



**Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde  
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares**



**Márcio Garcia Menezes**

**Força Muscular Inspiratória, Capacidade Funcional e  
Qualidade de Vida em uma Amostra de Pacientes Pós  
Transplante Cardíaco**

**Dissertação para obtenção de título  
Mestre em Ciências Cardiovasculares  
pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Stein**

**Porto Alegre, Janeiro de 2013**

## **Agradecimentos**

Ao Dr. Ricardo Stein por ter me acolhido e acreditado na minha capacidade se tornando um grande amigo para as horas de sufoco e aprendizado.

Ao Dr. Anderson Donelli pela amizade e apoio em todo o curso do projeto.

A todos os colegas do Grupo de Pesquisa em Cardiologia do exercício pelo grande apoio e aprendizado.

A Dra. Solange Bordignon pelo encorajamento e apoio no início de toda a minha trajetória com Transplante Cardíaco.

Aos Bolsistas Leonardo e Renan pelo incansável apoio.

Ao Instituto de Cardiologia de Porto Alegre por ter aberto as portas e permitido que este projeto fosse realizado.

Ao programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela oportunidade de aprendizado.

Aos meus amigos Eduardo Garcia e Luiz Claudio Danzmann pelo apoio e ajuda em todos os momentos.

A querida Sirlei Ferreira pelas orientações e carinho.

Aos meus pais Milton e Beatriz por tudo que fizeram por mim em toda a minha vida e trajetória.

## Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	V
LISTA DE FIGURAS E TABELA	VI
<b>CAPÍTULO I</b>	
INTRODUÇÃO	07
<b>CAPÍTULO II</b>	
REFERENCIAL TEÓRICO	09
1. Insuficiência Cardíaca e Exercício	03
2. Transplante Cardíaco	11
3. Alterações Relacionadas ao Exercício e Qualidade de Vida	14
3.1. Capacidade funcional	14
3.1.1. Fatores Determinantes da Capacidade Funcional Após Transplante Cardíaco	14
3.1.1. a) Frequência Cardíaca	14
3.1.1. b) Débito Cardíaco	16
3.1.1. c) Função Diastólica	16
3.1.1. d) Histologia e Metabolismo do Músculo Esquelético	17
3.1.1. e) Miopatia Induzida pelos Glicocorticóides	18
3.1.1. f) Disfunção Pulmonar	18
3.1.1. g) Atividade Quimiorreflexa	22
3.1.1. h) Atividade Metabóreflexa Muscular Periférica e Inspiratória	24
3.1.1. i) Disfunção endotelial	26
3.1.2 Capacidade Aeróbica Máxima	27
3.1.2.1 Teste Cardiopulmonar de Exercício Máximo	27
3.1.2.1. a) Consumo de Oxigênio	28
3.1.2.1. b) Limiares Ventilatórios	29
3.1.2.1. c) Marcadores Prognósticos Avaliados durante o Teste Cardiopulmonar na Insuficiência Cardíaca	29
3.1.2.1. d) Pulso de Oxigênio	31
3.1.2.1. e) Ventilação Periódica	31
3.1.2.1. f) Potência Circulatória	31
3.1.2.1. g) Potência Ventilatória ou Poder Ventilatório	31

<b>3.1.2.1. h) Capacidade Funcional Avaliada pelo Teste Cardiopulmonar de Exercício e Transplante Cardíaco</b>	<b>32</b>
<b>3.1.3. Capacidade Aeróbica Submáxima</b>	<b>33</b>
<b>3.2. Qualidade de Vida</b>	<b>35</b>
<b>4. Referências</b>	<b>38</b>
<b>CAPÍTULO III</b>	
<b>Objetivo</b>	<b>46</b>
<b>Objetivo Secundário</b>	<b>46</b>
<b>CAPÍTULO V</b>	
<b>Artigo</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b>	<b>68</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

**NYHA:** New York Heart Association

**TCPE:** Teste Cardiopulmonar de Exercício

**ABTO:** Associação Brasileira de transplante de Órgãos

**CK:** Creatina Quinase

**PI<sub>máx</sub>:** Pressão Inspiratória Máxima

**PE<sub>máx</sub>:** Pressão Expiratória Máxima

**TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório

**PO<sub>2</sub>:** Pressão de Oxigênio

**PCO<sub>2</sub>:** Pressão Parcial de Dióxido de Carbono

**VE/VCO<sub>2</sub>:** Inclinação da relação ventilação pela produção de Gás Carbônico

**VOP:** Velocidade de onda de Pulso

**VO<sub>2</sub>:** Consumo de Oxigênio

**VO<sub>2</sub> pico:** Consumo de Oxigênio de Pico

**VCO<sub>2</sub>:** Produção de Dióxido de Carbono

**VE:** Ventilação Minuto

**OUES:** Eficiência do Consumo de Oxigênio

**FC:** Frequência Cardíaca

**VO<sub>2</sub>/FC:** Pulso de Oxigênio

**PAS:** Pressão Arterial Sistólica

**TC-6':** Teste de Caminhada de Seis Minutos

**METS:** Equivalente Metabólico

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

### FIGURAS

Figura 1 \_\_\_\_\_ 63

Figura 2 \_\_\_\_\_ 64

### TABELA

Tabela 1 \_\_\_\_\_ 64

Tabela 2 \_\_\_\_\_ 65

Tabela 3 \_\_\_\_\_ 66

Tabela 4 \_\_\_\_\_ 66

Tabela 5 \_\_\_\_\_ 67

## Capítulo I

### INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca por disfunção sistólica é uma síndrome complexa que envolve a incapacidade do coração em gerar um adequado débito, manifestando-se comumente por dispnéia, edema e fadiga. Ela pode cursar com limitação ao esforço físico, a qual decorre de alterações tanto hemodinâmicas quanto metabólicas.<sup>1</sup> Os pacientes com insuficiência cardíaca refratária, os que se encontram em classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) III e, especialmente IV, aqueles com muito baixa capacidade funcional, ativação simpática muito exacerbada e os que necessitam de suporte circulatório são os que apresentam pior prognóstico e, por conseqüência, diminuição na expectativa de vida.<sup>2</sup> A manutenção deste cenário multissistêmico deletério leva à falência cardíaca inexorável e a indicação para o transplante cardíaco se faz necessária para o prosseguimento da vida.<sup>2,3</sup>

O transplante tem como principal objetivo recuperar a função hemodinâmica cardíaca, tanto em repouso quanto em exercício, melhorando a capacidade funcional e a qualidade de vida do paciente com insuficiência cardíaca terminal, aumentando também a sua expectativa de vida.<sup>3,4</sup> No entanto, a herança fisiopatológica deixada pela insuficiência cardíaca pré-transplante em pacientes pós-transplante cardíaco pode comprometer a resposta ao exercício destes indivíduos.<sup>5</sup> Fatores como disfunção endotelial, disfunção diastólica, tipo de cirurgia (bicaval ou biatrial), uso de medicação imunossupressora, ativação simpática, disfunção muscular esquelética e disfunção periférica podem, ao longo

do tempo, promover maior ou menor grau de intolerância ao esforço<sup>6,7,8</sup> Nesse cenário “inóspito” a avaliação da capacidade funcional em pacientes transplantados se torna relevante no pós-operatório, uma vez que tal estratégia pode otimizar o acompanhamento prognóstico e funcional dos pacientes, visto que mesmo com um “novo coração”, alguns problemas que existiam no período pré transplante cardíaco podem incidir.<sup>9</sup> Por sua vez, o teste cardiopulmonar de exercício é uma ferramenta importante no amplo processo de indicação para o transplante cardíaco, podendo também ser útil na avaliação funcional no pós-procedimento. Esse método propedêutico pode ser utilizado tanto para auxiliar no acompanhamento do paciente quanto na prescrição para a prática do exercício.<sup>3,10</sup>

Por sua vez, padrões ventilatórios alterados detectados no teste cardiopulmonar de exercício, possuem implicações que podem estar associadas à disfunção da musculatura respiratória, seja por incremento na ativação simpática e/ou por hipoperfusão e fadiga da musculatura diafragmática/acessória.<sup>11,12</sup> Tendo isto em mente, a avaliação da função muscular respiratória de pacientes pós-transplante cardíaco parece ser importante, visto que a disfunção ventilatória pode ser um fator fisiopatológico herdado da insuficiência cardíaca pré-transplante, a qual pode influenciar na capacidade funcional, na qualidade de vida, assim como no prognóstico/expectativa de vida.<sup>13,14</sup>

## Capítulo II

### REFERENCIAL TEÓRICO

#### 1. Insuficiência Cardíaca e Exercício

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa que pode resultar de diversas anormalidades estruturais e funcionais do coração, o que diminui a capacidade de enchimento e/ou de ejeção ventricular.<sup>1</sup> As principais manifestações clínicas da insuficiência cardíaca são a fadiga e a dispnéia. Aproximadamente 50% dos pacientes com disfunção ventricular esquerda apresentam doença sintomática, sendo a inabilidade em executar atividades desejadas relacionadas diretamente com sensação de dispnéia e/ou fadiga. Tal queixa inicial freqüentemente pode ser traduzida pelo conceito de intolerância ao exercício, situação que tende a evoluir com prejuízo progressivo na capacidade funcional.<sup>2,15</sup>

Em uma época não tão distante, a intolerância à atividade física muito bem demonstrada em pacientes com insuficiência cardíaca era creditada apenas às conseqüências hemodinâmicas decorrentes de um quadro de disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo. A dispnéia de esforço era relacionada de modo específico com o aumento da pressão capilar pulmonar (chamada na época de insuficiência cardíaca retrógrada) e a fadiga parecia ser única e exclusivamente decorrente de um estado de baixo débito cardíaco (antiga insuficiência cardíaca anterógrada).<sup>1,2</sup>

Nos últimos 30 anos, houve grande avanço no conhecimento da fisiopatologia do exercício na insuficiência cardíaca,<sup>16</sup> permitindo demonstrar que alterações estruturais, funcionais e metabólicas, assim como os sistemas músculo esquelético, respiratório e nervoso contribuem juntamente com as do sistema cardiovascular para a intolerância ao exercício, influenciando na capacidade funcional. Este conhecimento propiciou que o teste de esforço, em particular o teste cardiopulmonar de exercício máximo (TCPE), fosse incorporado como método fundamental de avaliação prognóstica,<sup>17,18</sup> e que a indicação de exercício físico fosse uma recomendação cada vez mais difundida na insuficiência cardíaca. Nesse particular, a prática regular de exercício física tem demonstrado ser um potente agente terapêutico de auxílio ao tratamento desta enfermidade crônica. Os benefícios dos programas de reabilitação cardíaca em pacientes com função ventricular reduzida ou síndrome clínica de insuficiência cardíaca estão documentados de modo amplo na literatura científica internacional.<sup>19,20</sup> Dentre eles podemos destacar melhora da capacidade ao exercício, do consumo de oxigênio de pico, das atividades de vida diária, da qualidade de vida, da morbidade e mortalidade e da função ventricular esquerda.<sup>21</sup> O aumento do consumo de oxigênio em ensaios clínicos randomizados que envolveram mais de 800 pacientes foi de aproximadamente 20%. Além disso, Cheetham e colaboradores evidenciaram que o exercício combinado (aeróbico e resistido) foi capaz de aumentar o débito cardíaco em cargas máximas de exercício, mesmo em pacientes com insuficiência cardíaca severa.<sup>22</sup>

No entanto, há apenas três décadas havia uma relutância generalizada por parte dos médicos em expor seus pacientes com disfunção ventricular esquerda à prática de qualquer treinamento físico. Inclusive, a literatura da época dava seu

aval a este dogma, enfatizando os benefícios do repouso prolongado no leito. Foi somente após o início dos anos oitenta que se demonstrou existir uma correlação fraca entre a função ventricular esquerda e a capacidade funcional, sugerindo que outros fatores poderiam contribuir para a capacidade funcional destes pacientes. Neste contexto é importante salientar que as anormalidades da resposta cardiovascular, musculoesquelética e ventilatória durante o exercício na insuficiência cardíaca são multifatoriais e muito complexas. A resposta hemodinâmica alterada relaciona-se com a disfunção do ventrículo esquerdo e com o próprio processo de remodelamento ventricular. Além disso, as alterações periféricas parecem ter participação fundamental na resposta funcional durante o exercício. A fadiga associa-se às anormalidades musculares e vasculares periféricas, a dispnéia associa-se com modificações do sistema respiratório e também com anormalidades metabólicas dos músculos periféricos.<sup>11</sup> Diante desse cenário, em pacientes com insuficiência cardíaca compensada, o condicionamento físico resulta na reversão de diversas alterações fisiopatológicas que limitam a capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica.<sup>18,21</sup>

## **2. TRANSPLANTE CARDÍACO**

Em 1967, na Universidade da Cidade do Cabo, na África do Sul, o Dr. Christiaan Barnard realizou o primeiro transplante cardíaco em humanos.<sup>23</sup> No ano seguinte, tal número já atingia a cifra de 101 pacientes transplantados em todo mundo. Na América Latina, em 26 de maio de 1968, foi realizado o primeiro transplante cardíaco em um paciente com cardiomiopatia dilatada. O registro da *International Society for Heart and Lung Transplantation* possui dados de 76.538

transplantes cardíacos realizados em 352 centros em diversos países. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO - até o final de 2012 um total de 2.416 transplantes cardíacos foram realizados no Brasil.<sup>3,24</sup>

Na insuficiência cardíaca, os parâmetros clínicos que auxiliam na indicação do transplante cardíaco são associados ao prognóstico dos pacientes: fração de ejeção reduzida, classe funcional da *NYHA* III/IV persistentes, elevação das catecolaminas séricas, hiponatremia, pressão capilar pulmonar elevada, índice cardíaco reduzido, arritmias ventriculares complexas e um consumo máximo de oxigênio reduzido.<sup>3,10</sup> Avaliações através do teste de caminhada de seis minutos, do teste ergométrico convencional ou preferencialmente através do TCPE têm sido incorporadas nas Diretrizes Brasileiras de Transplante Cardíaco.<sup>3</sup> Cabe salientar que um  $VO_2$  pico inferior a  $10\text{mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  e uma distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos < do que 300 metros são, em conjunto com outras variáveis clínicas, parâmetros para ingresso dos pacientes na lista de transplante (Tabela 1 e 2).<sup>3</sup>

