



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

ISABELA PILAR MORAES ALVES DE SOUZA

**VALOR INDEPENDENTE E ADICIONAL DO TESTE CARDIOPULMONAR DE
EXERCÍCIO À CLASSIFICAÇÃO DA *NEW YORK HEART ASSOCIATION* EM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador-Bahia

2022

ISABELA PILAR MORAES ALVES DE SOUZA

**VALOR INDEPENDENTE E ADICIONAL DO TESTE CARDIOPULMONAR DE
EXERCÍCIO À CLASSIFICAÇÃO DA *NEW YORK HEART ASSOCIATION* EM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Fonteles Ritt

Salvador-Bahia

2022

ISABELA PILAR MORAES ALVES DE SOUZA

**“VALOR INDEPENDENTE E ADICIONAL DO TESTE CARDIOPULMONAR
DE EXERCÍCIO À CLASSIFICAÇÃO DA NEW YORK HEART
ASSOCIATION EM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA”**

Dissertação apresentada à Escola
Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, como requisito parcial para
a obtenção do Título de Mestre em
Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 23 de março de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Anderson Donelli da Silveira
Doutor em Medicina
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA

Dr. Carlos Alberto Cordeiro Hossri
Doutor em Ciências
Hospital do Coração - ASS, HCOR

Prof.^a Dra. Ana Marice Ladeia
Doutora em Medicina e Saúde
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

AGRADECIMENTOS

A Deus, a Oxalá e a todos os meus Guias e Orixás por me abençoarem com saúde, sabedoria e paciência para assim poder concluir com êxito essa jornada.

A meus ancestrais, pela força que vem das raízes.

A minha, Moema, pelo amor incondicional e porto seguro.

A meu pai, Plínio, pelo amor e incentivo.

A meu irmão Plínio pela disponibilidade amorosa em me aconselhar e às minhas irmãs Ísis, Raísa e Aline, pela torcida.

A minha madrinha Nilzete, pelo suporte amoroso.

A toda minha família, de laços de sangue e de laços de amor, pelo apoio e orações.

A meu companheiro Serginho por sempre estar ao meu lado, me apoiando, me incentivando, com seu imenso amor.

A meus amigos e amigas, pela compreensão por tantos momentos que estive ausente, mas por saberem que “longe é um lugar que não existe” para nós.

A Cynthia Sampaio, por me ajudar a crescer e evoluir.

A Dr Gilson Feitosa, Dr Gilson Feitosa-Filho e todos os professores do Hospital Santa Izabel, por serem grandes incentivadores nos meus primeiros passos na pesquisa, quando eu era ainda residente de cardiologia.

Aos meus mestres do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, por terem acreditado na “residente baiana” e por terem me dado, com virtuosismo, “a régua e o compasso” na Ergometria. Minha gratidão especial à Dr Luiz Eduardo Mastrocola, Dr Romeu Meneghelo e Dr Carlos Hossri.

A meu orientador Prof. Dr. Luiz Eduardo Fonteles Ritt, por tamanha dedicação e paciência em me conduzir no horizonte acadêmico.

Aos estudantes do grupo de pesquisa, pela cooperação, e a Verônica por me ajudar a compreender o Excel!

Aos professores da EBMSP, por todo o aprendizado.

Aos colegas de turma da pós-graduação, pela cooperação e por tornar nossas aulas mais leves.

Aos funcionários da EBMSP, e em especial a Sr Edésio Pereira das Neves (*in memoriam*), por ter me recepcionado semanalmente com um sorriso acolhedor.

