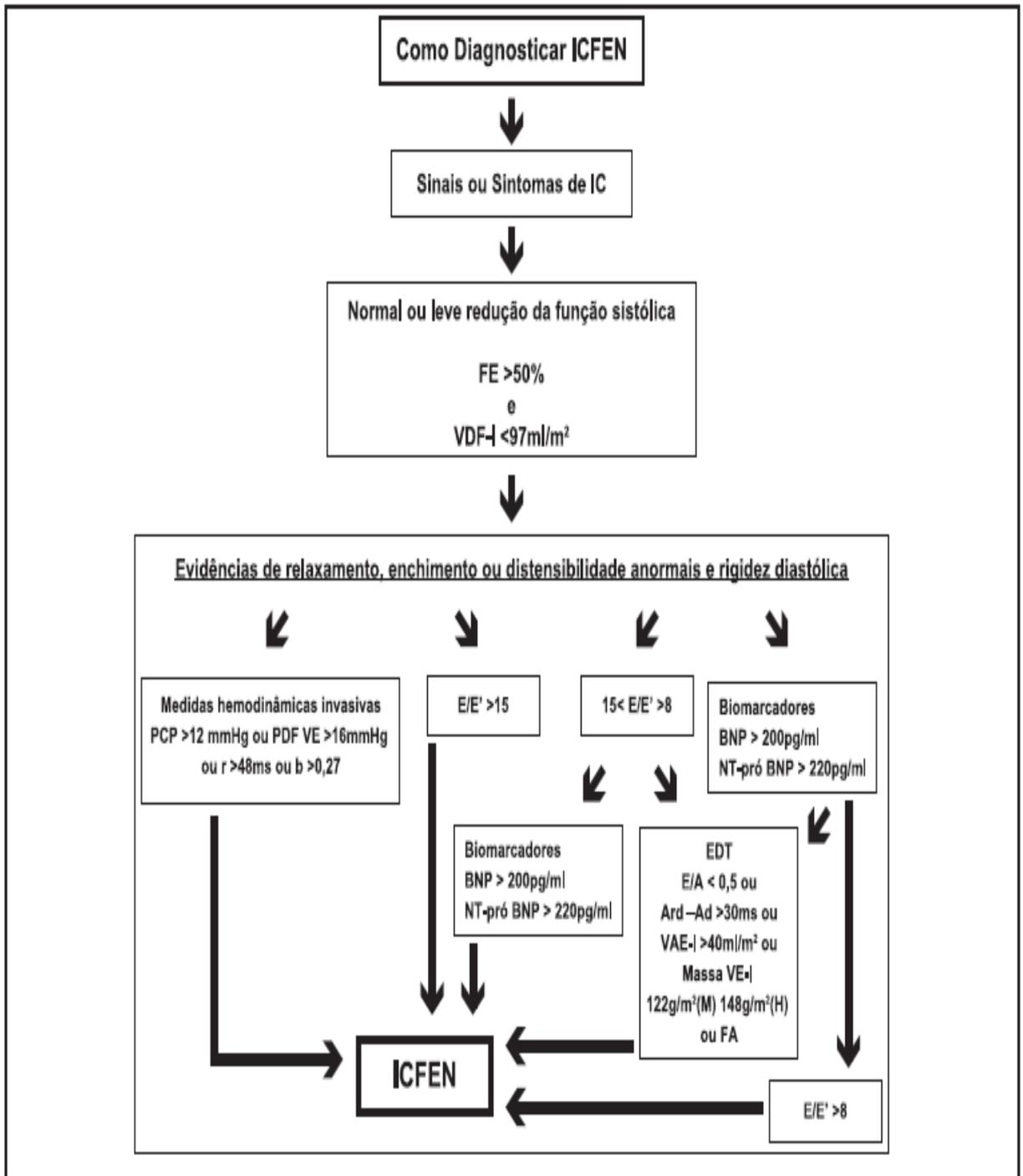


Figura 4. Fluxograma para o diagnóstico de IC Fen, conforme Diretriz Sociedade Européia de Cardiologia. *Paulus WJ* (40).

## 1.7 Avaliações da capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

---

A redução da capacidade funcional parece ser importante fator de estudo, permitindo o entendimento dos mecanismos fisiológicos em diferentes estágios de testes físicos, tanto em pessoas saudáveis quanto em portadores de doenças cardiovasculares.

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) permite avaliação simultânea do sistema cardiovascular e respiratório, sendo uma técnica considerada padrão ouro, utilizada tanto para prescrição mais fidedigna do exercício quanto para classificação de pacientes para transplante cardíaco.

As medidas diretas de consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ), ventilação minuto (VE), equivalentes ventilatórios de oxigênio ( $VE/VO_2$ ), dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$ ), limiar anaeróbio (LA) e equivalentes ventilatórios dióxido de carbono inclinação ( $VE/VCO_2$  SLOPE) e pulso de  $O_2$  ( $VO_2/FC$ ) têm otimizado o manuseio desses pacientes, propiciando importantes informações diagnósticas e prognósticas <sup>41</sup>.

*O consumo de oxigênio máximo ( $VO_2$ ):* Corresponde à quantidade de oxigênio extraída do ar e utilizada pelo organismo em repouso e durante o exercício. É a variável mais importante para definir a capacidade funcional de um indivíduo, particularmente naqueles com restrição funcional, como os portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

*Volume minuto expirado (VE):* Constitui o volume de ar exalado por minuto (L/min, BTPS). O VE atingido no ponto de tolerância máxima ao exercício incremental ( $VE_{máx}$ ) depende fundamentalmente da taxa de aumento da  $VCO_2$ .

*Equivalentes ventilatórios* ( $VE/VO_2$ ,  $VE/VCO_2$ ,  $VE/VCO_2$  INCLINAÇÃO): Razões entre a taxa ventilatória instantânea (VE) e a taxa de captação de O<sub>2</sub> e liberação de CO<sub>2</sub>.

*O pulso de Oxigênio* ( $VO_2/FC$ ): Reflete a capacidade do coração em ofertar oxigênio a cada batimento, que está freqüentemente reduzido na insuficiência cardíaca congestiva e se correlaciona com o volume sistólico <sup>42</sup>.

A maior importância destas variáveis quando comparamos pacientes com ICFEP a saudáveis recai sob a capacidade de aumentar utilização do mecanismo de Frank-Starling, onde quanto maior a capacidade de distensibilidade da câmara cardíaca maior o poder de ejeção sanguínea. Este fenômeno parece ser bem diferente em portadores de ICFEP, onde a inabilidade de utilização do mecanismo de Frank-Starling, reduz o volume diastólico final, reduzindo o débito Cardíaco (volume sistólico x frequência cardíaca), ocasionando fadiga precoce ao exercício.

Algumas importantes evidências sugerem que a dispnéia precoce a esforços físicos, em pacientes com ICFEP, são bem representadas pelo teste cardiopulmonar de exercício quando comparados a pessoas saudáveis.

## **1.8 Evidências entre mecanismos de intolerância no exercício entre pacientes com icfep comparados a saudáveis**

---

Muitos estudos estão sendo direcionados ao entendimento da intolerância de exercício em pacientes com ICFEP quando comparados a controles. Kitzmann *et al* <sup>43</sup>, na década de 90, foi o pioneiro no entendimento dos mecanismos de intolerância do exercício em pacientes com ICFEP comparados a controles. Estes autores observaram uma severa redução nas variáveis de

capacidade funcional no grupo ICFEP quando comparado a controle: o VO<sub>2</sub> (11,6±4,0 versus 22,7±6,1 ml/kg/min; p<0,001), índice cardíaco de pico (consumo de O<sub>2</sub> em ml/minuto dividido pela superfície corporal – 4,2±1,4 versus 7,1±1,1 litros/min/m<sup>2</sup>; p < 0,001), volume sistólico (34±9 versus 46±7 ml/min/m<sup>2</sup>; p<0,001) e índice de volume diastólico final (56±14 versus 68±12 ml/min/m<sup>2</sup>, p < 0,08) . Outros importantes achados do estudo foram a associação entre o índice de volume diastólico final com volume sistólico ( $R=0,97$ ;  $p < 0,0001$ ) e com índice cardíaco de pico ( $R=0,80$ ;  $p < 0,03$ ), a pressão capilar pulmonar no exercício estava aumentada no grupo ICFEP quando comparados a controles (25,7 ± 9,1 versus 7,1±4,4 mm Hg; P<0,0001). Os autores concluem que as anormalidades da função diastólica do VE em pacientes com ICFEP comparados a controles, caracterizam-se pela inabilidade de utilização do mecanismo de Frank-Starling em elevar o volume sistólico e FC gerando menor débito cardíaco e conseqüente desequilíbrio entre oferta e demanda de O<sub>2</sub> para o exercício.

*Haykowsky e cols* <sup>44</sup> em elegante estudo investigaram os mecanismos responsáveis pela redução do VO<sub>2</sub> em pacientes com ICFEP quando comparados a controles, tendo como hipótese que tal redução ocorria por alterações do débito cardíaco e inabilidade de elevar o volume diastólico final. Os autores concluem que o débito cardíaco e (A-VO<sub>2</sub>) estão reduzidos em pacientes com ICFEP quando comparados a controles, contribuindo significativamente na intolerância ao exercício, onde a diferença arterio venosa de O<sub>2</sub> é um preditor independente para redução do VO<sub>2</sub>, caracterizando a importância das limitações periféricas ao exercício.

Quando observamos as variáveis do teste cardiopulmonar de exercício em pacientes com ICFEP, importantes contribuições relacionadas a valor prognóstico e estratificação de risco, podem servir como auxiliares no melhor diagnóstico dos pacientes com ICFEP.