Com o passar dos anos avanços importantes na terapia, tanto pré quanto pós-transplante, permitiu um aumento na sobrevida daqueles que de fato foram levados ao transplante. A seleção do receptor, a evolução no tratamento medicamentoso, a melhora da técnica cirúrgica e a prática regular do exercício físico têm melhorado a qualidade de vida desses indivíduos.<sup>25,26</sup> Cabe salientar que a utilização de fármacos como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina e dos beta-bloqueadores, além do atendimento através de equipes multidisciplinares também têm demonstrado benefício no atendimento destes pacientes.<sup>27</sup>

**Tabela 1. Indicações para o transplante cardíaco: nível de evidência C**

<b>Classe I</b>	<b>Classe II</b>	<b>Classe III</b>
<p>IC refratária na dependência de drogas e/ou de suporte circulatório e/ou ventilação mecânica;</p> <p>VO<sub>2</sub> pico ≤ 10 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>;</p> <p>Doença Isquêmica com angina refratária sem possibilidade de revascularização;</p> <p>Arritmia ventricular refratária;</p> <p>Classe funcional III/IV persistente;</p>	<p>Teste de caminhada de 6 minutos &lt; 300 metros;</p> <p>Uso de BB com VO<sub>2</sub> Pico ≤ 12 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>;</p> <p>Sem uso de BB com VO<sub>2</sub> Pico ≤ 14 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>;</p> <p>Teste cardiopulmonar com relação VE/VCO<sub>2</sub> &gt;35 e VO<sub>2</sub> pico ≤ 14 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>;</p>	<p>Presença de disfunção sistólica isolada;</p> <p>Classe funcional III e IV sem otimização terapêutica.</p>

VO<sub>2</sub>: Consumo de Oxigênio; BB: Betabloqueador

**Tabela 2. Contra-indicações para o transplante cardíaco.**

<b>Absolutas</b>	<b>Relativas</b>
<p>Resistência vascular pulmonar fraca &gt; 5 Wood, mesmo após provas farmacológicas;</p> <p>Doenças cerebrovasculares e/ou doença vascular periférica grave;</p> <p>Insuficiência hepática irreversível e doença pulmonar grave;</p> <p>Incompatibilidade ABO na prova cruzada prospectiva entre receptor e doador;</p> <p>Doença psiquiátrica grave, dependência química e não aderência as recomendações da equipe;</p>	<p>Idade maior do que 70 anos;</p> <p>Diabetes insulino-dependente com lesões graves de órgãos-alvo;</p> <p>Comorbidades com baixa expectativa de vida;</p> <p>Obesidade mórbida;</p> <p>Infecção Sistêmica ativa;</p> <p>Úlcera Péptica em atividade;</p> <p>Embolia pulmonar com menos de três semanas;</p> <p>Neoplasia com liberação do oncologista;</p> <p>Diabetes melito de difícil controle;</p> <p>Insuficiência renal com clearance abaixo de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;</p> <p>Amiloidose/sarcoidose/hemocromatose;</p> <p>Hepatite B ou C;</p> <p>Síndrome da imunodeficiência adquirida;</p> <p>Painel Linfocitário &gt;10%</p>

De acordo com as Diretrizes cerca de 20 a 30% dos pacientes que ingressam na lista de espera apresentam sobrevida superior a um ano ou são retirados temporariamente pela melhora com tratamento clínico. Isso se deve a uma vigilância aos pacientes e uma maior aderência. Neste cenário, a avaliação da capacidade funcional se tornou aspecto fundamental na seleção dos candidatos ao transplante cardíaco.<sup>3</sup>

### **3. ALTERAÇÕES RELACIONADAS AO EXERCÍCIO E A QUALIDADE DE VIDA**

#### **3.1. Capacidade funcional**

##### **3.1.1. Fatores determinantes da capacidade funcional após transplante cardíaco**

Existem parâmetros objetivos que também podem ser avaliados nestes pacientes e que demonstram o quão apto seu organismo estaria para desenvolver atividades físicas mais vigorosas. A intolerância ao exercício e a redução da capacidade funcional nos pacientes submetidos ao transplante cardíaco está relacionada a fatores fisiopatológicos da doença de base, ao tipo de cirurgia realizada e ao uso de medicações imunossupressora utilizadas.<sup>28</sup>

##### ***a) Frequência Cardíaca***

A frequência cardíaca de repouso dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco é mais elevada (14 a 26 batimentos por minuto) quando comparada a indivíduos saudáveis da mesma faixa etária, mesmo depois de muitos anos após o procedimento.<sup>29</sup> O aumento da frequência cardíaca estaria relacionado com a despolarização intrínseca do nodo sinoatrial em virtude da ausência de inervação

parassimpática, adaptação esta relacionada à denervação aferente parassimpática e simpática. Nestes pacientes, a regulação da frequência cardíaca passa a ser feita por via humoral dependente de catecolaminas liberadas pela supra-renal.<sup>29,30</sup>

No início do exercício a frequência cardíaca eleva-se lentamente com um padrão de curva deprimida em relação a indivíduos normais e sua aceleração se restringe a cerca de um terço da resposta da frequência cardíaca apresentada em saudáveis.<sup>29,31</sup> Já em pacientes transplantados, não submetidos a treinamento, a frequência cardíaca máxima é de apenas 70 % a 80% daquela observada em indivíduos saudáveis da mesma faixa-etária.<sup>43</sup> Além disto, também existem alterações que ocorrem durante o período de recuperação do exercício em que a frequência cardíaca desacelera mais lentamente nestes pacientes, devido a altos índices de catecolaminas circulantes e ausência de inibição parassimpática.<sup>31,32</sup> Cabe salientar que uma maior ativação do sistema simpático e uma manutenção por longo tempo da frequência cardíaca acima dos níveis normais acaba sendo um preditor independente de mortalidade em pacientes transplantados.<sup>33</sup>

O cronotropismo inadequado, a incapacidade de elaborar uma resposta taquicárdica imediata e a reserva restrita da frequência cardíaca (apenas de 20 a 40 batimentos por minuto), pode ser um fator limitante ao desempenho e a tolerância ao exercício nos pacientes pós-transplante.<sup>31,32,34</sup> Squires e colaboradores estudaram 95 sujeitos pós-transplante (77 homens e 18 mulheres) e avaliaram a capacidade funcional aeróbica após um ano de transplante cardíaco e, interessantemente, observaram uma tendência a normalização da resposta da frequência cardíaca ao exercício gradual.<sup>29</sup>

### ***b) Débito Cardíaco***

O débito cardíaco tende a apresentar resposta atenuada ao exercício, podendo ser normal ou um pouco reduzida no repouso dos pacientes. Entre os fatores associados a isto estão a disfunção diastólica, hipertensão arterial sistêmica, isquemia miocárdica e a incompetência cronotrópica.<sup>35</sup> Tanto o volume diastólico final do ventrículo esquerdo quanto o inotropismo estão reduzidos em repouso (cerca de 20% a 40%), mantendo o índice cardíaco dentro da faixa normal pelo aumento da frequência cardíaca. A fração de ejeção é normal em repouso e normal ou quase normal durante o exercício.<sup>36</sup> Na fase inicial do exercício com incremento de carga o débito cardíaco é mediado pelo aumento na pré-carga, isto é, ocorre um aumento no volume diastólico final e decorrente aumento do volume sistólico através do mecanismo de Frank-Starling. No exercício progressivo, o aumento inapropriado da frequência cardíaca promove uma diminuição do débito cardíaco cerca de 30 a 40% em pacientes do que em sujeitos saudáveis.<sup>35,36</sup>

### ***c) Função Diastólica***

O relaxamento anormal ventricular apresentado por pacientes transplantados possui uma influência negativa na resposta ao exercício, já que estes indivíduos apresentam pressão de enchimento do ventrículo esquerdo elevada, tanto em repouso quanto no esforço. Em estudo realizado por Kao e colaboradores<sup>37</sup> foi descrito que a pressão de enchimento diastólico diminuiu tardiamente após o transplante, mas o volume diastólico permanece abaixo do normal, fator este que mantém a disfunção diastólica. A denervação autonômica e o tônus beta-adrenérgico alterado também é em parte responsável pela

alteração no relaxamento ventricular. Estudo realizado por Roten e colaboradores<sup>35</sup> correlacionou o VO<sub>2</sub> pico com a disfunção diastólica avaliada através de ecocardiograma com Doppler tissular em 39 transplantados com fração de ejeção preservada. Esse estudo demonstrou haver relação entre a presença de disfunção diastólica com a limitação à capacidade do exercício após transplante cardíaco.

#### ***d) Histologia e Metabolismo do Músculo Esquelético***

A atrofia muscular apresentada pelos pacientes pós-transplante cardíaco está relacionada com a intolerância ao exercício e uma resposta inadequada do conjunto função periférica e função central. A redução do conteúdo mitocondrial, hipotrofia das fibras musculares do tipo I, aumento na quantidade das enzimas anaeróbicas (tipo II), aumento nas concentrações de lactato, estão relacionados com a fisiopatologia da insuficiência cardíaca e se mantêm após o transplante cardíaco.<sup>38,39</sup> Cabe salientar que o tratamento com a medicação imunossupressora com os glicorticóides contribui substancialmente para a atrofia muscular, principalmente das fibras oxidativas. Tal ação aumenta a taxa de catabolismo protéico e o fluxo de aminoácidos, o que reduz a síntese protéica.<sup>39</sup>

No estudo de Mettauer e colaboradores<sup>40</sup> utilizou-se biópsia para avaliar a musculatura esquelética de 14 pacientes transplantados antes e 12 meses após a cirurgia. Observou-se predominância de fibras do tipo II na maioria dos pacientes, fato este que denota presença marcada de um metabolismo predominantemente anaeróbico. Todas estas adaptações podem ocasionar uma depleção da fosfocreatina e da taxa reduzida da ressíntese da Creatina Kinase (CK). Além das modificações histológicas e metabólicas ocorridas nas fibras do músculo

esquelético, a densidade de capilares também se mostra diminuída, permanecendo em um patamar bem inferior ao da normalidade.<sup>40,41</sup>

#### ***e) Miopatia induzida pelos Glicorticóides***

As anormalidades estruturais no músculo esquelético como a redução na massa miofibrilar, volume mitocondrial e números de capilares indicam uma deterioração multissistêmica que afeta a capacidade funcional e a intolerância ao exercício. Os membros inferiores são os mais alterados, fato este que pode levar a doença muscular mitocondrial pela diminuição na utilização do oxigênio periférico, na redução da capacidade oxidativa e em aumentos exagerados de lactato acumulado durante o exercício.<sup>41,42</sup> A utilização da medicação imunossupressora acaba por aumentar a prevalência de comorbidades após cinco anos de uso, com 95% dos pacientes apresentando hipertensão arterial sistêmica, 81% dislipidemia, 32% diabetes e 33% insuficiência renal.<sup>42</sup>

#### ***f) Disfunção Pulmonar***

Em pacientes transplantados o consumo máximo de oxigênio costuma apresentar um valor reduzido e os equivalentes ventilatórios de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> são mais elevados no exercício submáximo.<sup>31</sup> Isso acaba por elevar a ventilação devido ao baixo débito cardíaco, aumento da atividade simpática pela denervação o que compromete a relação ventilação/perfusão e cria um incremento no espaço morto fisiológico.<sup>36</sup> Tal quadro de disfunção nas respostas ventilatórias durante o exercício em observada em pacientes transplantados são conseqüências da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, do uso de medicação imunossupressora, da disfunção endotelial e do tipo de cirurgia, sendo muito semelhante àquela

observada em muitos casos de pacientes com insuficiência cardíaca e que não foram submetidos ao transplante cardíaco.<sup>10</sup>

Outra explicação para a ventilação excessiva é a disfunção da musculatura respiratória associada a de um quadro de hipoperfusão, podendo levar à fadiga diafragmática e da musculatura acessória. O exercício, por sua vez, pode melhorar a função da musculatura respiratória e a resposta ventilatória.<sup>12</sup>

A disfunção da musculatura ventilatória está relacionada à redução da capacidade dos músculos respiratórios para gerar força, promovendo dispnéia, fadiga e intolerância ao esforço. Em pacientes com insuficiência cardíaca, diferentes estudos demonstraram que a disfunção da musculatura ventilatória pode estar presente, sendo fator de impacto na qualidade de vida e na capacidade funcional destes indivíduos.<sup>11,12,13,14</sup>

As alterações hemodinâmicas na sobrecarga de pressão e de volume alvéolo-capilar geram um remodelamento dos capilares pulmonares, membrana tecidual e aumento na densidade da matriz celular. Este processo acaba prejudicando a permeabilidade do endotélio e dificulta a troca dos gases, o que por sua vez aumenta a dispnéia.<sup>9,44</sup> A presença de disfunção da musculatura inspiratória é um importante preditor independente e está relacionada com a piora do prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente quando relacionada a um  $VO_2$  pico reduzido e uma fração de ejeção reduzida.<sup>11</sup>

A mensuração das pressões respiratórias - Pressão Inspiratória Máxima (PI<sub>máx</sub>) e Pressão Expiratória Máxima (PE<sub>máx</sub>) - tem sido usada utilizada no pré e pós cirurgias de revascularização do miocárdio, demonstrando que a mortalidade e morbidade por causas pulmonares no pós-operatório podem ser

reduzidas com a avaliação e o treinamento da musculatura respiratória.<sup>45</sup> Parece que a musculatura inspiratória está associada diretamente com a fadiga periférica, descontrole motor e aumento da resistência vascular. Tais alterações acabam por alterar o estímulo sensorial ao sistema nervoso central, o que acaba por levar a uma diminuição do fluxo de sangue para a região. Em estudo realizado em nosso Laboratório, Chiappa e colaboradores<sup>46</sup> testaram a hipótese de que a carga muscular inspiratória pode resultar em vasoconstrição periférica, aumentada tanto em repouso quanto em exercício. Neste experimento foram avaliados 18 pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção < 40% e 10 controles saudáveis, todos submetidos à avaliação da PImáx e PEmáx, TCPE, ultrasonografia para determinar espessura do diafragma e plestimografia para determinar fluxo sanguíneo periférico. Foi demonstrado que pacientes com fraqueza da musculatura inspiratória apresentavam redução no fluxo sanguíneo periférico em repouso e em exercício e que o treinamento muscular inspiratório por apenas 2 semanas poderia melhorar esta condição.<sup>61</sup> Cabe frisar que a disfunção da musculatura ventilatória, em especial naqueles com fraqueza da musculatura inspiratória, contribui para a intolerância ao exercício e modificação de parâmetros ventilatórios. Esse cenário patológico leva ao roubo do fluxo sanguíneo periférico, afeta o débito cardíaco e promove aumento na atividade simpática, assim como na atividade metaboreflexa.<sup>13,47,48,49</sup>

Em pacientes em lista para transplante cardíaco o treinamento muscular inspiratório (TMI) parece aumentar a força muscular (PImáx: 24%; PEmáx: 13%), quanto reduzir a dispnéia (em torno de 30%).<sup>14</sup> Lautaris e colaboradores<sup>50</sup> publicaram relato de caso de um paciente de 62 anos com diagnóstico de insuficiência cardíaca refratária secundária a cardiopatia isquêmica. Esse sujeito

estava em uso de dispositivo de assistência ventricular esquerda enquanto aguardava o transplante. Antes do procedimento cirúrgico o paciente foi submetido a avaliação da  $PI_{máx}$ , da  $PE_{máx}$  e realizou TCPE. Com o treinamento houve um incremento fenomenal do  $VO_2$  pico, de  $11\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  pré transplante para  $23\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  após 15 meses do transplante. Através deste relato de caso os autores sugerem que a avaliação das pressões respiratórias e o TMI possam fazer parte do atendimento de pacientes pós-transplante, pelo potencial impacto sobre a fraqueza da musculatura ventilatória e a capacidade funcional.