RESUMO

Introdução: O Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) é o padrão-ouro para avaliação funcional na insuficiência cardíaca (IC), mas não foi avaliado adequadamente em comparação à classificação da *New York Heart Association* (NYHA). **Objetivo:** avaliar o valor independente e adicional do TCPE à análise funcional da NYHA em pacientes com IC e fração de ejeção (FE) < 50%. **Métodos:** estudo de coorte prospectivo em pacientes com IC e FE < 50%, encaminhados para realizar um TCPE como parte de uma avaliação clínica de rotina. Os pacientes foram seguidos para ocorrência dos eventos em 6, 12, 24 e 36 meses. O desfecho primário composto foi óbito ou transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos e excluídos aqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose e/ou hipertensão pulmonar primária. A análise de regressão de Cox foi usada para determinar os preditores independentes para o desfecho primário e a análise da curva ROC para o valor adicional do TCPE. Para todas as análises, $p < 0,05$ foi usado como nível de significância. **Resultados:** 613 pacientes foram acompanhados por 28 ± 17 meses. A idade média foi de 57 ± 12 anos, 64% eram do sexo masculino, a FE média de $31 \pm 9\%$. Os pacientes foram distribuídos de acordo com a NYHA da seguinte forma: NYHA I 32%, NYHA II 41%, NYHA III 24% e NYHA IV 2,8%. A média do VO_2 pico foi 18 ± 5 mL.Kg⁻¹.min⁻¹. A taxa de eventos primários composto foi de 11,9%. Óbito ocorreu em 8,7% e transplante cardíaco em 4,4%. Os preditores independentes do desfecho primário foram: fração de ejeção (HR 0,95; IC 95% 0,92 - 0,98; $p = 0,001$), NYHA (HR 2,06; IC 95% 1,54 - 2,75; $p < 0,0001$). Quando o VO_2 pico foi adicionado ao modelo, ele foi preditor independente (HR 0,90; IC 95% 0,84 - 0,96; $p = 0,001$), da mesma forma que o percentual do VO_2 pico predito (HR 0,05; IC 95% 0,007 - 0,147; $p < 0,001$), o VE/VCO₂ slope (HR 1,02; IC 95% 1,01 - 1,04; $p = 0,012$) e o escore TCPE (HR 1,16; IC 95% 1,06 - 1,27; $p = 0,001$). Quando toda a população foi analisada, as variáveis do TCPE demonstraram valor adicional modesto à classificação NYHA, sem incremento significativo. Entretanto, na avaliação do subgrupo dos pacientes das classes NYHA I e II, todas as variáveis foram capazes de discernir sobrevivência. **Conclusão:** As variáveis do TCPE foram preditores prognósticos com valor independente à análise funcional da NYHA em pacientes com IC e FE < 50%. A aplicabilidade do TCPE parece ser melhor nos pacientes nas classes NYHA I e II.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Teste cardiopulmonar de exercício. *New York Heart Association*

ABSTRACT

Background: The Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) is the gold standard test for functional assessment in Heart Failure (HF), but it has not been adequately evaluated on top of the New York Heart Association (NYHA) class. **Objective:** to assess the independent and additional value of CPET to NYHA class in patients with HF and ejection fraction (EF) <50%. **Methods:** Prospective cohort study in patients with HF and EF < 50%, referred to undergo a CPET as part of a routine clinical evaluation. Patients were followed to the occurrence of events at 6, 12, 24 and 36 months. The primary composite outcome was death, heart transplantation, or ventricular assist device implantation. Patients older than 18 years of age were included and those with chronic obstructive pulmonary disease, fibrosis and/or primary pulmonary hypertension were excluded. Cox regression analysis and ROC curve analysis were used to determine independent predictors for the primary outcome and the additional CPET value, respectively. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** 613 patients were followed for a mean of 28 ± 17 months. Mean age was 57 ± 12 years, 64% were male, mean EF was $31 \pm 9\%$. NYHA as follows: NYHA I 32%, NYHA II 41%, NYHA III 24% and NYHA IV 2.8%. The mean peak VO_2 was 18 ± 5 mL.Kg⁻¹.min⁻¹. The composite primary event rate was 11,9%. Death occurred in 8.7% and heart transplantation in 4.4%. Independent predictors of the primary outcome were: ejection fraction (HR 0.95; 95% CI 0.92-0.98; $p=0.001$), NYHA (HR 2.06; 95% CI 1.54-2.75; $p<0.0001$). When peak VO_2 was added to the model, it was an independent predictor (HR 0.90; 95% CI 0.84-0.96; $p=0.001$), as was the percentage of predicted peak VO_2 (HR 0.03; 95% CI 0.007-0.147; $p<0.001$), VE/VCO₂ slope (HR 1.02; 95% CI 1.01-1.04; $p=0.012$) and CPET score (HR 1.16; 95% CI 1.06-1.27; $p=0.001$). When the entire population was analyzed, CPET variables showed a modest additional value to NYHA classification, with no significant increase. However, in the assessment of NYHA class I and II subgroups, all variables were able to discern survival. **Conclusion:** CPET variables were prognostic predictors with independent value to the NYHA functional analysis in patients with HF and EF < 50%. The applicability of CPET seems to be better in patients in NYHA I and II classes.