*Guazzi e cols*<sup>45</sup> avaliaram 409 pacientes com ICFEP com TCPE, dividindo os pacientes em três grupos: FEVE > 40%, FEVE >45% e FEVE >50%. Estes autores analisaram curvas ROC objetivando verificar quais os valores de ponto coorte para a variável VE/VCO<sub>2</sub> e VO<sub>2</sub> poderiam prever hospitalização e mortalidade. No grupo FEVE > 40%, a variável VE/VCO<sub>2</sub> inclinação de 32,6 tinha uma área sob a curva ROC de 0,69 (S=74%, E=52%) e o VO<sub>2</sub> de 14,2 apresentava área sob curva ROC de 0,66 (S=74%, E=52%). No grupo FEVE > 45%, a VE/VCO<sub>2</sub> inclinação de 33,1 tinha área sob curva ROC de 0,72 (S=76%, E=62%) e o VO<sub>2</sub> de 14,2 apresentava área sob curva ROC de 0,63 (S=75%, E=43%). NO grupo de FEVE > 50%, a VE/VCO<sub>2</sub> inclinação de 33,3 tinha área sob curva ROC de 0,80 (S=97%, E=40%) e o VO<sub>2</sub> 10,6 apresentava área sob curva ROC de 0,61 (S=97%, E=70%). Os achados deste importante estudo refletem as anormalidades ventilatórias enfrentadas pelos pacientes com ICFEP, onde o aumento da variável VE/VCO<sub>2</sub> inclinação (razão entre a taxa ventilatória instantânea (VE) e a taxa de captação de O<sub>2</sub> e liberação de CO<sub>2</sub>) parece ser reflexo do aumento da pressão capilar pulmonar, que por sua vez estimula a hiperventilação (ativação de receptores J pulmonares), determinando menos oferta de oxigênio aos músculos, elevando a taxa de ventilação minuto.

A constelação de sintomas apresentado pelos pacientes com ICFEP parece recair sob uma gama de respostas hemodinâmicas ao exercício. Em importante colaboração *Maeder et al*<sup>46</sup> observaram as respostas hemodinâmicas aos esforços físicos quando comparados a controles através de investigação invasiva. Foram avaliados 14 pacientes com ICFEP comparados a 8 controles saudáveis, avaliados por cateterismo cardíaco direito em teste cardiopulmonar, Ecocardiódoppler em repouso e ao exercício. Os achados mais importantes relacionavam-se a maior pressão capilar pulmonar no pico do exercício dos pacientes com ICFEP quando comparados aos controles ( $46 \pm 31$  mm Hg/W/kg versus  $20 \pm 9$  mm Hg/W/kg;  $p = 0,03$ ),

menor índice de capacidade de elevação sistólica nos pacientes que nos controles ( $45 \pm 10$  versus  $68 \pm 15 \text{ ml/m}^2$ ), além de redução da capacidade de trabalho físico em exercício nos pacientes comparados a controles ( $1.02 \pm 0.43$  versus  $2.24 \pm 1.28 \text{ W/kg}$ ). Os autores concluem que ocorre uma menor capacidade de elevação do volume sistólico e frequência cardíaca, gerando menor capacidade de elevação do débito cardíaco, aliado ao índice de resistência vascular sistêmica aumentado. Estes são importantes limitantes hemodinâmicos ao exercício em portadores de ICFEP quando comparados a controles normais.

### **1.9 Associações entre variáveis ecodopplercardiográficas teciduais e capacidade de exercício.**

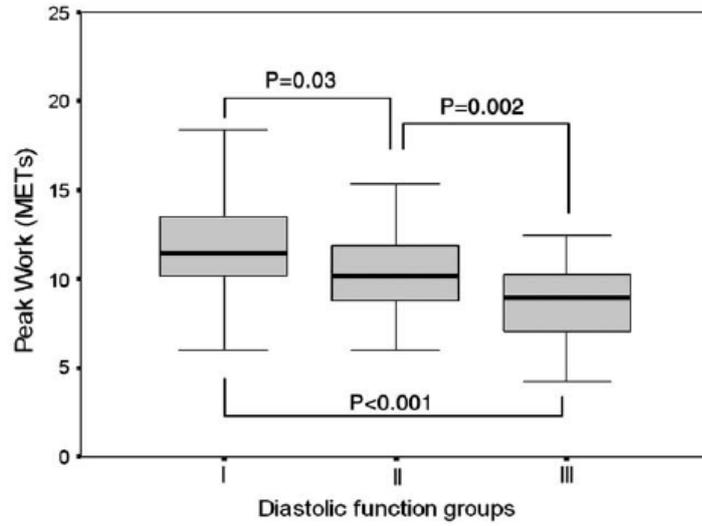
---

O entendimento dos mecanismos de intolerância em pacientes com ICFEP parece ter uma importante relação com o enchimento ventricular, pressão capilar pulmonar e grau de comprometimento da função diastólica característicos da fisiopatologia que acomete esta síndrome. Algumas importantes evidências fazem a associação entre graus de disfunção diastólica, relaxamento inadequado de VE, e capacidade de exercício. Myers *et al*<sup>47</sup> procuram investigar se as variáveis do teste cardiopulmonar de exercício poderiam refletir o grau de disfunção diastólica avaliada pelo ecocardi Doppler. Foram avaliados 32 pacientes com ICFEP, onde foram encontradas associações entre VE/VCO<sub>2</sub> slope e relação E/E' (R= 0,60; P < 0,05), VO<sub>2</sub>max e relação E/E' (R= - 0,55; P < 0,05). Na falta de redução da frequência cardíaca após exercício no primeiro minuto (< 16 batimentos) identifica-se uma relação E/E' > 10 (área sob a curva ROC = 0.83), fazendo importante relação com incapacidade cronotrópica apresentadas pelos pacientes com ICFEP. Estas alterações parecem estar relacionadas com a disfunção autonômica, favorecendo o aumento do tônus simpático e incapacidade de redução nos níveis de frequência cardíaca de recuperação pós-exercício.

Quando observamos os mecanismos de enchimento ventricular, algumas evidências indicam que altas pressões de enchimento e elevação da pressão capilar pulmonar podem estar associadas à redução da capacidade de exercício em pacientes com ICFEP.

*Skaluba e cols*<sup>48</sup> verificaram se o relaxamento inadequado do VE tinha associação com a intolerância ao exercício em um grupo de pacientes com ICFEP. Foram avaliados 121 pacientes com ICFEP pelo teste de esforço ergométrico e EcocardioDoppler. Os principais resultados do estudo demonstram associação entre as variáveis que melhor representam o enchimento do VE: relação E/E' e METS (unidade metabólica de consumo de oxigênio) com coeficiente de correlação de 0.68 ( $P < 0,01$ ). O ponto de corte de relação E/E' de 10.6 para prever capacidade funcional menor do que 7 METS sensibilidade de 85,2% e uma especificidade 88,3%, demonstrando que a combinação das velocidades do fluxo transmitral e anel mitral podem ser importantes preditores de capacidade de exercício nesta população com ICFEP.

O grau de comprometimento da função diastólica bem como a cronicidade da ICFEP é bem representado pelas alterações ocorridas no átrio esquerdo. Algum importante estudo tem como hipótese que o volume do átrio esquerdo aumentando pela cronicidade da ICFEP correlaciona-se com a capacidade de exercício. *Wong Et al*<sup>49</sup> avaliou 256 pacientes por ecocardioDoppler e teste de esforço em esteira rolante, divididos em três grupos com graus diferentes volume atrial esquerdo indexado pela superfície corporal (VAEI): *Grupo 1* - VAEI =  $32 \pm 9$  ml/m<sup>2</sup>, *Grupo 2* = VAEI  $38 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup> e *Grupo 3* = VAEI  $46 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup> e níveis de performance em teste de esteira rolante. Conclui-se quanto maior o volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal menor a capacidade funcional avaliada pelo teste de exercício em esteira rolante. Este aumento do volume atrial reflete aumento da relação E/E' e conseqüentes elevadas pressões de enchimento do VE, conforme Figura 5.



*FIGURA 5* – Relação entre capacidade de exercício em METS e grupos de disfunção diastólica. Wong Cols (49).

## JUSTIFICATIVA

---

Nos últimos anos, a capacidade funcional em pacientes com ICFEP tem sido estudada por meio da intolerância a esforços físicos, onde a dispnéia e fadiga precoce durante o exercício constituem importantes fatores dos sintomas clínicos desta síndrome, progredindo para restrições nas atividades de vida diária e piora na qualidade de vida.

Estes sintomas são decorrentes de uma complexa resposta fisiopatológica, relacionadas a redução do relaxamento ativo durante a diástole, decréscimo da complacência ventricular e redução da resposta cronotrópica, gerando importantes repercussões sob as variáveis hemodinâmicas e ventilatórias.

Por outro lado, o conhecimento das respostas do enchimento ventricular e suas repercussões sob a capacidade física, quando comparamos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada as pessoas saudáveis, não foram ainda estudados de forma mais objetiva.

O conhecimento de quais mecanismos das alterações diastólicas são responsáveis pelo menor desempenho físico, bem como, associação entre os parâmetros de enchimento ventricular e variável de capacidade física, nos parece ser importante contribuição para um melhor entendimento da intolerância a exercícios físicos, procurando contribuir para futuras prescrições de exercícios físicos em reabilitação cardíaca para a população portadora desta síndrome.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

O objetivo deste estudo foi determinar os mecanismos de intolerância ao exercício, através das variáveis ergoespirométricas e ecocardiográficas, em pacientes com ICFEP comparados à controles saudáveis.

## **OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Verificar associação entre as variáveis ecodopplercardiográficas e ergoespirométricas, onde estas variáveis podem auxiliar e elucidar a intolerância ao exercício em pacientes com ICFEP quando comparados à controles saudáveis.

---

---

## REFERÊNCIAS

- 1-Goldraich L, Clausell N, Biolo A, Beck-da-Silva L, Rohde LE. Clinical predictors of preserved left ventricular ejection fraction in decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Mar; 94(3): 364-71.
- 2-Barreto ACP, Del Carlo CH, Cardoso JM, Morgado PC. Re-Hospitalizações e Morte por Insuficiência Cardíaca - Índices Ainda Alarmantes. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91 (5): 335-341.
- 3-Alan M, Nowak RM, Clapton P. Rapid measurement of b-type natriuretic peptide in the emergency diagnostic of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 247 (3):161-7.
- 4- Sorlie P, Teinberger J, Howard V. Heart disease and stroke statistic. *Circulation* 2007; 115: 1-106.
- 5-Ho K, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *Journal American College Cardiology* 1993; 22:6-13.
- 6-Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamaño AG, Clausell N, Moreira MC. I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85: 1-48.
- 7-Montera MW, Almeida DR, Tinoco EM. 2 diretriz brasileira de insuficiência cardíaca aguda. *Arq Bras Cardiol* 2009;93:1-65.
- 8-Ribeiro JP, Chiappa RG, Rosenguini BT. Fluxo sanguíneo muscular na insuficiência cardíaca: Interação entre fatores locais e centrais. *Rev HCPA* 2007; 27:41-46.
- 9-Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007-18.
- 10-Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *Journal American College Cardiology* 1999; 33:1948-55.
- 11-Mosterd A, Cost B, Hoes AW, Bruijine MC. The prognosis of heart failure in the general population the Rotterdam Study. *European Journal Heart Failure* 2001; 22:1318-27.
- 12-Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function-A different natural history. *Journal American College Cardiology* 2001; 38:1277-82.