Outro cenário importante é o de pacientes que usam dispositivo de assistência ventricular esquerda e aguardam transplante cardíaco. Estes indivíduos podem permanecer com intolerância ao exercício e com disfunção da musculatura respiratória mesmo após o implante do dispositivo. A avaliação da função muscular respiratória e o posterior TMI aliado a um programa de exercício aeróbico e resistido podem melhorar a qualidade de vida nestes indivíduos. Aliás, pacientes com dispositivos univentriculares ou biventriculares não apresentaram problemas em termos de segurança, sendo os dispositivos eficazes.<sup>51</sup>

A avaliação da função muscular respiratória e o TMI tornam-se clinicamente relevante em pacientes com insuficiência cardíaca, assim como naqueles pós-transplante cardíaco, pois a redução da força muscular inspiratória pode ser considerada um preditor prognóstico independente. Tanto a avaliação quanto o treinamento são procedimentos de fácil aplicabilidade e de baixo custo, podendo ser incorporados na prática clínica dos pacientes com insuficiência cardíaca/naqueles em seleção para transplante cardíaco.<sup>13,14</sup>

A disfunção da musculatura ventilatória possui papel importante na resposta cardiovascular durante o exercício, principalmente sobre o volume sistólico, débito cardíaco e na distribuição do fluxo sanguíneo periférico.<sup>13,52</sup> Os motivos pelo quais o desempenho é afetado está diretamente ligado ao transporte e as pressões dos gases expirados (oxigênio e gás carbônico), já que existe uma íntima relação entre o sistema respiratório e a musculatura periférica.<sup>52,53</sup> A modulação do sistema cardiovascular no esforço se dá através da ação integrada entre o volume sistólico, diastólico, cronotropismo e o dromotropismo.<sup>52</sup> A disfunção da musculatura respiratória pode aumentar a sobrecarga cardíaca devido a ativação dos reflexos cardiovasculares, principalmente com o aumento da atividade metaborreflexa e aumento da atividade quimiorreflexa, ações estas que acabam por limitar a capacidade funcional.<sup>54,55</sup> Alguns estudos evidenciaram que a disfunção da musculatura respiratória reduz a capacidade funcional e que tal redução encontra-se diretamente associada a medidas hemodinâmicas alteradas (débito cardíaco, pressão arterial média pulmonar e resistência vascular pulmonar).<sup>11,44,47</sup>

#### ***g) Atividade Quimiorreflexa***

A interação do sistema cardiopulmonar para manter o aporte de oxigênio para os tecidos recebe ajustes do sistema barorreflexo arterial, quimiorreflexo central e periférico e ergoreflexo de estiramento pulmonar. Tais reflexos tendem a estar alterados na insuficiência cardíaca. As respostas ventilatórias relacionadas com as concentrações de oxigênio e gás carbônico são mediadas pelos mecanismos quimiorreflexos, basicamente pelos quimiorreceptores centrais, os quais são os responsáveis pela percepção nas variações da pressão parcial de CO<sub>2</sub>.<sup>44,52,54</sup> Na carótida estão localizados os quimiorreceptores periféricos e estes

respondem às variações na pressão parcial de  $O_2$  ( $PO_2$ ), resultando juntamente com a variação de  $PCO_2$ , no controle ventilatório, aumento da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial em repouso e no exercício.<sup>54</sup> Em relação à distensão pulmonar, o aumento da ventilação é captado pelos receptores de estiramento que se encontram nos bronquíolos e nos brônquios pulmonares. Esta distensão excessiva ativa o grupo respiratório dorsal neural, o qual controla o volume inspiratório.<sup>44</sup> O aumento da pressão arterial através de uma maior ativação do sistema simpático, que está relacionado a ação quimiorreflexa, é regulado pela ativação baroreflexa arterial. Tal regulação acaba por promover um estímulo parassimpático, o qual aumenta a atividade vagal e reduz a atividade simpática.<sup>54</sup> Em pacientes com insuficiência cardíaca a atividade simpática é aumentada, o que resulta no incremento da ventilação pela exacerbação quimiorreflexa. Essa ação dificulta o ajuste do sistema ventilatório e circulatório, gerando dispnéia e fadiga, o que reduz a capacidade funcional.<sup>49,52,56</sup> Ponikowski e colaboradores<sup>57</sup> identificaram uma maior sensibilidade quimiorreflexa central e periférica em 344 pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção média de 28%. Os autores observaram também elevação anormal da relação da inclinação  $VE/VCO_2$  Inclinação no TCPE ( $> 34$ ), sugerindo que uma disfunção na regulação quimiorreflexa e metaboreflexa possa prever um prognóstico desfavorável e que este esteja associado às modificações nas variáveis ventilatorias.

A relação da disfunção da musculatura respiratória com a atividade quimiorreflexa parece alterar de forma substancial a ventilação em pacientes com insuficiência cardíaca e a fraqueza dos músculos respiratórios seria, dentre outras manifestações fisiopatológicas, uma das variáveis que afeta a intolerância ao

exercício. Alguns estudos têm demonstrado que o TMI a 30% da PImáx reduz a ventilação em 57% e aumenta a força muscular inspiratória em 115%, sendo evidenciada uma associação inversa entre o quimiorreflexo periférico e a PImáx.<sup>13,14, 58</sup>

No paciente pós-transplante cardíaco, mesmo que ocorra recuperação das funções hemodinâmicas para próximo do normal, a resposta ventilatória pode não estar totalmente normalizada no exercício devido à hipersensibilidade periférica quimiorreflexa, tanto no repouso quanto no exercício.<sup>61</sup> Ciarka e colaboradores<sup>59</sup> avaliaram a atividade quimiorreflexa de 19 pacientes submetidos a transplante cardíaco testando a hipótese que a sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos estaria elevada e que esta aumenta a ventilação durante o exercício. Os autores concluíram que a sensibilidade quimiorreceptora periférica estava de fato aumentada após o transplante cardíaco e este incremento se relacionava de fato com a hiperpnéia no exercício.

#### ***h) Atividade Metaborreflexa muscular periférica e Inspiratória***

Embora a função hemodinâmica central seja a causa de sintomas como dispnéia e fadiga na insuficiência cardíaca aguda, na insuficiência cardíaca crônica outras implicações fisiopatológicas interferem na intolerância ao exercício.<sup>60</sup> Tem sido sugerido que as modificações na periferia poderiam limitar a capacidade de exercício nestes pacientes e que esta limitação estaria envolvida com alterações na morfologia, metabolismo e fluxo sanguíneo.<sup>53,57</sup> Parece que as alterações promovidas na musculatura esquelética periférica está associada com um maior estímulo dos mecanorreceptores e metaborreflexores, os quais ativam o arco reflexo e estimulam a atividade simpática, o que causa dispnéia e fadiga no

exercício.<sup>59</sup> Em pacientes transplantados a intolerância ao exercício tem origem multifatorial, envolvendo atividade neuro-humoral, muscular-esquelética, vascular periférica, além de anormalidades pulmonares.<sup>61</sup> Crisafulli e colaboradores<sup>59</sup> avaliaram a atividade metaborreflexa e a capacidade de exercício em pacientes submetidos a transplante cardíaco após o período de 1 ano. Houve melhora da capacidade funcional ( $VO_2$  pico avaliado pelo TCPE aumentou 35% após um ano), além de ter ocorrido redução na atividade metaborreflexa. Cabe salientar que mesmo que ocorra melhora na capacidade funcional/tolerância ao exercício após o transplante, esta ainda permanece prejudicada quando em comparação a indivíduos saudáveis. Tal fato indica que mesmo com a melhora da função cardíaca central, outros fatores estão associados à intolerância ao exercício nestes pacientes.<sup>62</sup> Neste particular podemos citar que a contribuição negativa das medicações imunossupressoras, como corticosteroides e a ciclosporina parecem desempenhar um papel importante no dano da microvasculatura, promovendo efeitos deletérios sobre a massa muscular e sobre o metabolismo.<sup>63</sup>

Em pacientes com insuficiência cardíaca a atividade metaborreflexa inspiratória pode alterar a capacidade funcional, principalmente se estes indivíduos apresentarem fraqueza da musculatura inspiratória. Se a fraqueza de fato incidir, observa-se uma diminuição na perfusão dos músculos em exercício, além de aumento na ventilação e na atividade simpática.<sup>64</sup> Tendo isto em mente, nos parece de suma importância que a disfunção da musculatura respiratória seja avaliada, tanto em pacientes com insuficiência cardíaca quanto em transplantados. Como a fraqueza muscular inspiratória presente nestes pacientes está associada à diminuição do fluxo sanguíneo dos membros inferiores e do

débito cardíaco, a uma maior atividade metabórrreflexa inspiratória e uma maior atividade quimiorreflexa, tal quadro multifatorial acaba por gerar um aumento na atividade simpática, assim como dispnéia e fadiga.<sup>49</sup>

### ***i) Disfunção endotelial***

A redução da complacência arterial observada em pacientes transplantados está interligada à hipertensão induzida pela ciclosporina. Nesse cenário, ocorre declínio na vasodilatação periférica, aumento da deposição de colágeno e diminuição da elastina, o que aumenta a rigidez arterial. Além disso, a maior atividade simpática pode levar a um aumento no tono da musculatura lisa das artérias.<sup>60</sup> Estudo realizado por Klinge e colaboradores<sup>65</sup> avaliou a velocidade de onda de pulso (VOP) como marcador de rigidez arterial em 22 crianças após seis meses de transplante cardíaco. Esses pacientes foram comparados com 95 controles saudáveis. A rigidez arterial foi mensurada utilizando o dispositivo SphygmoCor de alta-fidelidade por tonometria de aplanção nas carótidas, artérias radial e femoral. Esse experimento demonstrou que a pressão arterial era maior no grupo transplantado do que no grupo controle (75 mm Hg vs 65 mm Hg,  $p=0,003$ ). Após análise multivariada, a VOP foi maior no grupo transplantado em relação ao controle na artéria braquial (7,6 m/s vs 6,6 m/s,  $p<0,01$ ) e na aorta (5,3 m/s vs 4,7 m/s,  $p<0,001$ ). A partir dos resultados supracitados os autores concluíram que a rigidez arterial estava aumentada em crianças após o transplante cardíaco.

### **3.1.2. Capacidade aeróbica máxima**

#### **3.1.2.1 *Teste cardiopulmonar de exercício máximo***

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) resulta da adição de medida e análise de gases expirados ao teste ergométrico e possibilita obter valores do  $VO_2$ , gás carbônico ( $VCO_2$ ) e da ventilação por minuto (VE). A partir da relação entre essas variáveis e de outros dados hemodinâmicos, como a relação entre o consumo de oxigênio e a frequência cardíaca (FC), conhecida como pulso de oxigênio, é possível obter informações complementares que contribuem para a avaliação funcional, o diagnóstico e o prognóstico de determinadas afecções cardiovasculares e pulmonares. Da mesma forma, alguns dados obtidos através do TCPE podem ser utilizado na prescrição otimizada e individualizada para o exercício físico.

Embora o TCPE possa ser utilizado nas mesmas indicações do teste ergométrico convencional, objetivando a melhor relação custo/efetividade, esse procedimento tem sido mais freqüentemente indicado em nosso meio nas seguintes situações:<sup>66</sup>

**Classe I** - Avaliação de pacientes com (estratificação de risco e indicação de transplante cardíaco) (Nível B).

**Classe IIa** - Prescrição otimizada de exercício através das determinações dos limiares ventilatórios (anaeróbico e ponto de compensação respiratória), assim como da razão de troca respiratória igual a 1 não só de atletas, mas em indivíduos normais, cardiopatas e pneumopatas que vão iniciar programa de exercícios regulares (Nível B).

Diagnóstico diferencial da etiologia da dispnéia (Nível B).