Keywords: Heart failure. Cardiopulmonary exercise test. New York Heart Association.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação funcional de insuficiência cardíaca da <i>New York Heart Association</i>	25
Figura 1 - Análise de Kaplan-Meier para desfecho composto por óbito cardiovascular e não cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda de acordo com a classificação NYHA.	43
Figura 2 - Análise de Kaplan-Meier para desfecho composto por óbito cardiovascular e não cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda de acordo com a classificação Weber.	44
Figura 3 - Análise de Kaplan-Meier para desfecho composto por óbito cardiovascular e não cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda de acordo com a Classe Ventilatória.	44
Figura 4 - Análise de Kaplan-Meier para desfecho composto por óbito cardiovascular e não cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda de acordo com o Escore TCPE.....	45
Figura 5 - Curvas ROC dos modelos preditores adicionando as variáveis do TCPE	46
Figura 6 - Sobrevida livre de eventos de acordo com a classificação de Weber, Classe Ventilatória e Escore TCPE nas classes da NYHA I e II	48
Figura 7 - Sobrevida livre de eventos de acordo com a classificação Weber, Classe Ventilatória e Escore TCPE nas classes da NYHA III e IV	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas da população total	40
Tabela 2 - Parâmetros do teste cardiopulmonar de exercício na população global ..	41
Tabela 3 - Classificações de risco de acordo com as variáveis do TCPE	42
Tabela 4 - Valor adicional dos parâmetros do TCPE à classificação NYHA	47

AUC	<i>Area under the curve</i>
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina II
BRE	Bloqueio do ramo esquerdo
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CO ₂	Dióxido de carbono
CV	Classe ventilatória
DAC	Doença arterial coronariana
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
HR	<i>Hazard ratios</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEIr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida
ICFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina II
INRA	Inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina II
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
MP	Marcapasso
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
TCPE	Teste cardiopulmonar de exercício
VE	Ventrículo esquerdo
VO ₂ max	Consumo máximo de oxigênio
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio no pico de esforço
OUES	<i>Oxygen uptake efficiency slope</i>
PETCO ₂	Pressão expirada final de dióxido de carbono
QRS	ondas Q, R e S do eletrocardiograma
RER	Relação de trocas respiratórias
RFC	Recuperação da frequência cardíaca

ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SGLT2	Cotransportador de sódio e glicose 2
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
TVS	Taquicardia ventricular sustentada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVO GERAL	15
2.1 Objetivos Específicos	15
3 REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 Insuficiência cardíaca	16
3.2 Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca	16
3.2.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II.....	17
3.2.2 Betabloqueadores	18
3.2.3 Antagonistas dos receptores mineralocorticoides.....	19
3.2.4 Inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina II (sacubitril/valsartana).....	20
3.2.5 Ivabradina	21
3.2.6 Inibidores de SGLT2	21
3.2.7 Hidralazina e nitrato	22
3.2.8 Digitálicos.....	23
3.3 Terapia com Dispositivos	24
3.3.1 Terapia de ressincronização cardíaca	24
3.3.2 Cardiodesfibrilador implantável.....	25
3.4 A classificação da <i>New York Heart Association</i>	25
3.5 Teste cardiopulmonar de exercício	30
4 MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1 População alvo	35
4.2 População acessível	35
4.3. Critérios de inclusão	35
4.4 Critérios de exclusão	35
4.5 Coleta de dados	35
4.6 Cálculo Amostral	37
4.7 Análise Estatística	37
5 ASPECTOS ÉTICOS	39
6 RESULTADOS	40
7 DISCUSSÃO	50
7.1 Limitações e perspectivas	54
8 CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	57
APÊNDICES	64