- 13-Senni M, Tribouilloy MC, Rodeheffer JR, Jacobsen JS, Evans MJ, Bailey RQ, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: A study of all incident cases in Olmsted county, minnesota. *Circulation* 1998; 98:2282-9.
- 14- Gottdiener JS, Clelland RL, Marshall R. Outcome of congestive heart failure in elderly Pearson: Influence of left ventricular systolic function. *Ann Intern Medicine* 2001; 137:631-9.
- 15-Zile RM, Brutsaer LD. New concepts in diastolic heart failure. *Circulation* 2002; 105:1503-8.
- 16- Cain BS, Meldrum DR, Joo KS, Wang J. Human Serca2 a levels coprelate inversely with age in sevescent human myocardium. *Journal American College Cardiology* 1998; 32:458-67.
- 17-Watanabe J, Levine MJ, Bellotto F, Johson R, Grossman W. Left ventricular diastolic chamber stiffness and intramyocardial coronary capacitance in isolated dog hearts. *Circulation* 1993; 88:2929-40.
- 18-Stem SE. Angina pectoris without chest pain clinical implications of silent ischemia. *Circulation* 2002; 106:1906-8.
- 19-Francesco US, Mattace R, Trisha JM, Cammen VD, Hofmann A, Nicole M. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. *Circulation* 2006; 113:657-663
- 20-Blacher J, Asmar R, Djanis S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertension patients. *Hypertension* 1999; 33:111-7.
- 21-Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Saffar M. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness. *Am J Hypertension* 2002; 15(12):1101-8.
- 22-Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings J, Zadeh AA, Huet BA. Abnormal hemodynamic response to exercise in heart failure preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 2011; 5:1-9.
- 23-Cohn NJ. Arterial stiffness, vascular disease, and risk of cardiovascular. *Circulation* 2006; 113:601-3.
- 24- Bortolotto LA, Safar ME. Blood pressure profile along the arterial tree genetics of hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86(3):166-9.
- 25-Asmar R, Laurent S, Botouyrie P, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Bemetos A. Aortic stiffness is a independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236-41.

- 26-Zieman JS, Melenovsky V, Kass AD. Mechanism, Pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:932-943.
- 27-Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, Fleg JL. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98:1504-1509.
- 28-Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright GJ, Muller CD, Fleg LJ, Spurgeon PH, Ferrucci L, Lakatta GE. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore longitudinal study of aging. *Journal American College Cardiology* 2008; 51:1377-1383.
- 29-Chae UC, Pfeiffer AM, Glynn JR. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281(7): 634-643.
- 30-Carvalho TE, Souza RR, Figueira LJ. Insuficiência cardíaca diastólica no idoso. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70-4.
- 31-Zile RM, Baicu FC, Gaasch HW. Diastolic heart failure-Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of relation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350:1953-9.
- 32-Aurigemma PG, Gaasch HW. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:1097-105.
- 33-Benjamin EJ, D'Agostinho RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 835-41.
- 34-Teo SG, Yang H, Chai P, Yeo TC. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *European Journal of Echocardiographic* 2010; 11: 38-43.
- 35-Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 2011; 17:210-216.
- 36-Park HJ, Junk OH, Min J, Park WM, Kim JP. Left atrial volume index over late diastolic Mitral annulus velocity is a useful echo index to identify advanced diastolic dysfunction and Predict clinical outcomes. *Clin Cardiol* 2011; 34: 124-130.
- 37- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93:1-71.

38 -Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroen KW, Moran CM, Fleming A,Gell-peris FJ, Riemersma RA. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441-58.

39-Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Echocardiogr* 2009; 22(2):107-33.

40-Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J* 2007; 28: 2539-50.

41 - Negrão CE. *Cardiologia do Exercício*. São Paulo: Editora Manole 2005.

42- Wassermann K. *Prova de esforço, princípios e interpretações*: Editora Revinter 2005.

43- Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise Intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling Mechanism. *Journal of American College Cardiology* 1991; 17:1065-72.

44-Haykowsky MJ, Brubaker PH, Jerry MJ, Stewart KP, Morgan KM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of American College Cardiology* 2011; 58:256-74.

45-Guazzi M, Myers J, Ross A. Cardiopulmonary Exercise Testing in Clinical and Prognostic Assessment of Diastolic Heart Failure. *Journal of American College of Cardiology* 2005; 46:1883-90.

46-Maeder MT, Thompson BR, La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Journal of American College Cardiology* 2010; 56:855-63.

47-Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing variables reflect the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure normal ejection fraction. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2010; 30:165-172.

48- Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance – Insights from tissue Doppler imaging. *Circulation* 2004; 109:972-977.

49-Wong RC, Yeo TC. Left atrial is an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *International Journal of Cardiology* 2009; 29:425-7.

## PROJETO DE PESQUISA

### DETERMINANTES DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA COMPARADOS AO CONTROLES NORMAIS: ANÁLISE DAS VARIÁVEIS ERGOESPIROMETRICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**INFORMAÇÃO SOBRE O PROJETO:** Convidamos o (a) senhor (a), a participar desta pesquisa que tem por objetivo observar através de dois exames possíveis melhoras em suas artérias e conseqüentemente melhorando a qualidade de vida, controlando fatores de risco a saúde.

**RISCOS E DESCONFORTOS:** O projeto envolve pequeno risco. Os desconfortos se relacionam com o teste de esforço em esteira, onde ocorre o aumento da velocidade e inclinação, caminhando-se até alcançar o resultado máximo avaliado pelo médico cardiologista. Este teste pode apresentar risco de dor no peito, falta de ar, aumento de pressão, mas todos estes riscos serão controlados pela equipe médica que aplicará o teste. Será feito um exame chamado Ecocardiografia, onde o paciente fica deitado e o médico avaliador fará um exame das características do coração usando um aparelho de imagem com ultrassom.

**BENEFÍCIOS:** Haverá benefícios de melhora de sua saúde, ajudando os professores de Educação física e médicos a melhorar os cuidados oferecidos às pessoas com essa doença.

**CONFIDENCIALIDADE:** Os pesquisadores se comprometem a: 1) manter os resultados das avaliações e dos questionários somente entre os pesquisadores; 2) não divulgar seu nome ou informações contidas no seu prontuário e bancos de dados e 3) garantirem a exatidão dos resultados obtidos.

**CONTATO:** O pesquisador responsável é o Dr. Marco Torres que está à disposição para quaisquer dúvidas ou descontentamentos com relação à participação no estudo podem ser resolvidos diretamente com a pesquisador Eduardo Lima Garcia, a qualquer momento, no telefone 51 9841-8989 ou 51 2101- 8289(DR. Marco Torres). O comitê de ética do HCPA também poderá ser chamado pelo fone 51 2101-8304 para qualquer reclamação.

**VOLUNTARIEDADE E POSSIBILIDADE DE ABANDONO:** A participação no estudo é voluntária, não havendo obrigação sua de ingressar no mesmo. Se você preferir não participar do estudo, garantimos que seu atendimento será normal, sem restrições. Além disso, mesmo que aceite agora e depois desista, você poderá abandonar a pesquisa a qualquer momento e pedir que não utilizem os seus dados. Se sair da pesquisa, nada irá lhe acontecer de desfavorável. Esse projeto de pesquisa não irá interferir na qualidade do seu tratamento.

**CUSTOS ADICIONAIS:** A participação no estudo não acarreta custo de qualquer espécie.

**NOVAS INFORMAÇÕES:** Os voluntários terão assegurado o direito ao fornecimento á si próprios das novas informações geradas ao longo do estudo.

#### ACEITAÇÃO:

CONCORDO em participar do presente estudo, o que eu faço de livre e espontânea vontade e subscrevo abaixo podendo retirar-me do mesmo sem quaisquer prejuízos de qualquer tipo ao meu tratamento.

NOME:

DATA: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

PESQUISADOR

RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

PESQUISADORES

COLABORADORES: \_\_\_\_\_

## DETERMINANTES DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA COMPARADOS AO CONTROLES NORMAIS: ANÁLISE DAS VARIÁVEIS ERGOESPIROMÉTRICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS

(formatado para submissão nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia).

### RESUMO

**Fundamento:** A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome em crescente evolução, sendo mais prevalente em idosos, hipertensos e mulheres. A intolerância ao exercício físico é um sintoma primário e determinante na redução da qualidade de vida.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi determinar os mecanismos de intolerância ao exercício através das variáveis ergoespirométricas e ecocardiográficas em pacientes com ICFEP comparados a controles saudáveis.

**Métodos:** Foram selecionados 28 pacientes com ICFEP ( $60 \pm 2$  anos) e 24 indivíduos saudáveis ( $57 \pm 4$  anos). O teste cardiopulmonar de exercício foi utilizado para a avaliação da capacidade funcional, o diagnóstico de IC foi estabelecido pelos critérios de Framingham, o diagnóstico de ICFEP foi determinado pelos critérios da Sociedade Européia de Cardiologia, utilizando dados do Ecocardi Doppler tissular.

**Resultados:** Os pacientes com ICFEP apresentaram volume de átrio esquerdo indexado e relação E/E' maiores que os controles ( $p < 0,05$ ), embora as dimensões ventriculares fossem semelhantes. Pacientes com ICFEP também tinham aumento da massa ventricular quando comparados aos controles. Encontramos também redução significativa do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ ) ( $P < 0,01$ ), além de incremento da inclinação do VE/ $VCO_2$  ( $P < 0,05$ ) no grupo ICFEP. Observamos uma associação positiva entre VE/ $VCO_2$  inclinação e a variável razão E/E' ( $r = 0,44$ ;  $P < 0,001$ ) e uma relação negativa entre o volume indexado do átrio esquerdo em relação à variável  $VO_2$  ( $r = -0,40$ ;  $P < 0,003$ ) e entre a variável razão E/E' e o  $VO_2$  ( $r = -0,48$ ;  $P < 0,001$ ).