**Classe IIb** - Avaliação funcional de cardiopatas e de pneumopatas (Nível C).

b) Parâmetros usualmente avaliados durante o teste cardiopulmonar de exercício máximo e marcados prognósticos

**a) Consumo de Oxigênio**

Um das principais vantagens na utilização do TCPE é a drástica redução da margem de erro – menor do que 5% versus cerca de 20% a 30% no TE convencional – para a determinação do  $VO_2$  máximo. Considerando o significado clínico, diagnóstico e prognóstico do  $VO_2$  máximo, esse erro, que equivale à melhora que pode ser obtida após alguns meses de participação em programas de exercício físico regular, pode ser eliminado pela medida direta dessa variável. Nesse particular e no outro extremo em se tratando de saúde, quando se avaliam atletas de modalidades desportivas predominantemente aeróbicas, medidas mais precisas do  $VO_2$  máximo se tornam relevantes, especialmente quando o que se busca é a melhora no desempenho e uma otimização do treinamento.<sup>67</sup>

Classicamente, o  $VO_2$  tem sido expresso em unidades de volume (L ou mL) em relação à massa corpórea (kg) em função do tempo (min), utilizando-se a unidade  $mL.kg^{-1}.min^{-1}$ . Por definição, o maior consumo de oxigênio é denominado de máximo apenas quando não há aumento ou ocorre um acréscimo inferior a  $150mL.min^{-1}$  ou  $2, mL.kg^{-1}.min^{-1}$  em decorrência do aumento da intensidade de exercício. Embora não seja consensual em nosso meio, existem especialistas que preferem o termo  $VO_2$  pico para o maior valor observado no teste onde os critérios de  $VO_2$  máximo não são preenchidos.<sup>67</sup>

### ***b) Limiares ventilatórios***

Uma das vantagens do TCPE é a identificação não invasiva do limiar anaeróbico e do ponto de compensação respiratória. Baseado no princípio fisiológico de que o tamponamento da acidose metabólica induzida pela mobilização do metabolismo anaeróbico do exercício afeta o controle ventilatório, desencadeando um incremento desproporcionalmente maior na ventilação pulmonar, a análise das curvas ventilatórias permite caracterizar dois limiares. Em pacientes com insuficiência cardíaca pode não ser fácil a identificação do limiar anaeróbico, especialmente naqueles que apresentam oscilações ventilatórias significativas durante o esforço. O ponto de compensação respiratória para acidose metabólica é calculado pela técnica ventilatória. Os valores de consumo de oxigênio e de frequência cardíaca obtidos nos limiares são muito freqüentemente utilizados para a prescrição de programas de exercícios dinâmicos.<sup>28,67</sup>

### ***c) Outros marcadores prognósticos avaliados durante o TCPE na Insuficiência Cardíaca***

São diversas as variáveis provenientes do TCPE que têm sido utilizadas como ferramentas prognósticas, além do VO<sub>2</sub> máximo ou de pico, cuja valorização implica em se atingir níveis mais intensos de esforço. Assim, outras variáveis obtidas em níveis submáximos têm ganhado espaço com o decorrer dos anos. Isso ocorre pelo fato delas sofrerem menos influência dos diferentes mecanismos que podem comprometer o real esforço máximo quando da realização de um TCPE no cenário da insuficiência cardíaca de diferentes etiologias.<sup>28</sup> Por exemplo, a quantificação do valor máximo ou do percentual do máximo previsto

efetivamente alcançado do pulso de oxigênio contribui para a estratificação de risco do paciente com insuficiência cardíaca.<sup>69,70</sup>

Já a inclinação da relação VE/VCO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub> *slope*), que mede a eficiência ventilatória do paciente, é uma dessas variáveis de grande importância, sendo ela muito utilizada na estratificação de pacientes avaliados para transplante cardíaco.<sup>71,72,73</sup> Como o verificado em relação a outras variáveis, existe um contínuo de pontos de corte com valores de inclinação entre a VE e o VCO<sub>2</sub>, os quais servem para delimitar valores com níveis prognósticos diferentes. Nestes últimos anos, foi proposta uma classificação ao se dividir a relação da inclinação VE/VCO<sub>2</sub> em quatro grupos distintos, de acordo o risco: muito baixo risco: < 30; baixo risco: 30 a 35,9; moderado risco: > 36 a 44,9; alto risco: > 45.<sup>71,74,75</sup>

Estudo realizado no Laboratório de Fisiopatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com o objetivo de agrupar as diversas variáveis prognósticas obtidas a partir de um TCPE, propôs um fluxograma visando conferir uma maior abrangência e um maior poder de estratificação para os pacientes com insuficiência cardíaca. Nesse particular podemos citar o VO<sub>2</sub> no limiar anaeróbico, a potência circulatória, expressa pelo produto do VO<sub>2</sub> pico pela pressão arterial sistólica mensurada no final do esforço, a presença de ventilação periódica, a inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES), assim como a cinética do consumo de oxigênio na recuperação. Todos esses dados derivados do TCPE potencialmente adicionam informações relevantes e auxiliam o clínico na tomada de decisões terapêuticas de impacto real para os pacientes com insuficiência cardíaca.<sup>67</sup>

#### **d) Pulso de Oxigênio ( $VO_2/FC$ )\***

É um indicador indireto do Volume Sistólico, sendo um marcador clássico do inotropismo cardíaco avaliado pelo TCPE. Pode estar reduzido em pacientes com anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatia isquêmica e doença valvar aórtica e/ou mitral. Na insuficiência cardíaca é um indicador de pior prognóstico quando seu valor é inferior a  $12 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}/\text{bpm}$  no pico do exercício.<sup>69,75</sup>

#### **e) Ventilação Periódica\***

A sua identificação está associada à uma grande oscilação na amplitude da ventilação ( $V_E$ ) durante 60% ou mais do tempo de exercício. É uma variável confiável e independente do esforço máximo. Em pacientes com insuficiência cardíaca tem boa correlação com o prognóstico/desfechos clínicos.<sup>76,77</sup>

#### **f) Potência Circulatória\***

A potência circulatória consiste no produto do  $VO_2$  pico pela pressão arterial sistólica (PAS) a ser mensurada no final do TCPE. Pacientes com insuficiência cardíaca que apresentavam valores inferiores a 2.400 (sem uso de betabloqueador) e inferiores a 1.500 (em uso de betabloqueador), apresentam pior prognóstico.<sup>78</sup>

#### **g) Poder Ventilatório ou Potência Ventilatória\***

É mensurada através do produto entre a pressão arterial sistólica (PAS) e a relação da inclinação  $VE/VCO_2$ . É o mais novo marcador derivado do TCPE em pacientes com insuficiência cardíaca. Em estudo de 2012, Forman e colaboradores seguiram por quatro anos 875 pacientes com insuficiência cardíaca

sistólica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq 35\%$ . Os principais desfechos foram mortalidade, implante de marcapasso e transplante cardíaco. Neste experimento o poder ventilatório, após análise multivariada, mostrou ser um indicador prognóstico promissor.<sup>79</sup>

\* **Observação Importante:** Não encontramos na literatura nenhuma referência relacionando estas variáveis prognósticas com pacientes transplantados.

#### ***h) Capacidade Funcional Avaliada pelo TCPE e Transplante Cardíaco***

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) é uma ferramenta importante na avaliação do prognóstico e severidade na síndrome da insuficiência cardíaca. Em trabalho clássico realizado no início da década de noventa, os pacientes avaliados pelo TCPE que obtiveram consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) de pico maior do que  $14 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  apresentavam expectativa de vida maior do que 94% em um ano. Já naqueles com  $VO_2$  inferior a  $10 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  a expectativa de vida se mostrou inferior a 30%.<sup>10</sup>

Como já amplamente descrito, com o passar dos anos a avaliação funcional através do TCPE passou a ir muito além da análise dicotômica do  $VO_2$  de pico. Novos marcadores prognósticos passaram a ser estudados, com a finalidade de tornar esse teste mais refinado na estratificação prognóstica na insuficiência cardíaca e auxílio na indicação de transplante cardíaco.<sup>67,68,69,73</sup>

Recentemente, Ferreira e colaboradores<sup>45</sup> ao avaliarem 663 indivíduos com insuficiência cardíaca crônica, demonstraram que a relação inclinação  $VE/VCO_2$  (*slope*) alterada se mostrou o critério derivado do TCPE mais acurado em

identificar os pacientes que viriam a se beneficiar de fato do transplante cardíaco. Cabe salientar que essa variável prognóstica foi capaz de discriminar a sobrevida em 3 anos entre aqueles pacientes classificados como de alto ou baixo risco (39 mais sujeitos foram tachados como de alto risco de forma correta, identificando corretamente 19 mais pacientes que vieram a morrer, além de outros 16 que foram adequadamente submetidos ao transplante). Grigioni e colaboradores<sup>80</sup> avaliaram algumas variáveis do TCPE antes e após transplante cardíaco em 49 pacientes (6 a 9 meses pré e 14 a 20 meses pós). Os autores evidenciaram que tanto o índice de massa corpórea maior do que 28 quanto a relação inclinação  $VE/VCO_2 \geq 47$  representavam fatores de risco para morte pós- transplante. De acordo com os autores e sendo dignos de nota ambos os parâmetros podem ser modificados positivamente pela prática regular do exercício.

### **3.1.3. Capacidade aeróbica submáxima**

O teste de caminhada de seis minutos (TC-6') vem sendo amplamente utilizado para avaliar a capacidade funcional em diferentes cenários clínicos relacionados às doenças cardiovasculares. É um teste de fácil aplicabilidade e baixo custo e está sendo cada vez mais utilizado como uma alternativa para avaliar a resposta funcional e prognóstica em pacientes com insuficiência cardíaca no pré e pós-operatório de transplante cardíaco.<sup>81,82,83</sup> Apresenta-se como um esforço (teoricamente) submáximo, o qual mimetiza as atividades diárias e geralmente é bem tolerado pelos pacientes. A distância percorrida durante o TC-6' serve como um preditor independente de mortalidade e re-internações em pacientes com insuficiência cardíaca.<sup>84,85</sup>

Estudo realizado por Castel e colaboradores<sup>86</sup> avaliou 188 pacientes com insuficiência cardíaca severa e que se submeteram a terapia de ressincronização cardíaca. Os autores acompanharam estes indivíduos com base na sua história clínica, TC-6' e nos parâmetros ecocardiográficos. Eles demonstraram que o diâmetro do átrio esquerdo, fração de ejeção e uma distância percorrida no TC-6' < 225 metros eram preditores de alto risco de mortalidade a longo prazo.

Em outro estudo, Guazzi e colaboradores<sup>76</sup> avaliaram prospectivamente 253 pacientes com insuficiência cardíaca, idade média de 61 anos, todos em classe funcional *NYHA* II, submetidos ao TCPE e ao TC-6'. Durante o acompanhamento ocorreram 43 mortes por doenças cardiovasculares, com uma taxa de mortalidade anual de 8,7%. Pacientes que caminharam uma menor distância no TC-6', apresentaram menor  $VO_2$  pico e maior inclinação da relação  $VE/VCO_2$ , além de maior taxa de mortalidade. Esse grupo de *experts* também descreveu que o TC-6' apresentou boa associação entre a distância percorrida com os parâmetros prognósticos avaliados através do TCPE.

A segurança do TC-6' foi testada em estudo nacional realizado por Cipriano e colaboradores.<sup>83</sup> Os autores avaliaram a ocorrência de arritmias e alterações cardiovasculares em 12 pacientes, com idade média de 52 anos, que estavam aguardando transplante cardíaco. Os sujeitos foram acompanhados por 12 meses após o TC-6' para desfechos como re-internações e mortalidade. Além do TC-6', eletrocardiograma com telemetria, exame clínico freqüente e dosagem de lactato sérico fizeram parte da avaliação. Após 12 meses de seguimento ocorreram 3 óbitos e 7 re-internações por descompensação cardíaca. Segundo os autores, o TC-6' se mostrou um método seguro, mesmo sendo um teste de alta intensidade para alguns pacientes.

Por fim, a diretriz Brasileira de transplante cardíaco incorporou o TC-6' como uma ferramenta para auxiliar na indicação desse procedimento. Os pacientes que percorrem uma distância < 300 metros em 6 minutos, possuem prognóstico desfavorável por apresentarem uma capacidade funcional reduzida.<sup>3</sup>

### **3.2. Qualidade de Vida**

O termo qualidade de vida começou a ser utilizados nos Estados Unidos, na década de sessenta. No entanto, foi apenas nos anos oitenta que questionamentos mais freqüentes sobre a qualidade de vida das pessoas passou a ser uma preocupação global. Foi também nesse período que a Organização Mundial da Saúde passou a discutir esse tópico com maior ênfase e especialistas de diversas regiões do mundo iniciaram estudos sobre saúde e qualidade de vida. Muitos instrumentos foram criados na tentativa de mensurar de forma mais objetiva a qualidade de vida em diferentes cenários clínicos. Desta forma foi demonstrado que o envolvimento de fatores biológicos, comportamentais, sócio-demográficos, culturais e econômicos interferem diretamente na saúde e na sobrevida das pessoas.<sup>87</sup>

O transplante cardíaco, por sua vez, tem como objetivo principal recuperar a função hemodinâmica cardíaca e aumentar a sobrevida do cardiopata. No entanto, o paciente pós-transplante também almeja poder realizar as atividades diárias, ter convívio social e, portanto, poder obter melhora na qualidade de vida.<sup>88</sup> A necessidade de cuidados rigorosos a que se submetem os pacientes transplantados permite uma interação intensa entre a equipe de saúde, pacientes e familiares. Essa vivência integrada também busca resgatar o estado emocional,

funcional e social de pacientes que experimentaram limitações muito significativas antes do transplante.

Estudo realizado por Bunyamin e colaboradores<sup>89</sup> avaliou a qualidade de vida em 318 pacientes com insuficiência cardíaca com idade média de 53 anos que aguardavam transplante cardíaco. Os autores avaliaram a atividade física, hábitos alimentares, psicológicos e clínicos, utilizando o *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ). Variáveis clínicas foram usadas para calcular o índice de sobrevivência através de modelos de regressões múltiplas com o intuito de avaliar a contribuição independente de comportamentos de saúde e qualidade de vida. Como resultado identificou-se que as variáveis comportamentais não se relacionaram com a qualidade de vida. As variáveis ansiedade e depressão contribuíram em 23%, 24% e 35% da variação total nos quesitos emocional, físico e qualidade de vida, respectivamente. A inatividade física esteve relacionada com o comprometimento da qualidade de vida (total: 4,1%,  $p < 0,001$ ; física: 7,4%,  $p < 0,001$ ). É interessante citar que hábitos alimentares normalmente não saudáveis (consumo pouco freqüente de frutas, verduras, legumes; ingestão freqüente de alimentos ricos em gorduras saturadas), foram relacionados com maior qualidade de vida física, mas apenas entre os pacientes com sobrepeso e obesidade. O estudo concluiu que intervenções que impactem sobre o estilo de vida, principalmente na atividade física e na depressão, são ações que podem melhorar a qualidade de vida em candidatos a transplante cardíaco.