1 INTRODUÇÃO

Avanços no tratamento levaram à redução da mortalidade da maioria das doenças cardiovasculares. Esse fator, associado ao maior envelhecimento da população resultou no aumento da prevalência de insuficiência cardíaca (IC).^{1,2}

A síndrome de insuficiência cardíaca é a principal causa cardiovascular de hospitalizações no Brasil, com 2 380 133 casos entre 2008 e 2017 (21%), e é responsável por 2,25% de todas as causas de internações hospitalares no país.³

A avaliação abrangente de pacientes com IC é desafiadora e envolve a avaliação estrutural do coração e da capacidade funcional.⁴⁻⁶

A limitação crônica da resposta aeróbia ao exercício é uma característica clínica central dessa síndrome, ocorrendo por causa da redução da reserva cardíaca e respostas periféricas alteradas.⁷ Sintomas como dispneia e fadiga levam à necessidade de hospitalizações relacionadas à IC, prejudicam o desempenho das atividades da vida diária e muitas vezes sinalizam mortalidade acelerada por IC, sendo a capacidade funcional importante determinante da sobrevida.^{8,9} A avaliação e o manejo contínuos dos sintomas são fundamentais nas diretrizes de IC para determinar a gravidade da doença e orientar a terapia subsequente.⁴⁻⁶

A forma mais simples e mais difundida de categorizar a gravidade dos sintomas é a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), criada em 1928, que divide os pacientes em 4 grupos funcionais, de acordo com o sintoma da dispneia.¹⁰ Ela tem servido por muito tempo como uma ferramenta fundamental para a estratificação de risco de IC e para determinar a elegibilidade para ensaios clínicos e a indicação para medicamentos e dispositivos, como ressincronizador e cardiodesfibrilador implantável (CDI).^{4-6,11}

Apesar de sua popularidade, várias deficiências da classificação NYHA foram observadas, incluindo sua natureza subjetiva, validade questionável, baixa reprodutibilidade entre avaliadores e pouca sensibilidade para detectar mudanças clínicas pequenas, mas às vezes importantes.^{7,12-16}

Embora possa ser fácil distinguir entre um paciente de classe funcional I e IV da NYHA, torna-se mais difícil a distinção entre pacientes nas classes intermediárias: entre pacientes assintomáticos (classe I da NYHA) e pacientes minimamente sintomáticos (classe II da NYHA) e ainda entre classes II e III. Essa categorização

depende de como o paciente percebe seus sintomas, do quanto ele se limita em suas atividades diárias, se há ansiedade ou depressão associadas e da percepção individual de cada médico.^{7,14,17-19}

Tais fatos têm implicações no cuidado ao paciente, bem como inclusão em ensaios clínicos. Clinicamente, muitas terapias, incluindo antagonistas de aldosterona, sacubitril-valsartana, inibidores de SGLT2 (cotransportador de sódio e glicose 2) e ressincronizadores são indicados para pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca classe funcional II da NYHA, mas não para aqueles classificados como classe I.⁴⁻⁶

Estudos destacam a importância da avaliação objetiva da gravidade da insuficiência cardíaca pelo teste cardiopulmonar de exercício (TCPE).²⁰⁻²³ Diretrizes nacionais e internacionais colocam o TCPE para quantificar a capacidade funcional, estabelecer a gravidade da IC, avaliar a terapia, prescrever exercícios e, mais notavelmente, estratificar o risco.²⁴⁻²⁶ Parâmetros objetivos desse exame, como o consumo de oxigênio no pico de esforço (VO_2 pico) e percentual do VO_2 pico predito, VE/VCO_2 slope e o escore TCPE já estão bem estabelecidos como fortes preditores de mortalidade na IC.^{23,27-30}