**Conclusão:** O aumento da relação E/E' e do volume do átrio esquerdo indexado nos pacientes com ICFEP pode representar enchimento de VE inadequado, alterações no gradiente átrio-ventricular e conseqüente incapacidade de elevação do débito cardíaco. As associações encontradas permitem inferências mecanísticas sobre a intolerância ao exercício. Estes achados podem auxiliar no entendimento dos determinantes da intolerância aos esforços físicos em pacientes com ICFEP.

**Palavras-chave:** insuficiência cardíaca, fração de ejeção preservada, exercício

## DETERMINANTS OF FUNCTIONAL CAPACITY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR FUNCTION AS COMPARED TO CONTROLS: ANALYSIS OF CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING AND ECHOCARDIOGRAPHIC VARIABLES

### ABSTRACT

**Background:** Heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF) is a syndrome in increasing evolution, being more prevalent in elderly hypertensive women. The exercise intolerance is a primary symptom and determining the reduction in quality of life.

**Objective:** The objective of this study was to determine the mechanisms of exercise intolerance through echocardiography and cardiopulmonary exercise testing variables in patients with HF-PEF compared to healthy controls.

**Methods:** We selected 28 outpatients with HF-PEF ( $60 \pm 2$  anos) and 24 healthy individuals. Cardiopulmonary exercise testing was used to assess functional capacity, HF diagnosis was established based on the Framingham criteria, HF-PEF was defined by the European Society of Cardiology criteria, using tissue Doppler and conventional echocardiography parameters.

**Results:** HF-PEF patients increased indexed left atrium volume and E/E' ratio than controls ( $p < 0.05$ ), although ventricular dimensions were similar. HF-PEF patients have also greater left ventricular mass when compared to controls. Peak oxygen consumption ( $VO_2$ ) was reduced in HF patients, while the VE/VCO<sub>2</sub> slope was increased ( $p < 0.05$ ). We also observed a significant positive association between the VE/VCO<sub>2</sub> slope and the E/E' ratio ( $r = 0.44$ ;  $P < 0.001$ ) and a negative correlation between the indexed left atrium volume and  $VO_2$  ( $r = -0.40$ ;  $P < 0.003$ ) e between the E/E' ratio and  $VO_2$  ( $r = -0.48$ ;  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** The increased E/E' ratio and indexed left atrium volume in HF-PEF might represent inadequate LV filling, changes in atrioventricular gradient and consequent inability to increase cardiac output. The observed significant association observed in the present study might allow mechanistic inferences regarding exercise intolerance. Our findings might help the understanding of the determinants of functional capacity in patients with HF-PEF.

**Key words:** heart failure, preserved ejection fraction, exercise

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome em franca ascensão no cenário das doenças cardiovasculares. Estudos epidemiológicos recentes demonstram uma prevalência em torno de 50% dos casos totais de insuficiência cardíaca (IC) sendo mais frequente entre as mulheres, os idosos e em pacientes acometidos de hipertensão arterial <sup>1, 2</sup>. A ICFEP caracteriza-se por ter relações anormais da função diastólica, onde as mudanças no relaxamento ventricular alteram gradientes átrios-ventriculares na fase inicial do enchimento ventricular. Estas alterações parecem estar fortemente ligadas à incapacidade de esforços físicos em pacientes com ICFEP <sup>3,4,5</sup>.

O conhecimento dos mecanismos que levam ao remodelamento ventricular, bem como a resposta das variáveis hemodinâmicas e ventilatórias, pode carrear uma importante contribuição no entendimento da fisiopatologia exercida alterada nos pacientes com ICFEP. O ecocardiograma com Doppler a cores, espectral e tissular (Eco) é uma ferramenta que auxilia decisivamente e de forma objetiva na avaliação da função diastólica, na função de enchimento da câmara ventricular esquerda (VE), classificando os graus de disfunção diastólica ou excluindo a ICFEP. <sup>6</sup> O Doppler espectral e o tissular são importantes componentes da avaliação da disfunção diastólica, analisando com acurácia o fluxo transmitral e o fluxo pulmonar, bem como as velocidades miocárdicas, gerando importantes informações do enchimento, relaxamento, e gradientes átrio-ventriculares.

A redução da capacidade funcional, bem como o entendimento dos mecanismos de intolerância ao exercício nos diferentes estágios da IC, requer uma maior precisão fugindo da subjetividade inerente ao diagnóstico diferencial da dispnéia e da fadiga. <sup>7</sup> O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) permite a avaliação simultânea do sistema cardiovascular e respiratória, sendo uma técnica considerada referencial e utilizada tanto para prescrição mais fidedigna do exercício quanto para classificação de pacientes com IC terminal. O TCPE nos possibilita o entendimento da fisiologia do esforço relacionando as características hemodinâmicas com as ventilatórias <sup>8</sup>, bem como a avaliação pelo Eco possibilita o conhecimento do enchimento, relaxamento e, enfim, dos determinantes da disfunção diastólica do VE. <sup>6</sup>

Muitos estudos estão sendo conduzidos visando um melhor entendimento da intolerância de exercício em pacientes com ICFEP utilizando mensuração invasiva de parâmetros hemodinâmicos. Maeder et al <sup>9</sup> observou as respostas hemodinâmicas aos esforços físicos quando comparados a

controles através de investigação invasiva. Neste estudo observou-se aumento da pressão capilar pulmonar no pico do exercício dos pacientes com ICFEP quando comparados aos controles. Kitzmann et al <sup>10</sup> em elegante estudo objetivou o entendimento dos mecanismos de intolerância do exercício em pacientes com ICFEP quando comparados aos controles. Os autores observaram uma redução de grau grave em variáveis de capacidade funcional no grupo com ICFEP quando comparado a grupo controle, além de redução do índice cardíaco de pico e do volume sistólico. A associação entre as variáveis de capacidade funcional e enchimento ventricular, bem como a utilização de diversos parâmetros de disfunção diastólica, para elucidar a intolerância ao exercício nos parece uma importante lacuna nos estudos relacionados ao conhecimento da limitação ao esforço físico.

Portanto, o presente estudo tem como objetivo comparar o comportamento das variáveis ergoespirométricas às variáveis derivadas do exame ecodopplercardiográfico em pacientes com ICFEP e em grupo de indivíduos controles aparentemente saudáveis. Nós testamos a hipótese que parâmetros de disfunção diastólica podem explicar, em parte, a intolerância ao exercício em pacientes com ICFEP.

## **MÉTODOS**

---

### **Desenho**

Estudo caso-controle realizado no período de julho de 2009 a julho de 2011 no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS).

### **Aspectos éticos**

O estudo foi analisado e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo sido liberado para execução sob número 08/105.

### **População**

O grupo “caso” foi selecionado por duas equipes, quais sejam coordenadas por cardiologistas respectivamente responsáveis pelo ambulatório de insuficiência cardíaca do Hospital São Lucas da

PUCRS (em Porto Alegre) e do Hospital Universitário – Hospital Mãe de Deus/Universidade Luterana do Brasil (em Canoas/RS) uma população total constituída de 33 indivíduos, dos quais 28 pacientes com ICFEP que preenchem critérios de Framingham para IC. Já o grupo “controle” foi selecionado a partir de indivíduos que freqüentam academias de educação física (“Fitness Studio”), sendo constituído de indivíduos absolutamente saudáveis e com uma média de idade aproximadamente semelhante à do grupo “caso”.

### **Crítérios de inclusão**

Foram critérios de inclusão neste estudo que todos os pacientes tivessem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca (IC) (New York Heart Association classe II ou III), com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $> 50\%$ , e preenchessem os critérios de Vasan e Levy <sup>12</sup> para IC “diastólica” provável, além de obedecerem aos critérios de Paulus/ESC <sup>13</sup>, o que, segundo tal consenso, inclui uma relação E/E’ entre 8 -15 mmHg, VAE-i  $> 22$  ml/m<sup>2</sup> e um volume diastólico final do VE  $< 97$  ml/m<sup>2</sup>. Após estes passos todos leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### **Crítérios de exclusão**

Foram critérios de exclusão neste estudo os pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus com glicemia não controlada segundo critérios da American Diabetes Association <sup>11</sup>, com doença arterial coronária não-controlada, como aquela caracterizada por síndrome coronariana aguda nos últimos três meses, insuficiência valvular de grau  $\geq 2$ , uso de marcapasso artificial, fibrilação atrial, insuficiência renal em vigência de tratamento com qualquer método dialítico, hipertensão arterial não-controlada, limitações osteo-musculares graves, doença vascular periférica ou doença vascular encefálica que impedisse a realização do TCPE e alterações do estado mental.

### **Logística**

Os dados demográficos e clínicos, incluindo idade, sexo, história de tabagismo, comorbidades e tempo da doença, foram obtidos a partir de rigorosa análise dos prontuários, além de entrevista com o paciente e com o médico responsável, quando necessário. Evento cardiovascular prévio foi definido como história progressa de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico ou hemorrágico e cirurgias ou intervenções por cateterismo.

Antes da realização de cada Eco, efetuaram-se a aferição da pressão arterial e a obtenção de medidas e razões antropométricas (peso, altura, área de superfície corpórea (ASC), índice de massa corpórea), mensuradas conforme técnicas padronizadas e utilizando-se materiais adequados. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pela divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m), considerando-se desnutrição quando  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ . A ASC foi obtida pela fórmula de Dubois e Dubois<sup>14</sup> e calculada automaticamente pelos equipamentos de Eco.

Todas as dosagens bioquímicas foram realizadas em laboratórios situados nas instituições de onde foram recrutados os indivíduos desta amostra, e esses dados foram coletados a partir da análise dos prontuários deles ou com seus médicos assistentes.

### **Teste cardiopulmonar do exercício**

O TCPE foi realizado em todos os indivíduos com os equipamentos disponíveis na Unidade de Métodos Não-invasivos do Serviço de Cardiologia do HCPA. Os indivíduos realizaram inicialmente uma espirometria estandardizada e após foram submetidos a um teste de exercício com cargas crescentes com análise dos gases expirados simultaneamente à disponibilização da frequência cardíaca, pressão arterial e monitorização da saturação por oximetria digital usando um protocolo de Bruce como previamente descrito.<sup>15</sup>

O TCPE foi feito em esteira rolante Imbramed (TK10200 Porto Alegre, Brasil), por um mesmo médico pesquisador treinado e supervisionado por um profissional habilitado pelo Departamento de Ergometria e Reabilitação (DERC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). E que executou todos os exames em datas não inferiores a 3 dias da realização do Eco, sendo o eletrocardiograma (ECG) de doze derivações continuamente monitorizado pelo sistema Elite (Micromed-Biotecnologia, Brasília, Brasil). O protocolo utilizado foi o de Bruce de cargas progressivas individualizado. Os gases expirados foram analisados com o sistema comercial Teem 100 – VO2000 (Aero Sport, Ann Arbor, USA). Os testes tiveram a duração de oito minutos no mínimo e 12 minutos no máximo, sendo coletadas respiração por respiração as seguintes variáveis: consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>), produção do dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), ventilação minuto (VE), equivalentes ventilatórios de oxigênio (VE/VO<sub>2</sub>), dióxido de carbono (VE/VCO<sub>2</sub>), limiares

anaeróbios (LA) e equivalentes ventilatórios de dióxido de carbono/inclinação (VE/VCO<sub>2</sub>SLOPE) bem como o pulso de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>/FC).