Parece que o exercício físico possui forte influência na qualidade de vida de pacientes submetidos a transplante cardíaco. Estudo realizado por Buendia e

colaboradores<sup>90</sup> comparou a progressão da capacidade ao esforço e a qualidade de vida durante 2 anos, através de estudo prospectivo que arrolou 58 transplantados (idade média: 51 anos). Os pacientes foram avaliados em cinco dimensões através do questionário EuroQoL-5D(EQ-5D): mobilidade, autocuidado, atividades diárias, ansiedade e depressão. Foi utilizada escala visual analógica de 0 a 100 para avaliar dor e variáveis do teste ergométrico (METs e tempo de exercício). Todas as variáveis foram avaliadas no 2, 6, 12 e 24 meses após o transplante. Análise de variância foi utilizada para comparar as variáveis em cada ponto. Capacidade funcional, medida por METs, assim com o tempo de exercício melhoraram progressivamente (METs: dois meses:  $5,2 \pm 1,8$ , seis meses:  $6,6 \pm 2,1$ , doze meses:  $7,5 \pm 2,2$ , e vinte e quatro meses:  $8,5 \pm 2,3$ ,  $P < 0,001$ ). Assim, se por um lado o resultado do teste funcional mostrou melhora progressiva na capacidade de exercício, a escala visual analógica não se alterou significativamente durante o seguimento (2 meses:  $78,9.3 \pm 16,1$ , 6 meses:  $83,8 \pm 11,3$ , 12 meses:  $83,3 \pm 11,1$ , 24 meses:  $85,2 \pm 14,9$ ,  $P = 0,192$ ). Como conclusão, a melhora na capacidade funcional observada nos primeiros dois anos após o transplante cardíaco não foi percebida em paralelo aos sentimentos de bem-estar medidos pela escala analógica do EQ-5D.

## Referências

- 1- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;15:348(20):2007-18.
- 2- Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation.* 2007;24:116:434-48.
- 3- Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Braga FGM, Almeida DR et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.*2010;9:16-76.
- 4- Bocchi EA, Fiorelli. A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:637-45.
- 5- John R, Rajasinghe HA, Itescu S, Suratwala S, Lietz K, Weinberg AD et al. Factors affecting long term survival (>10 years) after cardiac transplantation in the cyclosporine era. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:189-94.
- 6- Patel AR, Kuvin JT, Pandian NG, Smith JJ, Udelson JE, Mendelsohn ME, Konstam MA et al. Heart failure etiology affects peripheral vascular endothelial function after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:195-200.
- 7- Schaufelberger M, Eriksson BO, Lönn L, Rundqvist B, Sunnerhagen KS, Swedberg K. Skeletal muscle characteristics, muscle strength and thigh muscle area in patients before and after cardiac transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:59-67.
- 8- Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J.* 2005;26:65-69.
- 9- Nanas SN, Terrovitis JV, Charitos C, Papazachou O, Margari Z, Tsagalou EP et al. Ventilatory response to exercise and kinetics of oxygen recovery are similar in cardiac transplant recipients and patients with mild chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1154-59.
- 10- Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991;83:778-86.
- 11- Meyers FJ, Borst MM, Zuck C, Kirschke A, Schellberg D, Keibler W et al. Respiratory Muscle Dysfunction in Congestive Heart Failure. Clinical Correlation and Prognostic Significance. *Circulation.* 2001;103:2153-2158.
- 12- Cahalin LP, Semigran MJ, Dec GW. Inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure awaiting cardiac transplantation: results of a pilot clinical trial. *Phys Ther.* 1997;77:830-38.

- 13- Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory Muscle Function and Exercise Intolerance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6:95-101.
- 14- Dall'Ago P, Chiappa GRS, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure and Inspiratory Muscle Weakness. A Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006. Vol 47;757-63.
- 15- Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, Cicoira M, Corrà U, Dalla Libera L et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:637-42.
- 16- Joyner MJ. Congestive heart failure: more bad news from exercising muscle? *Circulation.* 2004;9;110:2978-79.
- 17- Ribeiro JP. Limiares Metabólicos e Ventilatórios Durante o Exercício. Aspectos Fisiológicos e Metodológicos. *Arq Bras Cardiol.* 1995;64:171-81.
- 18- Ribeiro JP, Araújo CGS. Ergoespirometria no diagnóstico diferencial da dispnéia. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul.* 1998;7:85-90.
- 19- Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJS. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328:189-192.
- 20- Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2004;116:682– 697.
- 21- Piña IL, Apstein CS, Balady GJ. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation.* 2003;107:1210–1225.
- 22- Cheetham C, Green D, Collis J. Effect of aerobic and resistance exercise on central hemodynamic responses in severe chronic heart failure. *J Appl Physiol.* 2002;93:175–180.
- 23- Barnard C. The operation. A human cardiac transplantation: An interim report of the success full operation performed at Groote Schuur Hospital Cape Town. *S.Afric. Medicine Journal.* 1967;41:1271-75.
- 24- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. (ABTO) Registro Brasileiro de Transplantes. 2012 - Ano XVIII:3
- 25- Luckraz H, Sharples LD, Charman SC, Tsui SS, Wallwork J, Parameshwar J. Does heart transplantation confer survival benefit in all risk groups? *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1231-34.

- 26- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth official adult heart transplant. *Heart Lung Transplant* 2007;26:769-81.
- 27- Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:3-70.
- 28- Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1585-90.
- 29- Squires RW, Leun TH, Nancys CR, Allison TG, Johnson BD, Karla V et al. Partial Normalization of the Heart Rate Response to Exercise After Cardiac Transplantation: Frequency and Relationship to Exercise Capacity. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1295-300.
- 30- Salles, FA, Angeline J. Adaptações ao Exercício Pós Transplante Cardíaco. *Arq. Bras. Cardiol* 200;75:79-84.
- 31- Squires RW. Exercise therapy for cardiac transplant recipients. *Progr Cardiovasc Dis.* 2011;53:429-36.
- 32- Scott JM, Esch BT, Haykowsky MJ, Warburton DE, Toma M, Jelani A et al. Cardiovascular responses to incremental and sustained submaximal exercise in heart transplant recipients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296:350-58.
- 33- Nytrøen K, Myers J, Chan KN, Geiran OR, Gullestad L. Chronotropic responses to exercise in heart transplant recipients: 1-yr follow-up. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011 ;90:579-88.
- 34- Randy W, Braith MB, Plunk RM. Cardiac Output Responses During Exercise in Volume-Expanded Heart Transplant Recipients. *Am J Cardiology.* 1998;81:1152-1156.
- 35- Roten L, Schmid JP, Merz F, Carrel T, Zwahlen M, Walpoth N et al. Diastolic Dysfunction of the Cardiac Allograft and maximal exercise capacity. *J Heart Lung transplant.*2009;28:434-39.
- 36- Kavanagh T, Mertes DJ, Shephard RJ, Beyene J, Kennedy J, Campbell R. Long-term Cardiorespiratory Results of Exercise Training Following Cardiac Transplantation. *Am Cardiol.* 2003;91:190-94.
- 37- Kao A C, Vantrigth P, Shaeffer G S, Shaw J P; Kuzil B, Page RD et al. Allograft diastolic dysfunction and chronotropic incompetence limit cardiac output response to exercise two to six years after heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 1995;14:11-22.
- 38- Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J.* 2012;23:1768-66.

- 39- Pierce GL, Magyari PM, Aranda JM Jr, Edwards DG, Hamlin SA, Braith RW et al. Effect of heart transplantation on skeletal muscle metabolic enzyme reserve and fiber type in end-stage heart failure patients. *Clin Transplant*. 2007;21:94-100.
- 40- Mettaufer B, Lampert E, Petitjean P, Bogui P, Epailly E, Schnedecker B et al. Persistent exercise intolerance following cardiac transplantation despite normal oxygen transport *Int J Sports Med*. 1996;17:277-86
- 41- Sugiura T, Abe N, Mai Nagano M, Katsumasa G, Scott K, Powers SK et al. Changes in PKB/Akt and calcineurin signaling during recovery in atrophied soleus muscle induced by unloading. *AJP-Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:1273-7381.
- 42- Lindenfeld J, Zolty R, Shakar SF, Levi M, Lowes B, Wolfel EE et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: Part III: common medical problems. *Circulation*. 2005;4;111:113-17.
- 43- Anand RG, Reddy MT, Yau CL, Myers L, Amin RR, Stahls PF et al. Usefulness of Heart Rate as an Independent Predictor for Survival After Heart Transplantation. *Am J Cardiol*. 2009;103:1290-1294.
- 44- Filusch A, Ewert R, Altesellmeier M. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure—the role of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* Jul 15 2011;150:182–85.
- 45- Ferreira AM, Tabet JY, Frankenstein L, Metra M, Mendes M, Zugck C et al. Ventilatory efficiency and the selection of patients for heart transplantation. *Circ Heart Fail*. 2010;3:378-86.
- 46- Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1663-71.
- 47- Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, McKenzie DC, Sheel AW. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol* 2007;584.3:1019-1028.
- 48- Olson TP, Joyner MJ, Dietz NM, Eisenach JH, Curry TB, Johnson BD. Effects of respiratory muscle work on blood flow distribution during exercise in heart failure. *J Physiol*. 2010;588:2487-501.
- 49- Callegaro CC, Martinez D, Ribeiro PA, Brod M, Ribeiro JP. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;171:31-35.
- 50- Laoutaris ID, Dristas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos M, Sfirakis P, Cokkinos DV et al. Inspiratory Muscle Training in Patients With Left Ventricular Assist Device. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:238-241.

- 51- Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S, Manginas A, Gouziouta A, Kallistratos MS. Benefits of physical training on exercise capacity, inspiratory muscle function, and quality of life in patients with ventricular assist devices long-term post implantation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:33-40.
- 52- Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. Contribuição da musculatura inspiratória na limitação ao exercício na insuficiência cardíaca: mecanismos fisiopatológicos. *Rev. Bras Fisioter*. 2012;16:261-67.
- 53- Stein R, Chiappa GR, Güths H, Dall'Ago P, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009;29:392-95.
- 54- Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF. Respiratory muscle work compromises the blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol* 1997;82:1573-1583.
- 55- Harms CA, Wetter TJ, McClaram SR, Pegelow DF, Nিকেle GA et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol* 1998;85:609-618.
- 56- Schmidt H, Francis DP, Rauchhaus M, Werdan K, Piepoli MF. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing. *Int J Cardiol*. 2005;98:369-78.
- 57- Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*. 2001;103:967-72.
- 58- Greutmann M, Le TL, Tobler D, Biaggi P, Oechslin EN, Silversides CK, et al. Generalized muscle weakness in young adults with congenital heart disease. *Heart*. 2011;97:1164-68.
- 59- Ciarka A, Cuyllits N, Vachiery JL, Lamotte M, Degaute JP, Naeije R, van de Borne P. Increased peripheral chemoreceptors sensitivity and exercise ventilation in heart transplant recipients. *Circulation*. 2006;113:252-57.
- 60- Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJ, Kato M, Somers VK. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation*. 1999;100:262-67.
- 61- Fukuda T, Matsumoto A, Kurano M, Takano H, Iida H, Morita T et al. Cardiac output response to exercise in chronic cardiac failure patients. *Int Heart J*. 2012;53:293-98.
- 62- Piepoli MF, Scott A, Coats AJ. Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001;171: 295-303.
- 63- Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise tolerance. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2011;302:1050-1063.

- 64- Piepoli M, Dimopoulos K, Concu A, Crisafulli A. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes. *Int J Cardiol* 2008; 130:3-10.
- 65- Klinge A, Allen J, Murray A, O'Sullivan J. Increased pulse wave velocity and blood pressure in children who have undergone cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:21-25.
- 66- Meneghelo RS; Araújo CGS; Stein R; Mastrocolla LE; Albuquerque PF; Serra SM et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010;95:1-26.
- 67- Ribeiro JP, Stein R, Chiappa GRS. Beyond peak oxygen uptake: new prognostic markers from gas exchange exercise tests in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil*. 2006;26:63-71.
- 68- Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleeman T, Kilkowski A, Bangert M et al. Exercise anaerobic threshold and ventilator efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002;106:3079-84.
- 69- Oliveira RB, Myers J, Araujo CGS, Abella J, Mandic S, Froelicher V. Maximal exercise oxygen pulse as a predictor of mortality among male veterans referred for exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:358-64.
- 70- Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak  $\text{VO}_2$  and  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004;147:354-60.
- 71- Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*. 2000;101:2803-09.
- 72- Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope and peak  $\text{VO}_2$ . *Eur Heart J*. 2000;21:154-61.
- 73- Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115:2410-17.
- 74- Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The ventilatory classification system effectively predicts hospitalization in patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008;28:195-98.

- 75- Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;1;93:588-93.
- 76- Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M. Exercise Oscillatory Ventilation May Predict Sudden Cardiac Death in Heart Failure Patients *J Am Cardiol.* 2007;50:299-308.
- 77- Arena R, Myers J, Abella J. Prognostic value of timing and duration characteristics of exercise oscillatory ventilation in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:341-47.
- 78- Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgain P, Tokmakova M, Dahan M. A noninvasibly determined surrogate of cardiac power (“circulatory power”) at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23:806-814.
- 79- Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Cahalin LP, Arena R. et al Ventilatory power: a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;1;5:621-46.
- 80- Grigioni F, Specchia S, Maietta P, Potena L, Bacchi-Reggiani ML, Ghetti G et al. Changes in exercise capacity induced by heart transplantation: prognostic and therapeutic implications. *Scand J Med Sci Sports.* 2011;21:519-25.
- 81- Zugck C, Kruger C, Durr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J.* 2000;21:540-49.
- 82- Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Ricardi R, Ricardi PG, et al. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure: is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J.* 2001;22:488-96.
- 83- Cipriano G Jr, Yuri D, Bernardelli GF, Mair V, Buffolo E, Branco JN. Analysis of 6minute walk test safety in pre-heart transplantation patients. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92:312-19.
- 84- Alahdad MT, Mansour IN, Napan S, Stamos TD. Six minute walk test predicts long-term all-cause mortality and heart failure rehospitalization in African American Patients Hospitalized with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.*2009;15:130-35.
- 85- ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-17.