A avaliação prognóstica dos pacientes com IC pouco sintomáticos com base apenas na classe NYHA traz preocupação devido sua natureza subjetiva e pouco reprodutível.^{7,13,14} Recente estudo mostrou que pacientes com IC crônica classificados como NYHA I eram fisiologicamente indistinguíveis daqueles classificados como NYHA classe II.¹⁹ Ritt *et al* apontaram que os pacientes classificados como NYHA I e II são um grupo grande e heterogêneo, de mais difícil discernimento prognóstico, nos quais outras ferramentas, como o TCPE, podem ser necessárias para melhor estratificar o risco.³¹ A revisão sistemática de Lim *et al* demonstrou que o TCPE foi capaz de discriminar melhor as diferenças no estado funcional entre aqueles com IC mais branda, em detrimento daqueles com IC avançada.²¹

Parece plausível supor que é preciso repensar o uso exclusivo da classe NYHA para orientar a inclusão em estudos e a aprovação da terapia com base somente nessa classificação. Na era da medicina baseada em evidência, a tomada de decisão depende de avaliações individualizadas, que exigem medidas objetivas e subjetivas da doença. Partindo do pressuposto que todo paciente com IC tem seus sintomas categorizados pela NYHA, as variáveis do TCPE devem ser estudadas considerando também essa classificação subjetiva na equação. Portanto, novos estudos analisando

os desfechos clínicos são necessários para uma melhor compreensão do real valor prognóstico de cada classificação da IC (NYHA, VO_2 , VE/VCO_2 *slope* e escore TCPE). Ressalta-se que resta saber em que perfil de paciente seria a melhor aplicação do TCPE: naqueles com melhor (NYHA I ou II) ou pior (NYHA III ou IV) classe funcional.

2 OBJETIVO GERAL

Avaliar o valor independente do TCPE à análise funcional da NYHA em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção < 50%.

2.1 Objetivos Específicos

- Avaliar o valor independente e adicional do VO_2 pico;
- Avaliar o valor independente e adicional do percentual do VO_2 pico predito;
- Avaliar o valor independente e adicional do VE/VCO_2 *slope*;
- Avaliar o valor independente e adicional de um escore baseado no TCPE;
- Avaliar a performance das variáveis do TCPE nos pacientes com melhor (NYHA I ou II) e pior (NYHA III ou IV) classe funcional.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca pode ser definida como uma doença gradual iniciada após um evento inicial, que pode ser um dano no músculo cardíaco, com resultante perda dos cardiomiócitos funcionantes, ou, por outro lado, interrupções da capacidade do miocárdio de gerar força, impedindo, assim, a contração normal do coração. Este evento índice pode começar de modo súbito, como no caso do infarto agudo do miocárdio (IAM); pode ter início gradativo, como na sobrecarga hemodinâmica de pressão ou de volume; ou ser hereditário. Independentemente da etiologia do evento, o que é partilhado a cada um destes eventos é que todos, de alguma forma, causam redução na capacidade bombeadora do coração.¹⁰

De acordo com a nova classificação universal de IC, defini-se: ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ($FE \geq 50\%$); ICFEIr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (FE entre 40 e 49%); ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ($FE < 40\%$).⁴

3.2 Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca

Nos últimos anos, a evolução no tratamento medicamentoso e no uso de dispositivos implantáveis trouxe avanços no prognóstico de pacientes com ICFEr. Nesta nova fase, medicamentos que agem em diferentes mecanismos fisiopatológicos da IC surgem para acrescentar a ação executada sobre o sistema neuro-humoral. É significativo salientar que as vantagens obtidas com os novos medicamentos aconteceram em adição à terapia padrão otimizada, o que reforça a primordialidade da conservação da terapia tripla, que inclui bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides. Uma vez iniciada a terapia tripla e acrescentadas as novas terapias que evidenciam benefício em diminuição de mortalidade cardiovascular, morte geral e hospitalização por IC, podemos também adicionar medicamentos que tiveram impacto em morbidade. A seleção destas terapias adicionais deve levar em consideração o perfil de cada paciente.⁴