Foram utilizados como critérios de interrupção do teste: a pressão arterial sistólica > 250 mmHg e/ou a mínima < 120mmHg, depressão do segmento ST > 0,5 mm, inversão de onda T e surgimento de onda Q, queda da pressão sistólica > 20 mmHg, taquicardia supraventricular ou ventricular sustentada, dor torácica significativa, bem como: pré-síncope, síncope, dispnéia intolerável, palidez e sudorese associadas à desorientação e perda da coordenação.

### **Ecocardiograma transtorácico com o Doppler tissular**

Os exames foram realizados na unidade de Métodos Não-invasivos do Serviço de Cardiologia do HCPA. Todos os exames foram realizados pelo mesmo médico com experiência e habilitação do Departamento de Ecocardiografia e Imagens (DEPECO) da SBC. As imagens foram arquivadas no disco rígido do aparelho. Eco foi realizado com ecocardiógrafos que fazem parte do acervo deste setor: GE Healthcare, General Electric Company, modelos Vivid 7 e Vivid 3 (USA) e Philips modelo EnVisor HD Ultrasound System (USA) com transdutores de 3 a 7 MHz e com recursos para obtenção das modalidades de Eco modo M, bidimensional e Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tissular).

Os exames foram realizados no período de descanso, com os pacientes em repouso e na posição de decúbito lateral esquerdo. As medidas ecocardiográficas seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>16</sup> e, para cada variável, pelo menos três ciclos foram analisados. Todos os exames incluíram as imagens do eixo longo e do eixo curto parasternal e apicais, 2, 3, 4 e 5-câmaras. A avaliação da estrutura e da função cardíaca foi obtida a partir do modo M, guiado pela imagem bidimensional, sendo obtidas as seguintes variáveis: espessura diastólica final do septo (EDS), espessura diastólica final da parede posterior (EDP), diâmetro e volume diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro e volume sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE) e diâmetro sistólico final anteroposterior e volume do átrio esquerdo (DAPAE). Os volumes do AE e do VE foram indexados posteriormente pela área da superfície corporal (VAEi) e o volume do AE foi também indexado por esta e dividido pelo velocidade A' (VAEi/A').

Hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) foi diagnosticada quando o índice de massa do VE (IMVE) foi > 122 g/m<sup>2</sup>♀/99 g/m<sup>2</sup>♂ para mulheres. Definiu-se dilatação do átrio esquerdo (AE) na

presença de diâmetro ântero-posterior do AE > 4,0 cm para homens e > 3,8cm para mulheres, enquanto dilatação do VE definiu-se quando o diâmetro diastólico VE foi > 5,6 cm.

Definiu-se como necessário para o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) o valor do VAEi > 40ml/m<sup>2</sup> (para o AE) e um VDF < 97ml/m<sup>2</sup> (para o VE) como os limites e, nos casos de dúvida, nos pacientes que tinham acesso à dosagem do peptídeo atrial natriurético obtiveram-se dosagens de tais biomarcadores com um NT-proBNP>220pg/mL e/ou um BNP>200pg/mL, segundo orientação da European Society of Cardiology (ESC).<sup>17</sup>

O fluxo mitral foi avaliado em projeção apical de quatro câmaras pelo Doppler pulsátil. A amostra foi posicionada entre as extremidades distais dos folhetos da válvula mitral e, então, foram obtidas as seguintes variáveis: velocidades diastólicas precoces (E) e tardia (A) transmitral, relação E/A e intervalo de tempo de desaceleração da onda E (TDE). O Doppler tissular foi realizado no corte apical de quatro câmaras para obtenção das velocidades do anel mitral. A amostra foi colocada na junção da parede lateral do VE com o anel mitral e na junção do septo interventricular posterior com o anel mitral<sup>16</sup>, sendo, então, determinadas as velocidades diastólicas precoces (E') e tardias (A') do anel mitral, além das relações (E'/A') e (E/E'). Ainda, segundo sugestão da ESC, foi considerado como de valor para a confirmação diagnóstica de ICFEP um achado de Eco com um E/A < 0,5 e TD > 280ms e, principalmente, um valor de E/E' superior a 8 e para confirmação diagnóstica um valor > 15. Disfunção sistólica foi razão para exclusão e foi admitida quando a FE pelo método de Simpson foi < que 50%<sup>18</sup>.

A variabilidade inter e intra-observador já publicada na literatura para o diagnóstico de IC, levando-se em consideração os achados do Eco, são reportados entre 0,81 e 0,96 e a variabilidade intra-observador varia entre 0,83 e 0,98. Os autores salientam que a aparente elevada variabilidade não inclui o estudo das variáveis aqui abordadas, mas que é alta para a análise de dados da velocidade de propagação do fluxo mitral ao Doppler a cores (Vp), que não foi utilizada neste estudo.<sup>19</sup>

### **Análise estatística**

Os dados numéricos obtidos foram expressos sob a forma de média ± desvio padrão, e utilizou-se o teste T de Student para comparação entre os grupos. O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para avaliar a presença de associação entre as variáveis do Eco e do TCPE. Os dados foram armazenados em planilhas do Excel 2007 e analisados no pacote estatístico SPSS. Um valor de p bicaudal inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

---

A Tabela 1 descreve as características clínicas dos pacientes com ICFEP e dos indivíduos controles. Os controles tinham idade discretamente inferior, além de marcadores de gordura central significativamente menores que os pacientes.

A Tabela 2 descreve as variáveis ecocardiográficas estudadas nos pacientes com ICFEP e nos controles. Os pacientes com ICFEP apresentaram volume de átrio esquerdo indexado e relação E/E' maiores que os controles (Figura 1A e 1B), embora as dimensões ventriculares fossem semelhantes. Pacientes também tinham aumento da massa ventricular quando comparados aos controles.

As variáveis do TCPE do grupo ICFEP quando comparado com as dos controles saudáveis apresentou uma redução significativa do VO<sub>2</sub> ( $17,0 \pm 4,4$  ml.kg.min vs.  $28,8 \pm 6,4$ ml.kg.min,  $P < 0,01$ ), VO<sub>2</sub>Fc ( $11,0 \pm 3,0$  ml/bpm vs.  $13,2 \pm 4,5$  ml/bpm,  $P < 0,05$ ), FCR1minuto ( $14,2 \pm 3,2$  bpm vs.  $26,3 \pm 10$ ,  $P < 0,01$ ). A variável VE/VCO<sub>2</sub> demonstrou estar aumentada ( $33,5 \pm 5,2$ ml/min vs.  $30,4 \pm 3,1$ ,  $P < 0,05$ ) bem como a variável VE/VCO<sub>2</sub> inclinação ( $35,9 \pm 5,0$ ml/min vs.  $30,6 \pm 4,5$ ,  $P < 0,05$ ) e a PETCO<sub>2</sub> ( $34,3 \pm 3,3$  mmHg vs.  $34,4 \pm 4,0$ ,  $P = NS$ ), conforme demonstrado na Tabela 3 e na Figura 2.

Em nossos resultados quando observamos as medidas de associação entre variáveis do Eco com as do TCPE, destaca-se uma associação positiva entre VE/VCO<sub>2</sub> inclinação e a variável razão E/E' ( $r = 0,44$ ,  $P < 0,001$ ; Figura 3A) e uma relação negativa entre o volume indexado do átrio esquerdo em relação à variável VO<sub>2</sub> ( $r = -0,40$   $P < 0,003$ ; Figura 3B) e entre a variável razão E/E' e o VO<sub>2</sub> ( $r = -0,48$   $P < 0,001$ ; Figura 3C).

## DISCUSSÃO

---

Diversas investigações que procuram comparar a capacidade funcional com padrões de enchimento ventricular em pacientes com ICFEP relacionando-as a indivíduos saudáveis alocados para um grupo controle convergiam seu referencial teórico na busca do entendimento da intolerância ao exercício<sup>20, 21</sup>, baseado nas importantes diferenças encontradas entre as variáveis bem como suas

associações <sup>22,23</sup>. No presente estudo, a população apresentou importantes diferenças e algumas associações nas variáveis do TCPE e nos parâmetros de enchimento do VE segundo avaliação pelo Eco, o que requer considerações sobre os diversos mecanismos de intolerância ao exercício em pacientes com ICFEP. A avaliação da capacidade funcional na ICFEP é feita subjetivamente na maioria dos casos através da classificação da NYHA ou através de medidas indiretas como o teste de caminhada de seis minutos, todos os métodos potencialmente úteis, porém com reprodutibilidade e confiabilidade bem inferiores aos do TCPE, já que o último avalia diretamente o consumo de O<sub>2</sub>.

Algumas importantes características da intolerância ao exercício nos pacientes da presente série, como os valores de consumo máximo de O<sub>2</sub> reduzido no grupo caso em relação ao grupo controle, parecem ter uma relação direta com a incapacidade de elevação do volume sistólico pelo mecanismo de Frank-Starling, onde quanto maior for a capacidade de distensibilidade da câmara cardíaca maior é sua capacidade de ejeção, maior sendo o potencial de incremento do débito cardíaco. A inabilidade de utilização adequada do mecanismo de Frank Starling <sup>24</sup> pode ser um fator determinante do menor volume sistólico e tempo de diástole, bem como a incapacidade de elevação da frequência cardíaca gerando importante redução no débito cardíaco.

A resposta da frequência cardíaca de recuperação nos nossos achados é um achado interessante, por demonstrar tanto a incapacidade quanto a redução em direção aos valores de repouso após o primeiro minuto de recuperação do teste máximo. Alguns estudos fazem importante relação a pontos de corte de redução de batimento cardíacos no primeiro minuto após exercício com maiores graus de comprometimento no enchimento do VE pela relação E/E', onde quanto menos batimentos são reduzidos após o primeiro minuto de exercício máximo maiores os valores da relação E/E' <sup>25</sup>.