- 86- Castel MA, Méndez F, Tamborero D, Mont L, Magnani S, Tolosana JM et al. Six-minute walking test predicts longterm cardiac death in patients who received cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2009;11(3):338-42.
- 87- Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bocchi EA. Validação da versão em português do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq. Bras. Cardiol*. 2009;93:36-41.
- 88- Stolf NAG, Sadala MLA. Os significados de ter o coração transplantado: a experiência dos pacientes. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2006;21:314-23.
- 89- Bunyamin V, Spaderna H, Weidner G. Health behaviors contribute to quality of life in patients with advanced heart failure independent of psychological and medical patient characteristics. *Qual Life Res*. 2012;13:234-37.
- 90- Buendia F, Almenar L, Martínez DL, Sanches LI, Navarro J, Agüero JM. et al. Relationship between functional capacity and quality of life in heart transplant patients. *Transplant Proc*. 2011;43:2251-52.

## **Capítulo III**

### **Objetivo**

Avaliar a força muscular inspiratória, a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes pós transplante cardíaco com pacientes em acompanhamento em uma coorte ambulatorial de insuficiência cardíaca.

### **Objetivo Secundário**

Comparar a força muscular inspiratória, a capacidade funcional e a qualidade de vida de pacientes pós-transplante cardíaco com pacientes em acompanhamento em um ambulatório especializado em insuficiência cardíaca.

## Capítulo IV

### ARTIGO

# **Força Muscular Inspiratória, Capacidade Funcional e Qualidade de Vida em uma Amostra de Pacientes Pós Transplante Cardíaco**

Título resumido: Força inspiratória, capacidade funcional e qualidade de vida em transplantados cardíacos

**Palavras-chave:** transplante de coração; insuficiência cardíaca; pressão inspiratória máxima, capacidade de exercício, bem estar.

## Resumo

**Introdução:** O transplante cardíaco (TRX) é a última alternativa que pacientes com insuficiência cardíaca (IC) têm para recuperar a função hemodinâmica cardiovascular.

**Objetivo:** Avaliar a função muscular inspiratória, a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes submetidos ao TRX.

**Métodos:** Estudo transversal que arrolou uma amostra de transplantados há pelo menos um ano de dois hospitais de Porto Alegre, além de insuficientes cardíacos estáveis provenientes de um ambulatório terciário especializado da mesma cidade. Força muscular inspiratória (P<sub>Imáx</sub>), teste de caminhada de 6 minutos (TC-6') e o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) foram realizados. O questionário de qualidade de vida de Minnesota (QQVM) também foi aplicado.

**Resultados:** Dezenove transplantados (tempo médio pós TRX de 7±5 anos), com média de idade de 53 ± 15 anos, sendo 13 (68,5%) homens, além de 417 IC estáveis foram avaliados. A P<sub>Imáx</sub> foi de 93 ± 30 pós TRX vs 60 ± 12 cmH<sub>2</sub>O (P<0,001). O TCPE evidenciou consumo de oxigênio de pico de 17,2±4 vs 15,9±4 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (P=0,17). A distância percorrida no TC-6' foi de 326 ± 73 e 349 ± 106 metros (P=0,19). Já o QQVM apresentou valores de 36 ± 20 vs 32 ± 15; (P=0,39).

**Conclusão:** Pacientes que realizaram TRX há mais de um ano apresentam força muscular inspiratória superior, mas capacidade funcional e qualidade de vida semelhante a de pacientes estáveis com insuficiência cardíaca.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca sistólica é uma síndrome complexa que envolve a incapacidade do coração em gerar um adequado débito, manifestando-se principalmente por dispnéia e fadiga. Limitação ao esforço físico ocorre em pelo menos 50% dos pacientes e é decorrente de alterações hemodinâmicas, neuro-humorais e metabólicas.<sup>1</sup> A manutenção deste quadro fisiopatológico multissistêmico leva a falência do órgão e à necessidade do transplante cardíaco (TRX). Tal procedimento objetiva recuperar a função hemodinâmica cardíaca e aumentar a expectativa de vida.<sup>2,3</sup>

Apesar de uma melhora na capacidade funcional após o TRX a herança fisiopatológica deixada pela insuficiência cardíaca pode comprometer a resposta ao exercício ao longo do tempo.<sup>4,5</sup> Fatores como disfunção endotelial, disfunção diastólica, tipo de cirurgia (bicaval ou bi-atrial), disfunção muscular esquelética e disfunção periférica pode levar a um maior ou menor grau de limitação ao esforço.<sup>4, 5, 6,7</sup>

A hiperventilação intra-esforço, a qual tem sido detectada em pacientes transplantados, pode ser conseqüência de diferentes mecanismos fisiopatológicos. Um deles se relaciona à disfunção muscular respiratória, que ocorre pelo aumento da ativação simpática, hipoperfusão e fadiga, tanto diafragmática quanto da musculatura acessória.<sup>8,9</sup> Nesse cenário, é importante a avaliação da força muscular inspiratória através da pressão inspiratória máxima (P<sub>Imáx</sub>), assim como a mensuração da capacidade funcional, uma vez que tais análises podem ter implicações na qualidade e quiça na expectativa de vida destes indivíduos.<sup>10, 11,12</sup>

Sendo assim, o objetivo desse estudo foi o de avaliar a função muscular inspiratória, capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes submetidos ao transplante cardíaco há mais de um ano e compará-los a um grande grupo de pacientes com insuficiência cardíaca estável.

## **MÉTODOS**

Estudo transversal que arrolou pacientes provenientes de dois hospitais de referência de Porto Alegre (Brasil) e de seus ambulatórios especializados. Os indivíduos foram recrutados de forma consecutiva a partir da lista de consultas. Foram considerados elegíveis para o estudo sujeitos com idade acima de 18 anos, com pelo menos 12 meses pós-transplante, em tratamento farmacológico sem modificações há pelo menos três meses e sem restrições ósteo-musculares para a realização dos testes. O grupo controle de pacientes com insuficiência cardíaca foi obtido de forma consecutiva, a partir de um banco de dados do Laboratório de Fisiopatologia do Exercício do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O banco de dados é formado por pacientes previamente avaliados por pesquisadores treinados para a realização dos protocolos em estudos anteriores. Todos os pacientes do banco estavam estáveis há pelo menos 3 meses no período em que foram avaliados e o critério de inclusão neste estudo foi a presença dos dados referentes ao teste cardiopulmonar de exercício máximo, teste de caminhada de seis minutos e avaliação da força muscular inspiratória.

Após convite inicial, os transplantados eram informados sobre a realização dos testes de exercício e mensuração da P<sub>lmáx</sub>, além da aplicação do questionário de Qualidade de Vida de Minnesota (QQVM). Após, assinavam termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O protocolo do estudo foi

aprovado pelos Comitês de Ética de ambas instituições envolvidas no experimento.

### **Teste cardiopulmonar de exercício (TCPE)**

Todos os testes foram realizados pelo mesmo cardiologista (RS), o qual é devidamente habilitado pelo Departamento de Ergometria e Reabilitação (DERC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). A monitorização foi realizada através de um eletrocardiograma de doze derivações (Elite, Micromed-Biotecnologia, Brasília, Brasil).e o teste de exercício realizado em esteira rolante Inbramed (TK10200 Porto Alegre, Brasil). Protocolo de rampa individualizado, programado para durar entre 8 a 12 minutos, com medidas de pressão arterial a cada 3 minutos ou sempre que o ergoespirometrista julgasse necessário, foi usado. A análise de gases expirados foi realizada a cada ciclo respiratório pelo sistema Cortex (Metalyzer 3B, Leipzig, Alemanha).<sup>13</sup>

### **Teste de força muscular inspiratória**

A força muscular inspiratória foi avaliada sempre pelo mesmo examinador (MG), através da medida P<sub>I</sub>máx. As mensurações foram obtidas utilizando um transdutor de pressão (Globalmed MVD300, Porto Alegre, Brasil). Os procedimentos foram repetidos até cinco vezes e as três maiores medidas foram consideradas válidas, desde que a variação entre elas não fosse maior que 10%, seguindo as diretrizes para testes de função pulmonar.<sup>14</sup> O teste foi realizado sempre pelo menos 2 horas após o TCPE. Foi realizada uma comparação de resultados para determinar disfunção muscular inspiratória através de quatro fórmulas validadas na literatura:

# **Black e Hyatt:**<sup>15</sup> P<sub>lm</sub> Homens: 143 – (0,55 x idade); P<sub>lm</sub> Mulheres 104 – (0,51 x idade).

# **Neder:**<sup>16</sup> P<sub>lm</sub> Homens: 0,80 (idade) + 155,3; P<sub>lm</sub> Mulheres: 0,49 (idade) + 110,4.

# **Nawa:**<sup>17</sup> P<sub>lm</sub> = 88,82 - (0,51 x idade) + (19,86 x gênero) - [Homens 1; Mulheres 0 ]).

# **Simões:**<sup>18</sup> P<sub>lm</sub> Homens: 0,76 (idade) + 125,0; P<sub>lm</sub> Mulheres: 0,85 (idade) + 80,7 + (- 0,3) x peso.

### **Teste de caminhada de 6 minutos (TC-6')**

O TC-6' foi realizado sempre pelo mesmo examinador (MG,) de acordo com as diretrizes estabelecidas pela *American Thoracic Society*.<sup>14</sup> O teste foi conduzido em um mesmo corredor adaptado, com marcações de 30 metros. Nesta avaliação os pacientes eram orientados a percorrer a maior distância possível ao longo de 6 minutos.<sup>19</sup> Esse teste foi realizado pelo menos 24 horas após o TCPE.

### **Questionário de qualidade de vida de Minnesota (QQVM)**

Os pacientes eram orientados a responder o QQVM, composto por 21 itens referentes aos últimos 30 dias. O resultado foi avaliado por meio da pontuação total obtida no questionário. Quanto menor a pontuação, melhor a qualidade de vida.<sup>20</sup>

### **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Teste de Shapiro-Wilk foi empregado para confirmação da distribuição normal das variáveis. Variáveis contínuas foram comparadas através do Teste T

de Student pareado para a comparação das fórmulas e para amostras independentes na comparação entre os grupos. Teste do qui-quadrado foi usado para comparação de variáveis categóricas. A concordância entre as fórmulas de predição da pressão inspiratória foi avaliada através da estatística kappa. O valor P considerado significativo foi menor que 0,05. Para a análise estatística foi usado o software IBM SPSS versão 20,0 (*Statistical Package for Social Sciences*, EUA)

## RESULTADOS

Dos 67 pacientes avaliados foram incluídos Dezenove sujeitos submetidos a TRX (Figura 1), com média de idade de  $53 \pm 15$  anos, sendo 13 (68,5%) do sexo masculino. O tempo médio entre a realização do TRX e a coleta de dados foi de  $7 \pm 5$  anos (Tabela 1). Todos os pacientes estavam em uso de beta-bloqueadores e de algum imunossupressor. A depuração da creatinina endógena média esteve elevada nestes pacientes, com insuficiência renal crônica sendo detectada em mais de 30% dos mesmos. A tabela 2 mostra as comorbidades clínicas e os fármacos em uso nessa amostra.

O TCPE evidenciou um consumo de oxigênio de pico ( $VO_{2\text{pico}}$ ) de  $17,2 \pm 4,4$  (Tabela 3). A frequência cardíaca de pico média foi de  $139 \pm 15$  batimentos por minuto. As demais variáveis do TCPE, do TC-6' e do ecocardiograma Doppler com mapeamento de fluxo em cores estão descritas na tabela 3.

Aplicamos as quatro fórmulas validadas na literatura internacional e muito frequentemente utilizadas para determinação de fraqueza da musculatura inspiratória a partir da medida da  $Pl_{\text{máx}}$  (manovacuometria). Na tabela 4 ficam evidentes as discrepâncias entre as fórmulas para predição da  $Pl_{\text{máx}}$ , pois as

classificações, quando aplicadas em ambos os grupos, mostraram uma incidência de fraqueza muscular que variou entre 5% e 74% e entre 37% e 92%, respectivamente. Considerando tal evidência optamos por avaliar a PImáx como uma variável contínua e esta se mostrou significativamente mais elevada no grupo dos transplantados quando estes foram comparados aos pacientes com insuficiência cardíaca estável ( $93 \pm 30$  versus  $60 \pm 12$  cmH<sub>2</sub>O,  $P < 0,001$  – Figura 2). Na tabela 5 estão descritas as demais comparações entre os grupos, não sendo observadas diferenças: VO<sub>2</sub> pico ( $17,2 \pm 4,4$  versus  $15,9 \pm 4,0$  mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>,  $P=0,17$ ); distância no TC-6' ( $326 \pm 73$  versus  $349 \pm 106$  metros,  $P=0,19$ ); QQVM ( $36 \pm 20$  versus  $32 \pm 15$ ,  $P=0,39$ ).

## DISCUSSÃO

Nessa amostra de pacientes submetidos ao TRX há pelo menos 12 meses, observamos que os mesmos apresentam PImáx significativamente mais elevada do que seus pares com insuficiência cardíaca estável e que estão em acompanhamento em um ambulatório terciário especializado. É interessante citar que a despeito deste achado, tanto a capacidade funcional, avaliada através de TCPE e TC-6', quanto a qualidade de vida avaliada através do questionário de Minnesota, foram semelhantes entre transplantados e aqueles com insuficiência cardíaca crônica.

Já é uma evidência estabelecida que o TRX ortotópico seja capaz de promover aumento na sobrevida e redução nos sintomas em repouso. No entanto, a capacidade de exercício mensurada através do TCPE tem se mostrado marcadamente reduzida quando comparada aquela de indivíduos normais.<sup>21,22</sup> São muitos os fatores fisiopatológicos que parecem explicar essa baixa

capacidade funcional, mesmo após muito tempo da data do TRX. Respostas hemodinâmicas e autonômicas alteradas, necessidade do uso de fármacos que podem provocar disfunção endotelial, além de uma herança patológica que não é simplesmente substituída por um “novo coração”, são alguns dos substratos que podem ter impacto na inabilidade desses pacientes passarem a ter uma capacidade de exercício normal após o TRX.<sup>23</sup>

Estudos têm demonstrado que em transplantados o débito cardíaco no exercício máximo é reduzido em torno de 30% a 40%. Tal fato ocorre em virtude da ausência de inervação simpática, o que leva a alteração na complacência cardíaca e resulta em menor ou maior grau de disfunção diastólica, com uma subsequente inclinação da curva volume-pressão para a esquerda.<sup>24,25</sup> Nesse particular, mesmo com um aumento nas pressões de enchimento durante o exercício, não se observa platô no consumo de oxigênio no pico do esforço.<sup>4</sup> Cabe salientar que a frequência cardíaca de repouso dos pacientes submetidos ao TRX é mais elevada (de 14 a 26 batimentos) do que em sujeitos saudáveis. Isso ocorre em virtude do aumento relacionado à despolarização intrínseca do nodo sinoatrial por ausência de inervação parassimpática, assim como pela ação das catecolaminas liberadas pela supra-renal.<sup>26</sup>

Leung e colaboradores<sup>27</sup> avaliaram o  $VO_{2\text{pico}}$  de 95 pacientes submetidos ao TRX e os comparou com 92 indivíduos aparentemente saudáveis. Após pelo menos um ano da data da cirurgia, os transplantados apresentavam uma capacidade funcional muito inferior ( $VO_{2\text{máx}}$   $19,9 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  versus  $34,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ;  $p < 0,001$ ), mesmo após 2/3 deles terem participado de um programa de reabilitação fase II por 10 semanas pós TRX e terem sido encorajados a se exercitarem fora do hospital daí em diante.

Chama a nossa atenção que a literatura é muito pobre no quesito comparação da capacidade funcional entre transplantados tardios e pacientes com insuficiência cardíaca estável (não listados para transplante). Em um dos raros estudos nos quais os autores simplesmente apresentam as médias do  $VO_{2\text{pico}}$ ,<sup>28</sup> quinze pacientes jovens que foram transplantados (de  $30 \pm 6$  anos), apresentavam  $VO_{2\text{pico}}$  de  $31 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . versus  $19 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  de 22 insuficientes cardíacos mais velhos (média de idade de 46 anos). Por outro lado, quando comparamos essa informação com a observação proveniente dos nossos resultados, identificamos que os 19 pacientes transplantados apresentavam um  $VO_{2\text{máx}}$  semelhante ao da média dos 417 pacientes com insuficiência cardíaca ( $17,2 \pm 4,4 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  versus  $15,9 \pm 4,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ). Da mesma forma, a distância percorrida no TC-6', um marcador de capacidade funcional submáxima, não foi diferente entre os grupos ( $326 \pm 73$  metros nos transplantados versus  $349 \pm 106$  metros naqueles com insuficiência cardíaca).

Além das respostas cardíacas prejudicadas, aspectos relacionados aos músculos esqueléticos periféricos e a falta de condicionamento também podem ser fatores contribuintes na limitação ao esforço.<sup>22,23,28,29</sup> Se por um lado os pacientes transplantados de nossa amostra apresentam capacidade funcional reduzida, mas semelhante a dos pacientes com insuficiência cardíaca, a força muscular inspiratória dos primeiros se mostrou significativamente maior ( $PI_{\text{máx}}$ :  $93 \pm 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  versus  $60 \pm 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ ;  $p < 0,001$ ). Não encontramos na literatura nenhum estudo que explorou esse tópico, sendo esse achado uma observação inédita e que somente se presta para especulações.

Estudos recentes demonstram que os músculos inspiratórios podem limitar o desempenho físico em atletas, em pessoas saudáveis e também em pacientes

com insuficiência cardíaca.<sup>30,31</sup> Nesses últimos, uma dessas alterações pode se traduzir por fraqueza muscular inspiratória, definida arbitrariamente como uma PImáx menor do que 70% do previsto para sexo, idade ou peso, dependendo da fórmula utilizada. Nesse particular, é de suma importância que se tenha em mente que em nosso estudo, para o cálculo da PImáx prevista, as quatro equações validadas na literatura foram aplicadas<sup>15,16,17,18</sup> em ambos os grupos. E os valores percentuais do previsto pelas quatro equações se mostraram muito dispares. Por sinal, a estatística *Kappa* evidenciou uma pobre concordância entre elas, com todas apresentando uma fraca correlação (de 0,13 a 0,45). Sendo assim, optamos por avaliar a PImáx como uma variável contínua, já que além do supracitado, as fórmulas nunca foram validadas em pacientes com insuficiência cardíaca, tampouco em transplantados.

Como era de se esperar, a fração de ejeção entre os transplantados e os pacientes com insuficiência cardíaca em nossa amostra foi muito diferente ( $63\% \pm 10$  versus  $37 \pm 11\%$ ;  $p < 0,01$ ). Uma única publicação do início dos anos 2000 descreve não existir correlação entre força muscular inspiratória e fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos pacientes com insuficiência cardíaca.<sup>8</sup> No entanto, pacientes transplantados e os com insuficiência cardíaca comumente apresentam disfunção quimio e metaborreflexa, alterações essas que impactam na PImáx.<sup>11,12,16</sup> Na ausência de qualquer referência nesta área do conhecimento, uma possibilidade para explicar nossos achados é que alguns mecanismos centrais possam estar mais preservados nos transplantados (coração mais jovem e com o inotropismo normalizado), do que nos portadores de disfunção ventricular esquerda. Tal fato poderia servir como fator de menor

descompensação periférica nos primeiros, fornecendo maior substrato energético para a musculatura inspiratória e se traduzindo por uma maior  $P_{lm\acute{a}x}$ .

Assim como a capacidade funcional, a qualidade de vida avaliada pelo *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* também não foi diferente entre os dois grupos em nosso estudo. Essa informação aparentemente simples ainda não foi descrita na literatura. A pontuação dos transplantados foi de  $36 \pm 20$  versus  $32 \pm 15$  nos insuficientes cardíacos crônicos ( $p=0,39$ ). É interessante observar que nos dois grupos a resposta ao questionário foi bastante satisfatória e isso ocorreu a despeito de todas as potenciais mazelas que circundam esses pacientes. Uma especulação factível é de que todos os pacientes vinham sendo bem acompanhados por uma equipe multidisciplinar, tinham consultas regulares em ambulatórios especializados em transplante cardíaco e em insuficiência cardíaca, além de estarem estáveis clinicamente.

Nosso experimento apresenta algumas limitações que não podem deixar de ser mencionadas. Primeiro, nossa amostra constou de “somente” 19 transplantados. É possível que se toda a população fosse efetivamente avaliada, os resultados poderiam ser diferentes (viés de seleção / validade interna a ser confirmada). No entanto, esta é uma população rara e, cabe salientar termos sido capazes de avaliar 30% de todos os transplantados vivos de nosso estado (19 de 67 sujeitos). Segundo, todas as comparações foram feitas com pacientes portadores de insuficiência cardíaca, 100% deles acompanhados em um ambulatório especializado de um único centro. Sendo assim, qualquer extrapolação, tanto para outras populações de transplantados quanto para pacientes com insuficiência cardíaca acompanhados em outros centros e/ou outros ambulatórios, é possível (validade externa a ser confirmada). Agora, como

a maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca estável não recebe o cuidado que os 417 sujeitos arrolados nesta pesquisa recebiam no momento da coleta dos dados, é pelo menos razoável supor que diferenças ainda maiores poderiam incidir. Terceiro, se a ampla maioria dos 436 TCPE (+ de 95%) foram realizados pelo mesmo examinador, o mesmo não se pode dizer dos demais exames. Como os dados dos pacientes com insuficiência cardíaca foram retirados de um banco de dados de nosso grupo de pesquisa, tal fato pode fazer com que um mesmo exame tenha sido realizado com maior ou menor proficiência técnica (viés de aferição). Porém, todos os dados inseridos neste banco foram coletados por pesquisadores experientes e proficientes, motivo pelo qual acreditamos na acurácia dos resultados.

**Conclusão:** pacientes que realizaram TRX há mais de um ano apresentam força muscular inspiratória superior, mas capacidade funcional e qualidade de vida semelhante a pacientes estáveis com insuficiência cardíaca.

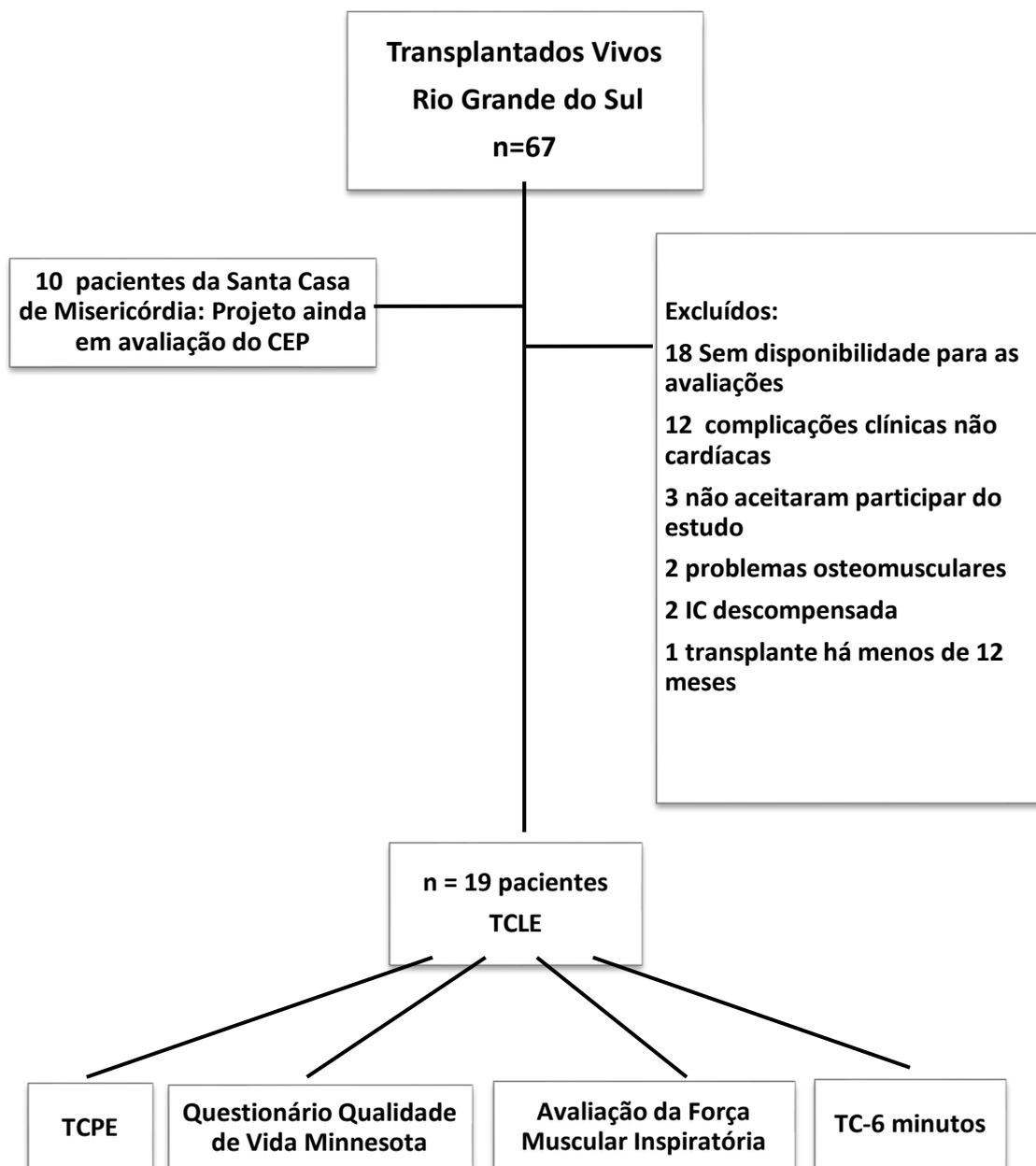
## REFERÊNCIAS

- 1- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;15;348:2007-18.
- 2- Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation.* 2007;116):434-48.
- 3- Bocchi EA, Fiorelli. A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:637-45.
- 4- John R, Rajasinghe HA, Mancini DM et al. Factors affecting long term survival (>10 years) after cardiac transplantation in the cyclosporine era. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:189-94.
- 5- Patel AR, Kuvin JT, Pandian NG et al. Heart failure etiology affects peripheral vascular endothelial function after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:195-200.
- 6- Schaufelberger M, Eriksson BO, Lönn L et al. Skeletal muscle characteristics, muscle strength and thigh muscle area in patients before and after cardiac transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:59-67.
- 7- Fischer D, Rossa S, Landmesser U et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J.* 2005;26:65-69.
- 8- Meyer FJ, Borst MM, Zuck C et al. Respiratory Muscle Dysfunction in Congestive Heart Failure. Clinical Correlation and Prognostic Significance. *Circulation* 2001;103:2153-58.
- 9- Cahalin LP, Semigran MJ, Dec GW. Inspiratory muscle training in patients with chronic failure awaiting cardiac transplantation: results of a pilot clinical trial. *Phys Ther.* 1997;77:830-38.
- 10- Nanas SN, Terrovitis JV, Charitos C et al. Ventilatory response to exercise and kinetics of oxygen recovery are similar in cardiac transplant recipients and patients with mild chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1154-59.
- 11- Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6:95-101.
- 12- Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1663-71.