A relação entre a ventilação e a diferença artério-venosa de O<sub>2</sub> é passível de ser investigada quando observamos os achados em relação ao comportamento das variáveis ventilatórias em relação ao enchimento do VE. A variável VE/VCO<sub>2</sub>-Slope e a VE/VCO<sub>2</sub> representam adequadamente a ineficiência ventilatória dos pacientes em comparação ao grupo controle. Neste cenário, o VE por trabalhar com pressões de enchimento mais elevadas (relação E/E' aumentada e > 8,0) estimula receptores J dos pulmões causando hiperventilação reflexa, elevação deste parâmetro e a conseqüente hipóxia arterial, assim contribuindo para menores níveis do débito cardíaco e reduzida diferença artério-venosa de O<sub>2</sub>.

O volume do átrio esquerdo indexado pela área da superfície corporal nos pacientes com ICFEP parece ser uma importante variável que deve ser valorizada, uma vez que em muitos estudos esta variável se mostrou fator de predição independente da capacidade de exercício <sup>26</sup>. Nossos resultados colaboram em demonstrar importantes diferenças entre os grupos ICFEP e controles, bem como associações moderadas entre o volume do átrio esquerdo indexado e consumo máximo de O<sub>2</sub>. A cronicidade da patologia gera importantes alterações na pressão e tamanho do átrio esquerdo, redução do gradiente átrio-ventricular, menor ejeção do VE e conseqüente incapacidade de elevação do débito cardíaco.

O presente estudo também obteve correlações moderadas entre as variáveis do TCPE e Eco. Um dos principais achados foi a associação entre a relação E/E' e o VO<sub>2</sub>. Esta associação vai de encontro ao estudo de Skaluba *et al* <sup>27</sup> que evidenciaram que as variáveis que refletem o grau de disfunção diastólica podem ser fatores de predição de capacidade de exercício em pacientes com ICFEP. O volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal associado ao VO<sub>2</sub> também nos parece ser importante determinante de quanto maior a gravidade da doença e remodelamento atrial pior será a resposta da capacidade de consumir O<sub>2</sub>.

No conhecimento da fisiopatologia da ICFEP e sua contribuição para o entendimento da redução da capacidade funcional, a associação que mais nos chamou a atenção foi da relação E/E' e do VE/VCO<sub>2</sub> *slope*. Estas duas variáveis têm grande valorização na literatura atual no que se refere ao conhecimento do enchimento do VE e de limitações ventilatórias em pacientes com ICFEP. As elevadas pressões de enchimento parecem ter importante relação com a ventilação como demonstra Tumminello *et al* <sup>28</sup>. Estes autores sugerem que os equivalentes ventilatórios aumentados na ICFEP são oriundos de quatro centros integrados: o pulmonar, representado pelas limitações de redução alvéolo capilar; o hemodinâmico, representado pela redução do débito cardíaco e FC; o metabólico, representado pela predominância das fibras de contração rápida; e o controle respiratório, representado pelos reguladores periféricos e centrais (ergoreflexo e quimiorreceptores). Neste contexto, a atividade dos reguladores periféricos e centrais tem importante correlação com o VE/VCO<sub>2</sub> *slope*, e as alterações da perfusão pulmonar geram aumentos da pressão capilar pulmonar já identificadas em estudos clínicos pelos valores da relação E/E' maiores que 15.

*O tempo total de exercício* foi outro importante variável onde os pacientes com a ICFEP demonstraram redução da capacidade funcional. Diversas investigações convergem para questões metabólicas relacionadas às enzimas aeróbias de ressíntese de ATP e questões músculo-esqueléticas, como limitantes a capacidade de elevação do débito cardíaco. Wassermann *et al* <sup>29</sup>, em clássica

revisão dos fatores metabólicos relacionados a intolerância ao exercício em pacientes com IC, sugere a ocorrência de alterações mitocondriais na atividade da Citocromo C-oxidase, creatinoquinase e outras enzimas oxidativas, bem como o remodelamento das fibras de contração rápida em detrimento das fibras de contração lenta. Estas alterações fisiológicas nos pacientes com ICFEP acarretam o início precoce do metabolismo anaeróbio ao exercício, aumento da acidose metabólica, estimulação de centros de controle respiratório, elevando a ventilação minuto e fadiga precoce em baixas cargas de exercício.

### **Limitações do presente estudo**

O presente estudo apresenta limitações devido aos seguintes fatores: (1) amostra pequena de pacientes limitando o poder estatístico do estudo e (2) gravidade de sintomas leve a moderada dos pacientes com ICFEP, limitando a melhor análise dos padrões de enchimento e sua melhor associação com capacidade funcional.

### **Conclusões**

No presente estudo observamos diferenças significativas entre as variáveis do Eco e do TCPE entre o grupo de pacientes com ICFEP e o grupo controle. Estas diferenças auxiliam no entendimento dos determinantes da intolerância aos esforços físicos. O aumento da relação E/E' e do volume do átrio esquerdo indexado parece demonstrar um enchimento inadequado do VE, redução do mecanismo de Frank Starling, alterações no gradiente átrio-ventricular e conseqüente incapacidade de elevação do débito cardíaco, causando maior dispnéia a esforços físicos. Adicionalmente ao nosso objetivo primário, as medidas de associação moderadas permitem inferências mecanísticas sobre a intolerância ao exercício em pacientes com ICFEP. Todos estes fatores e mecanismos, se melhor elucidados, poderão ajudar no estabelecimento de prescrições de exercício mais adequadas para pacientes com ICFEP em programas de reabilitação cardíaca.

## REFERÊNCIAS

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR cols. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol 2009; 93:1-71.
2. Danielle H, Redfield M, Weston MS, Yariv GV Death in heart failure: a community perspective. Circ Heart Fail 2008 Jul; 1(2):89-90.
3. Zile RM, Baicu FC, Gaasch HW. Diastolic heart failure-Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of relation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med 2004; 350:1953-9.
4. Goldsmith SR, Dick C. Differentiating Systolic from diastolic Heart Failure: Pathophysiologic and therapeutic consideration. American Journal Medicine 1993; 95:645-55.
5. Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, McKenna WJ. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. Heart 2002; 87:247-251.
6. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. Cardiovascular Ultrasound 2005; 3-9.
7. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. JAMA 2000; 283:3095-3101.
8. Braga AM, Rondon MU, Negrão CE, Wajngarten M. Valor preditivo de variáveis ventilatórias e metabólicas para óbitos em pacientes com insuficiência cardíaca. Arq Bras Card 2006; 86:1-8

9. Maeder MT, Thompson BR, La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Journal of American College Cardiology* 2010; 56:855-63.
10. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise Intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling Mechanism. *Journal of American College Cardiology* 1991; 17:1065-72.
11. Position Stands. *Diabetes care* 2011; 34: 1-51
12. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000; 101: 2118-21.
13. Paulus WJ, Tschöpe D, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2539-50.
14. Burton RF. Estimating body surface area from mass and height: theory and the formula of Du Bois and Du Bois. *Ann Hum Biol*. 2008; 35(2): 170-84.
15. Negrão CE. *Cardiologia do Exercício*. São Paulo: Editora Manole 2005.
16. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(2):107-133.
17. Paulus WJ, Tschöpe D, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2539-50.
18. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007; 116(6):637-647.

19. Frauke W.G. Wenzelburger, Yu Ting Tan, Ferrah J. Choudhary, Eveline S.P. Lee, Francisco Levy, and John E. Sanderson. Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* (2011) 13, 953–960.
20. Phan T, Abozguia K, Shivu GN, Mahadevan G, Ahmed I, Williams L, Williams J, Patel K, Steendijk P, Ashrafian H, Henning A, Frenneaux M. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:402–9.
21. Kitzman DW. Exercise intolerance. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2005; 367-79.
22. Eroğlu S, Sade LE, Aydinalp A, Yildirim A, Bozbaş H, Ulubay G, Muderrisoğlu H. Association between cardiac function of parameters tissue Doppler imaging in patients with ejection fraction. *Acta cardiol* 2011; 66:181-7.
23. Myers J, Guazzi M, Chase P, Ross A. Maximal Dyspnea on Exertion During Cardiopulmonary Exercise Testing Is Related to Poor Prognosis and Echocardiography With Tissue Doppler Imaging in Heart Failure Congest Heart Fail. 2009; 15:277–83.
24. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise Intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling Mechanism. *Journal of American College Cardiology* 1991; 17:1065-72.
25. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Pinkstaff S , Ross A. Heart rate recovery and tissue Doppler echocardiography in heart failure . *Clin Cardiol* 2010; 33:61–64.
26. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Nightingale P, Heatlie G , Leyva F,Sanderson JE. Reduced left atrial fuction on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart* 2010 96:1017-23.
27. Skaluba JS, Litwin SE.Mechanisms of exercise intolerance – Insights from tissue Doppler imaging. *Circulation* 2004; 109:972-7.

28. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P. Exercise ventilation inefficiency in heart failure pathophysiological and clinical significance. *European Heart Failure journal* 2007; 28:673-8.
29. Wasserman K .Reduced aerobic enzyme activity in skeletal muscles of patients with heart failure primary defect or a result of limited cardiac output? *Circulation* 1991, 84:1868-70.

## LEGENDA DAS FIGURAS

---

**Figura 1.** Valores de relação E/E' (1A) e do volume do átrio esquerdo indexado para superfície corporal (1B) comparando pacientes com ICFEP e controles. Linha central indica média, “Box” representa intervalo interquartil e linhas representam desvio padrão.

**Figura 2.** Valores de consumo máximo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>)(2A) e do VE/VCO<sub>2</sub> slope (2B) comparando pacientes com ICFEP e controles. Linha central indica média, “Box” representa intervalo interquartil e linhas representam desvio padrão.

**Figura 3.** Gráfico de associação entre relação E/E' e VE/VCO<sub>2</sub> slope ( $r = 0,44$ ,  $P < 0,001$ ; Figura 3A), entre o volume de átrio esquerdo indexado pela superfície corporal e o consumo máximo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) ( $r = - 0,40$ ,  $P < 0,003$ ; Figura 3B) e entre a relação E/E' e o VO<sub>2</sub> ( $r = -0,48$ ,  $P < 0,001$ ; Figura 3C).