- 13- American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J. Rev Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77.
- 14- American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS "Statement on respiratory muscle testing". In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166:518-624.
- 15- Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Res Dis*. 1969;99:696-702.
- 16- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:719–27.
- 17- Nawa RK, Gastaldi AC, da Silva EA, Augusto V dos S, Rodrigues AJ, Evora PR. Predicted preoperative maximal static respiratory pressures in adult cardiac surgeries: evaluation of two formulas. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012; 27:240-50.
- 18- Simões RP, Deus AP, Auad MA et al. Maximal respiratory pressure in healthy 20 to 89 year-old sedentary individuals of central São Paulo State. *Rev Bras Fisioter*. 2010;14:60-67.
- 19- American Thoracic Society Statement: Guideline for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-17.
- 20- Rector TS, Kubo SH and Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2. Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Fail* 1987;3:198–209.
- 21- Savin WM, Haskell WL, Schroeder JS, Stinson EB. Cardiorespiratory responses of cardiac transplant patients to graded, symptom-limited exercise. *Circulation*. 1980;62:55-60.
- 22- Kao AC, Van P, Shaeffer-McCall GS. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation*. 1994;89:2605–15.
- 23- Squires RW. Exercise therapy for cardiac transplant recipients. *Progr Cardiovasc Dis*. 2011;53:429-36.
- 24- Nytrøen K, Myers J, Chan KN, Geiran OR, Gullestad L. Chronotropic responses to exercise in heart transplant recipients: 1-yr follow-up. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90:579-88.
- 25- Roten L, Schmid JP, Merz F et al. Diastolic Dysfunction of the Cardiac Allograft and maximal exercise capacity. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:434-39.

- 26- Salles, FA; Angeline J. Adaptações ao Exercício Pós-Transplante Cardíaco. *Arq. Bras. Cardiol.* 2000;75:79-84.
- 27- Leung TC, Ballman KV, Allison TG et al. Clinical predictors of exercise capacity 1 year after transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:16-27.
- 28- Carvalho VO, Pascoalino LN, Bocchi EA, Ferreira SA, Guimarães GV. Heart rate dynamics in heart transplantation patients during treadmill cardiopulmonary exercise test: a pilot study. *Cardiol J.* 2009;16:254-58.
- 29- Notarius CF, Levy RD, Tully A, Fitchett D, Magder S. Cardiac versus noncardiac limits to exercise after heart transplantation. *Am Heart J* 1998;135:339-48.
- 30- Carter R, Al-Rawas OA, Stevenson A, McDonagh T, Stevenson RD. Exercise responses following heart transplantation: 5 year follow-up. *Scott Med J.* 2006;51:6-14.
- 31- St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol.* 2000;529:493-504.

Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes do estudo



**Figura 2. Diferença na Pressão Inspiratória Máxima entre pacientes submetidos ao transplante cardíaco e pacientes com insuficiência cardíaca**

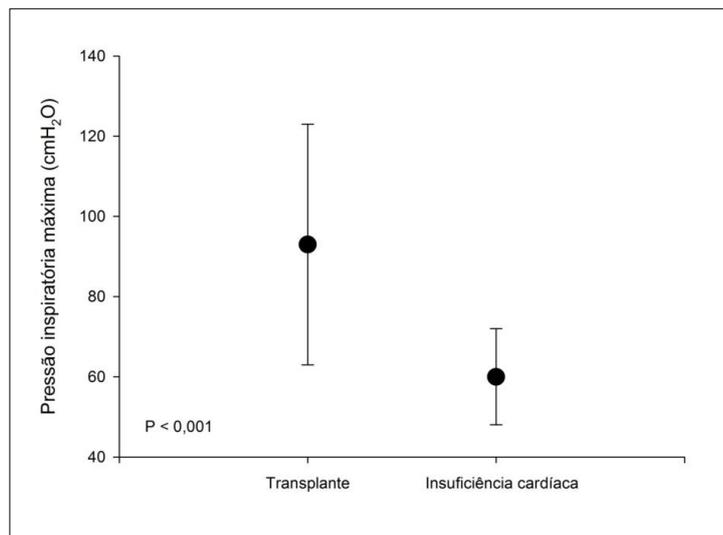


Tabela 1. Características dos pacientes transplantados

	<b>Transplantados cardíacos (N=19)</b>
Idade (anos)	53,5 ± 15,2
Sexo Masculino (%)	13 (68,5)
Estatura (cm)	170 ± 10
Peso (kg)	78,0 ± 15,5
IMC	26,8 ± 5,2
Tempo desde o Transplante (anos)	7,5 ± 5,4
Idade Doador (anos)	26,0 ± 8,0
Sexo Masculino Doador (%)	13 (68,5)
Tempo de Isquemia (min)	206,7±81,8
Tempo de Extracorpórea (min)	117,6±25,3
Etiologia da Insuficiência Cardíaca	
Dilatada (%)	10 (52,6)
Isquêmica (%)	6 (31,5)
Congênita (%)	3 (15,8)
Classe funcional da NYHA	
I (%)	2 (10,5)
II (%)	12 (63,2)
III (%)	5 (24,3)

Resultados descritos como média ± desvio padrão ou porcentagem

IMC – Índice de Massa Corporal / NYHA – *New York Heart Association*

Tabela 2. Comorbidades clínicas e fármacos em uso nos pacientes transplantados

<b>Transplantados cardíacos (N=19)</b>	
<b>Comorbidades</b>	
HAS (%)	15 (78,9)
DM (%)	6 (31,5)
IC (%)	2 (10,5)
Ex-tabagismo (%)	9 (47,3)
Dislipidemia (%)	15 (78,9)
IRC (%)	6 (31,5)
DCE (ml/min)	84,6 ± 33,0
<b>Fármacos</b>	
AAS (%)	12 (63,2)
Beta-bloqueador (%)	19 (100)
Estatina (%)	16 (84,2)
Antagonista do cálcio (%)	5 (26,3)
BRA (%)	7 (36,8)
IECA (%)	6 (31,6)
Tiazídico (%)	5 (26,3)
Diurético de Alça (%)	8 (42,1)
Micofenolato (%)	13 (68,4)
Ciclosporina (%)	18 (94,7)
Tacrolimus (%)	6 (31,6)
Corticóide (%)	9 (47,3)

HAS – hipertensão arterial sistêmica / DM – diabetes mellitos

IC – insuficiência cardíaca / IRC – insuficiência renal crônica

DCE – depuração da creatinina endógena / AAS – ácido acetil salicílico

BRA – bloqueador do receptor da angiotensina II / IECA – inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio

Tabela 3. Avaliação funcional e ecocardiográfica dos pacientes transplantados

	<b>Transplantados cardíacos (N=19)</b>
<b>Teste Cardiopulmonar</b>	
VO <sub>2</sub> Pico 10mL.Kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	17,2 ± 4,4
R Pico	1,1 ± 0,1
VE/VCO <sub>2</sub> Slope	43,1 ± 11,1
Pulso de Oxigenio mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> /bpm	10,5 ± 2,6
Potência Circulatória mmHg.mL.kg-1. min-1	2454,6 ± 827,0
Potência Ventilatória	3,5 ± 1,1
FC pico (bpm)	138,7 ± 14,7
PAM pico (mmHg)	94 ± 12
VE Pico	57,6 ± 19,1
VE/VO <sub>2</sub> Pico	41,0 ± 10,8
VE/VCO <sub>2</sub> Pico	38,3 ± 9,4
<b>Distância no TC6M (m)</b>	326,1 ± 73,1
<b>Ecocardiograma</b>	
DSVE (mm)	32 ± 7,6
DDVE (mm)	46 ± 5,3
FEVE (%)	62,8 ± 10,4
<b>Força Muscular Inspiratória</b>	
PI máxima (cmH <sub>2</sub> O)	92,9 ± 30,4

Resultados descritos como média ± desvio padrão

VO<sub>2</sub> – consumo de oxigênio / R – quociente respiratório / VE – Volume expirado / FC – frequência cardíaca / PAM – pressão arterial média / VE/VO<sub>2</sub> – equivalente ventilatório para o oxigênio / VE/VCO<sub>2</sub> – equivalente ventilatório para o dióxido de carbono / TC6M – Teste de caminhada dos 6 minutos / DSVE – diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo / DDVE – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo / FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo / PI- pressão inspiratória

Tabela 4. Comparação das fórmulas de predição da pressão inspiratória e suposta prevalência de fraqueza muscular inspiratória em pacientes transplantados e com insuficiência cardíaca

		<b>Neder et al.<sup>16</sup></b>	<b>Black et al.<sup>15</sup></b>	<b>Nawa et al.<sup>17</sup></b>	<b>Simões et al.<sup>18</sup></b>
<b>Transplante (N=19)</b>	<b>PI Prevista (cmH<sub>2</sub>O)</b>	118 ± 15	102 ± 18,0	75 ± 11	147 ± 33
	<b>FMV (%)</b>	6 (32)	5 (26)	1 (5)	14 (74)
<b>IC Controle (N=435)</b>	<b>PI Prevista (cmH<sub>2</sub>O)</b>	95 ± 15	110 ± 6	79 ± 6	108 ± 10
	<b>FMI (%)</b>	280 (67)	383 (92)	154 (37)	368 (88)

PI – pressão inspiratória / FMV – fraqueza muscular inspiratória / IC – insuficiência cardíaca

Tabela 5. Comparação entre pacientes transplantados e com insuficiência cardíaca

	<b>Transplante (N=19)</b>	<b>IC (N=417)</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos)</b>	53,6 ± 15,2	58,5 ± 10,6	0,108
<b>Sexo Masculino (%)</b>	13 (68)	209 (50)	0,16
<b>Estatura (cm)</b>	170 ± 10	163 ± 9	0,001
<b>Peso (kg)</b>	78 ± 15	74 ± 13	0,186
<b>IMC</b>	26,8 ± 5	27,3 ± 4	0,547
<b>FEVE (%)</b>	63 ± 10	37 ± 11	<0,001
<b>VO<sub>2</sub> Pico</b>	17,2 ± 4,4	15,9 ± 4,0	0,17
<b>R Pico</b>	1,11 ± 0,1	1,04 ± 0,1	0,004
<b>Distancia TC6M (m)</b>	326 ± 73	349 ± 106	0,19
<b>Minnessota</b>	36 ± 20	32 ± 15	0,39
<b>PI<sub>máx</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	93 ± 30	60 ± 12	<0,001

Resultados descritos como média ± desvio padrão

IMC – Índice de Massa Corporal / FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

VO<sub>2</sub> - consumo de oxigênio / R- quociente respiratório / TC6M – teste de caminhada dos 6 minutos / Minnessota - questionário de qualidade de vida de Minnessota

PI<sub>máx</sub> – pressão inspiratória máxima

## **Anexo 1. Termo de Informação e Consentimento para participação em Pesquisa**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**INFORMAÇÃO SOBRE O PROJETO:** Convidamos vocês a participar desta pesquisa que tem o objetivo de avaliar sua qualidade de vida, capacidade de realizar exercícios e a sua musculatura respiratória e com estes exames avaliar sua saúde.

Serão realizadas avaliações em esteira para avaliar o quanto você consegue caminhar, avaliação da sua capacidade de respirar sem ficar cansado, avaliar sua qualidade de vida e capacidade física, respondendo um questionário.

Temos como objetivo proporcionar uma avaliação mais completa de seu atual estado de saúde deixando estas informações ao seu acompanhamento realizado junto ao ambulatório de transplante cardíaco do Instituto de Cardiologia de Porto Alegre.

**RISCOS E DESCONFORTOS:** No teste de caminhada na esteira, sua capacidade de caminhar será avaliada com um aumento de velocidade e inclinação desta esteira onde você caminhará até cansar sendo avaliado pelo médico cardiologista responsável. Você pode apresentar durante o teste dores no peito, falta de ar, aumento da pressão e do seu batimento cardíaco, sendo controlado pelo cardiologista que aplicará o teste.

A outra avaliação que será realizada é de sua capacidade de respirar onde você irá assoprar e puxar o ar em um aparelho por três a seis vezes. Existe a possibilidade de você sentir dores no abdômen, tontura e dor de cabeça estando a equipe médica acompanhando sua avaliação.

**BENEFÍCIOS:** Estas avaliações serão colocadas no seu acompanhamento junto ao ambulatório de Transplante cardíaco e realizando uma avaliação e um acompanhamento mais direcionado para sua saúde.

### **PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS AO LONGO DA PESQUISA**

Juntamente com sua visita nas suas consultas ambulatoriais no Instituto de cardiologia de Porto alegre o participante responderá os questionários de qualidade de vida e condicionamento físico, sendo agendado uma nova data para suas avaliações na esteira e de avaliação da sua musculatura respiratória sendo entregue após todos realizarem suas avaliações seus resultados finais.

**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) garantir a exatidão dos resultados obtidos.

**CONTATO:** Caso o senhor ou a senhora apresentarem qualquer dúvida referente ao projeto fica a disposição os contatos dos pesquisadores responsáveis Márcio Garcia Menezes (51) 98826860, Eduardo Lima Garcia (51)98418989 e Dr Ricardo Stein pelo número (51) 98062423.

**VOLUNTARIEDADE E POSSIBILIDADE DE ABANDONO:** A sua participação no estudo é voluntária e caso você não aceite participar do estudo será garantido a continuidade de seu tratamento no ambulatório de transplante cardíaco do instituto de cardiologia como você realizava anteriormente, mesmo que você desista do estudo no decorrer de suas avaliações.

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

**NOVAS INFORMAÇÕES:** Aos participantes será assegurado o fornecimento de seus resultados ao longo do estudo. A sua assinatura neste termo de consentimento dá autorização para utilizar seus dados quando ocorrer necessidade, divulgando os mesmos mantendo e preservando a sua privacidade.

**ACEITAÇÃO:**

(    ) CONCORDO em participar do estudo **“Avaliação da Musculatura respiratória e Capacidade Funcional em Pacientes pós-operatório de transplante cardíaco”**

NOME: \_\_\_\_\_

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

ASSINATURA:

\_\_\_\_\_

PESQUISADORES

\_\_\_\_\_

PESQUISADORES

\_\_\_\_\_