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES COM ICFEP E CONTROLES SAUDÁVEIS

CARACTERÍSTICAS	ICFEP (N=28)	CONTROLES (N=24)	VALOR P
IDADE (ANOS)	60 ± 2	57 ± 3	P = 0,05
SEXO (FEMININO/MASCULINO)	20/8	13/11	P = 0,05
IMC (KG/M2)	31 ± 5	25,8 ± 4	P = 0,14
CIRCUNFERÊNCIA CINTURA (CM)	96,6 ± 2,1	87,6 ± 1,4	P = 0,01
RELAÇÃO - CINTURA- QUADRIL	0,92 ± 2,0	0,87 ± 2,3	P = 0,01
RELAÇÃO CINTURA - ALTURA	0,60 ± 1,6	0,50 ± 1,4	P = 0,93
HIPERTENSOS (%)	24 (90%)	-----	
DIABÉTICOS	11 (40%)	-----	
TABAGISTAS	6 (20%)	-----	
MEDICAÇÕES			
BETABLOQUEADORES	25 (89%)	-----	
INIBIDORES DA ECA	25 (90 %)	-----	
DIURÉTICOS	25 (89%)	-----	
BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO	15 (53,5%)	-----	
ANTICOAGULANTE	1 (3,5%)	-----	
ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO	7 (25%)	-----	
ANTE- DIABETOGÊNICO ORAL	10 (36%)	-----	

ECA – Enzima conversora de angiotensina, IMC – Índice de massa corpórea, ICFEP – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Valor P – Significância estatística.

TABELA 2- VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS NA ICFEP E CONTROLES SAUDÁVEIS.

VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS	ICFEP (N=28)	CONTROLES (N=24)	VALOR P
AE (cm)	3,8 ± 5	3,1 ± 0,5	P=0,28
VAEI (ML/M <sup>2</sup> )	32,6 ± 12	18,8 ± 6,8	P=0,04
VAEI/A'	2,7 ± 1,1	1,9 ± 0,68	P=0,02
DSVE (mm)	29 ± 0,4	28 ± 0,3	P=0,39
DDVE (mm)	46 ± 0,6	47 ± 0,4	P=0,61
FEVE (%)	65 ± 0,8	69 ± 0,4	P=0,03
ONDA A (cm/s)	83 ± 0,2	72 ± 0,1	P=0,97
ONDA E (cm/s)	81 ± 0,3	71 ± 0,1	P=0,58
E/A	0,97 ± 2	0,98 ± 0,29	P=0,53
VELOCIDADE E'(cm/s)	6,6 ± 1,4	9,1±4,6	P=0,34
VELOCIDADE A'(cm/s)	3,9 ± 1,1	2,4 ± 1,3	P=0,61
E/E'	12,3 ± 3,6	7,8 ± 2,1	P=0,001
IMVE (g/m <sup>2</sup> )	108,3±39	93,4±34	P=0,001
MVE/Alt <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	40 ± 19,2	21,5 ± 15,7	P=0,001

AE - Átrio esquerdo, VAEI - Volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal, VAEI/A' - Volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal dividido pela onda de deslocamento miocárdico tardio, DSVE - Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, DDVE - Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ONDA A - Onda de fluxo de enchimento tardio do ventrículo esquerdo. Onda E - Onda de fluxo de enchimento precoce do ventrículo esquerdo, E/A - Razão entre as velocidade E e A, VELOCIDADE E' - Onda de deslocamento miocárdico diastólico precoce, VELOCIDADE A' - Onda de deslocamento miocárdico diastólico tardio, E/E' - Razão entre as ondas E e E'. ICFEP - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. IMVE- Índice de massa do ventriculo esquerdo indexado pela superfície corporal. MVE/alt<sup>2.7</sup> - Massa Ventriculo esquerdo dividido pela altura em gramas por metro.

TABELA 3 – VARIÁVEIS DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO ICFEP E CONTROLES SAUDÁVEIS.

VARIÁVEIS	ICFEP (N=28)	CONTROLES (N=24)	VALOR P
TEMPO DE EXERCÍCIO (MIN)	7,1 ± 2,1	12,1 ± 1,4	P = 0,01
FC (BPM) PICO EXERCÍCIO	102 ± 22	112 ± 20	P = 0,05
PERMUTA RESPIRATÓRIA (R)	1,0 ± 0,5	1,1 ± 0,7	P = 0,01
VO <sub>2</sub> FC	11,0 ± 3,0	13,2 ± 4,5	P = 0,04
VE/VCO <sub>2</sub>	33,5 ± 5,2	30,4 ± 3,1	P = 0,01
VE/VCO <sub>2</sub> - INCLINAÇÃO	35,9 ± 5,0	30,6 ± 4,5	P = 0,05
VO <sub>2</sub> (ML/KG/MIN)	17,0 ± 4,4	28,8 ± 6,4	P = 0,04
PETCO <sub>2</sub> (MMHG)	34,3 ± 3,3	34,4 ± 4,0	P/NS
FCR1 (BPM)	14,2 ± 3,2	26,3 ± 10	P = 0,01

VE/VCO<sub>2</sub> Inclinação - Dióxido de carbono inclinação, VE/VCO<sub>2</sub> - Equivalente ventilatório de dióxido de carbono, VO<sub>2</sub> - Consumo máximo de Oxigênio, VO<sub>2</sub>FC - Consumo de oxigênio por batimento cardíaco, PETCO<sub>2</sub> - Pressão tidal de CO<sub>2</sub>, FRCR1 - frequência cardíaca de recuperação após primeiro minuto de exercício máximo. FC - Frequência Cardíaca. R - permuta respiratória entre oxigênio e CO<sub>2</sub>, ICFEP - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Figura 1A

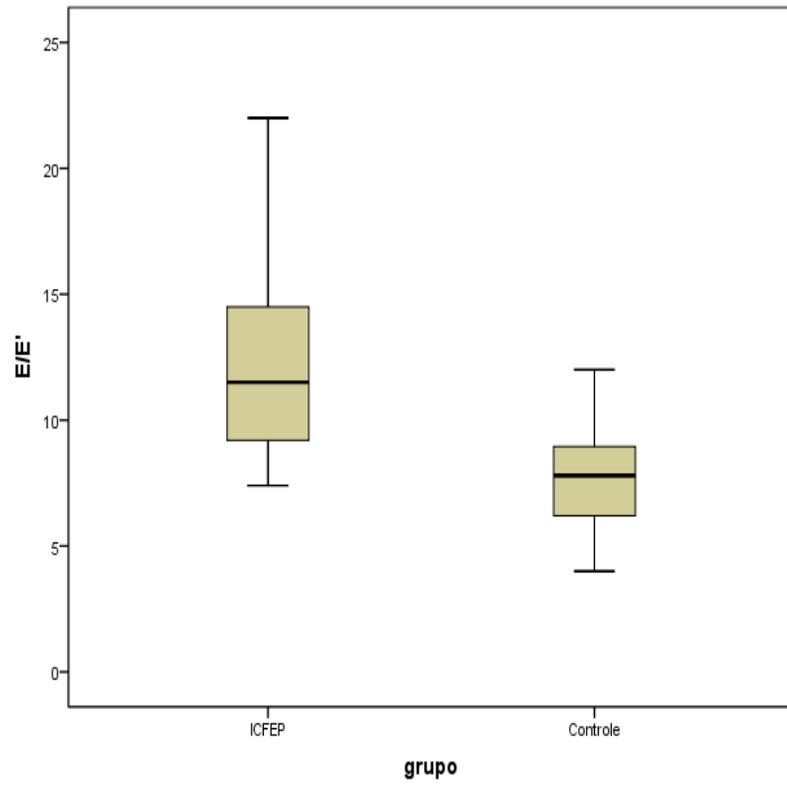


Figura 1B

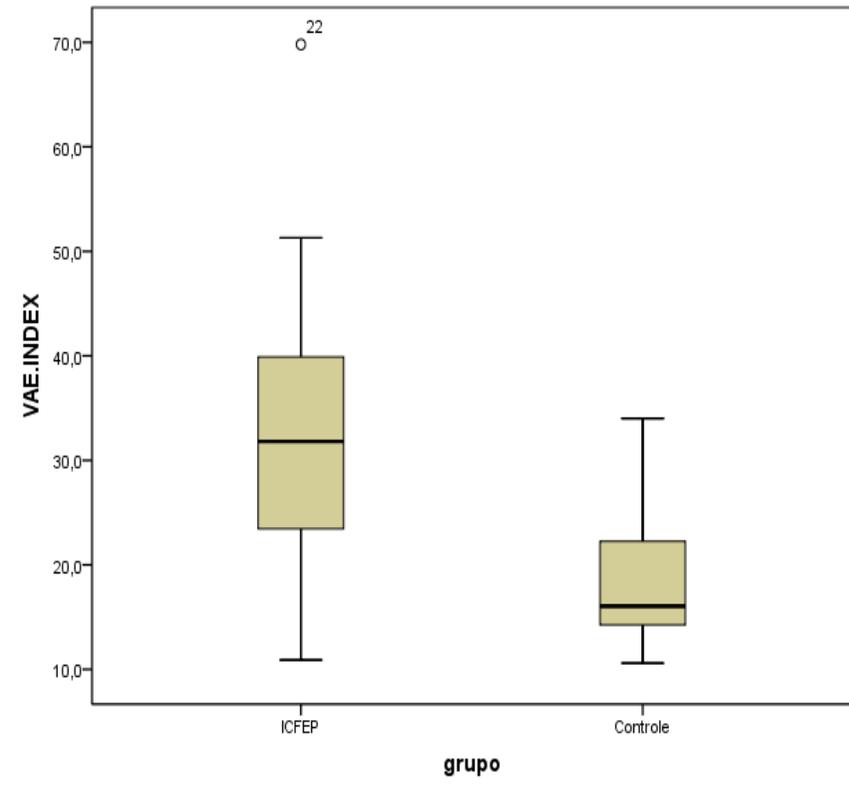


Figura 2A

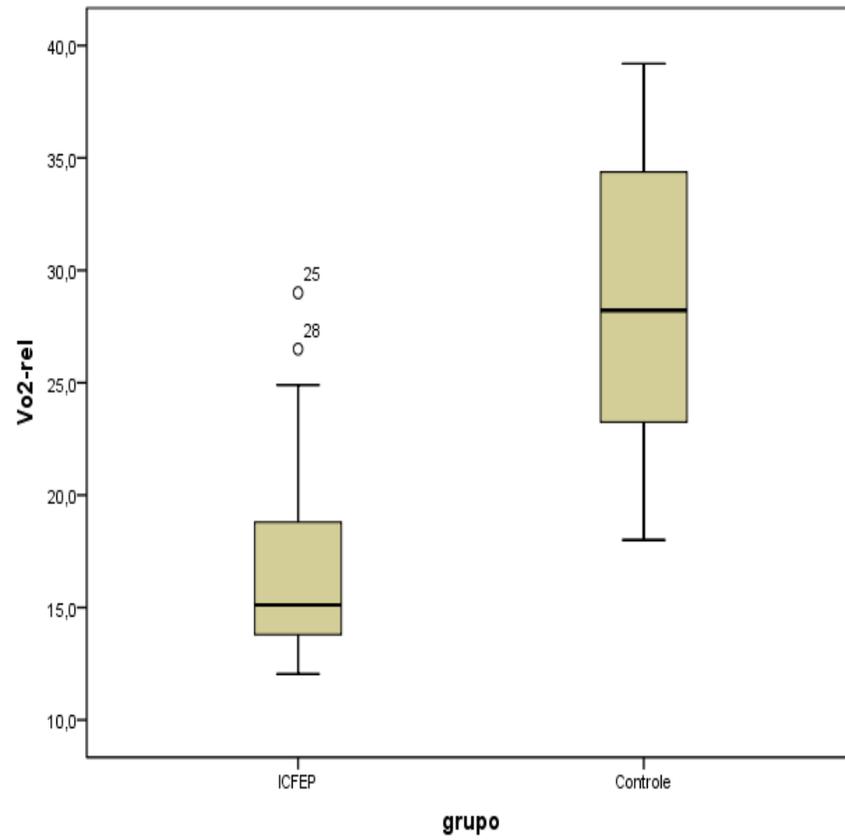
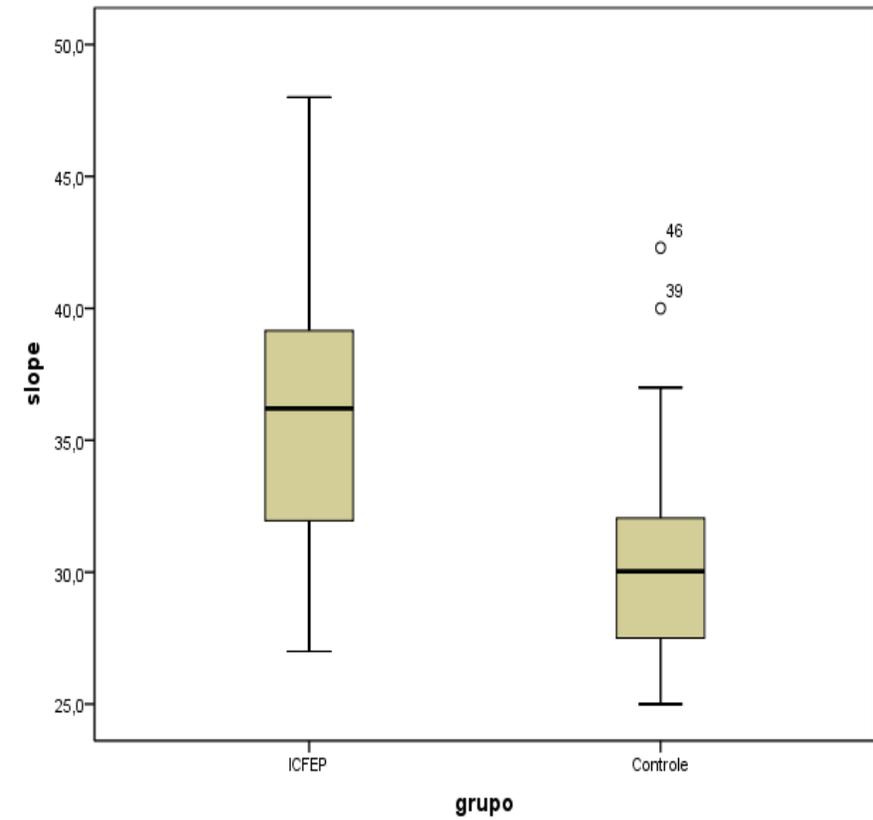
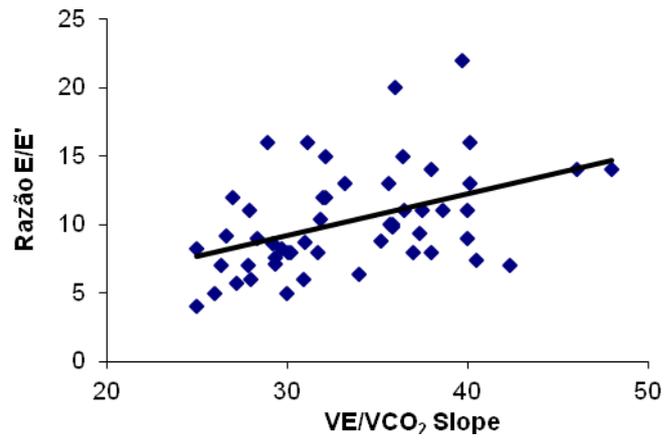


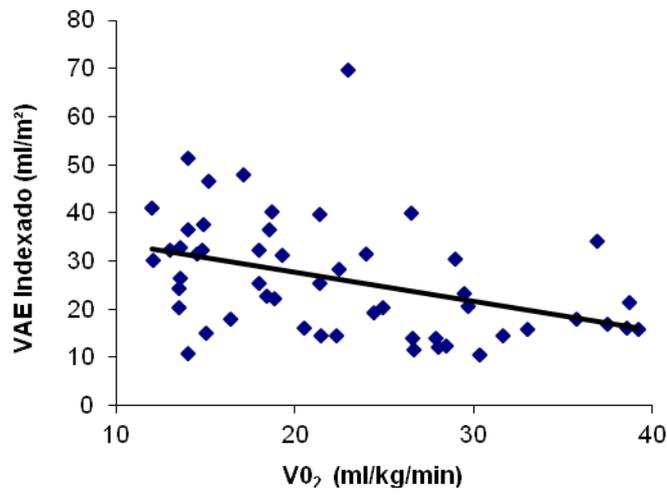
Figura 2B



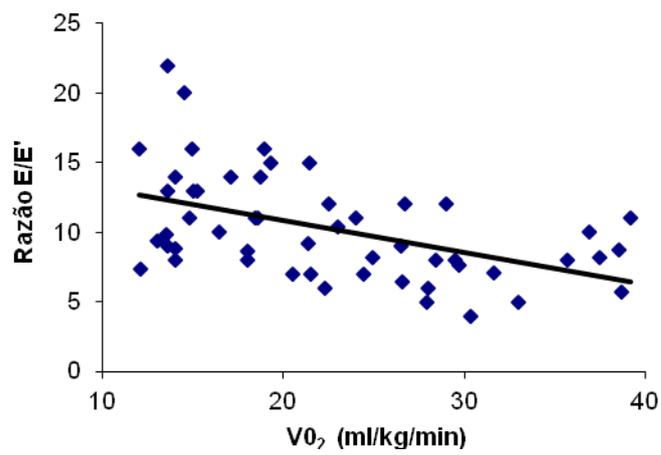
3A



3B



3C



## ANEXO 1

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

## DETERMINANTES DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA COMPARADOS AO CONTROLES NORMAIS: ANÁLISE DAS VARIÁVEIS ERGOESPIROMETRICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS

**INFORMAÇÃO SOBRE O PROJETO:** Convidamos o (a) senhor (a), a participar desta pesquisa que tem por objetivo observar através de dois exames possíveis melhoras em suas artérias e conseqüentemente melhorando a qualidade de vida, controlando fatores de risco a saúde.

**RISCOS E DESCONFORTOS:** O projeto envolve pequeno risco. Os desconfortos se relacionam com o teste de esforço em esteira, onde ocorre o aumento da velocidade e inclinação, caminhando-se até alcançar o resultado máximo avaliado pelo médico cardiologista. Este teste pode apresentar risco de dor no peito, falta de ar, aumento de pressão, mas todos estes riscos serão controlados pela equipe médica que aplicará o teste. Será feito um exame chamado Ecocardiografia, onde o paciente fica deitado e o médico avaliador fará um exame das características do coração usando um aparelho de imagem com ultrassom.

**BENEFÍCIOS:** Haverá benefícios de melhora de sua saúde, ajudando os professores de Educação física e médicos a melhorar os cuidados oferecidos às pessoas com essa doença.

**CONFIDENCIALIDADE:** Os pesquisadores se comprometem a: 1) manter os resultados das avaliações e dos questionários somente entre os pesquisadores; 2) não divulgar seu nome ou informações contidas no seu prontuário e bancos de dados e 3) garantirem a exatidão dos resultados obtidos.

**CONTATO:** O pesquisador responsável é o Dr. Marco Torres que está à disposição para quaisquer dúvidas ou descontentamentos com relação à participação no estudo podem ser resolvidos diretamente com a pesquisador Eduardo Lima Garcia, a qualquer momento, no telefone 51 9841-8989 ou 51 2101- 8289(DR. Marco Torres). O comitê de ética do HCPA também poderá ser chamado pelo fone 51 2101-8304 para qualquer reclamação.

**VOLUNTARIEDADE E POSSIBILIDADE DE ABANDONO:** A participação no estudo é voluntária, não havendo obrigação sua de ingressar no mesmo. Se você preferir não participar do estudo, garantimos que seu atendimento será normal, sem restrições. Além disso, mesmo que aceite agora e depois desista, você poderá abandonar a pesquisa a qualquer momento e pedir que não utilizem os seus dados. Se sair da pesquisa, nada irá lhe acontecer de desfavorável. Esse projeto de pesquisa não irá interferir na qualidade do seu tratamento.

**CUSTOS ADICIONAIS:** A participação no estudo não acarreta custo de qualquer espécie.

**NOVAS INFORMAÇÕES:** Os voluntários terão assegurado o direito ao fornecimento á si próprios das novas informações geradas ao longo do estudo.

## ACEITAÇÃO:

CONCORDO em participar do presente estudo, o que eu faço de livre e espontânea vontade e subscrevo abaixo podendo retirar-me do mesmo sem quaisquer prejuízos de qualquer tipo ao meu tratamento.

NOME:

DATA: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

PESQUISADOR

RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

PESQUISADORES

COLABORADORES: \_\_\_\_\_