3.2.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II

O mecanismo de ação dos inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA) baseia-se na inibição da enzima conversora de angiotensina, que propicia a diminuição da síntese de angiotensina II e elevação de bradicininas gerando alterações hemodinâmicas (redução da pré e pós carga, vasodilatação da arteríola eferente renal) e neuro-hormonais (redução de aldosterona, endotelina, vasopressina, atividade simpática) com conseqüente redução do remodelamento ventricular e de eventos cardiovasculares.¹⁰

O primeiro estudo que evidenciou o grande benefício dos IECAs na insuficiência cardíaca foi o estudo CONSENSUS, utilizando o enalapril, que revelou uma queda em torno de 40% na mortalidade em pacientes com IC grave (classe IV)³². O estudo SOLVD demonstrou posteriormente que os pacientes com classe funcional II e III também tinham elevação da sobrevida com o uso de IECA (redução na mortalidade em torno de 20%). Além do efeito sobre a mortalidade, essas drogas reduziram a progressão da disfunção ventricular³³. Um subestudo do SOLVD mostrou que os IECAs, quando usados em pacientes assintomáticos (classe I) com FE < 40%, reduzem a progressão da doença, com uma tendência à redução da mortalidade³⁴. O estudo SAVE evidenciou a redução de 20% na mortalidade em dois anos, com o uso do captopril, em pacientes pós-IAM assintomáticos com FE < 40%³⁵.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) são drogas com perfil terapêutico muito semelhante aos IECAs. Seu mecanismo de ação está relacionado ao antagonismo dos receptores AT1 da angiotensina II, sem atividade sobre a produção de bradicinina. Os BRAs são alternativa aos IECA, e estão indicados em pacientes intolerantes ou com alergia documentada a esta classe de fármacos.¹⁰

Em estudos de pacientes com IC sintomáticos que são intolerantes aos IECAs, dados clínicos sugerem que os BRAs sejam tão eficazes quanto eles na redução da mortalidade e morbidade por IC³⁶. O candesartan diminuiu significativamente a mortalidade por todas as causas, por doença cardiovascular e/ou internações hospitalares no estudo CHARM. Achados similares foram observados com valsartan em um subgrupo de pacientes que não estava recebendo IECA no estudo Val-HeFT.³⁷

Esses dois grupos de fármacos, IECA e BRA, estabilizam o remodelamento ventricular, melhoram os sintomas, previnem a hospitalização e alongam a sobrevida.

Estão indicados nos pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo (VE) com ou sem sintomas.^{4,6,38}

3.2.2 Betabloqueadores

A terapia betabloqueadora minimiza os efeitos deletérios da ativação sustentada do sistema nervoso simpático por antagonizar competitivamente um ou mais receptores adrenérgicos. Seus benefícios incluem reversão do remodelamento do VE, melhora dos sintomas, redução de hospitalizações e de mortalidade.¹⁰ São indicados para IC com disfunção de VE sintomática e assintomática.^{4,6,38}

Existem três betabloqueadores disponíveis para o tratamento da IC com efetividade comprovada: succinato de metoprolol, bisoprolol e carvedilol.

O carvedilol é o betabloqueador mais estudado. Uma série de estudos do *U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group* demonstrou resultado muito significativo: redução de 65% na mortalidade em pacientes com IC classe funcional II-III.³⁹ O Estudo COPERNICUS estendeu esses benefícios a pacientes com IC avançada (classe IV), em que o carvedilol reduziu o risco de mortalidade em um ano em 38% e o risco relativo de morte ou hospitalização por IC em 31%.⁴⁰

O carvedilol também foi avaliado no cenário pós IAM no qual os pacientes apresentavam disfunção do VE. No estudo CAPRICORN, ele reduziu significativamente a mortalidade total em 23%, a mortalidade cardiovascular em 25% e infartos do miocárdio não fatais em 41%.⁴¹

O bisoprolol teve seu benefício estabelecido na IC classe funcional III-IV no estudo CIBIS II, diminuindo a mortalidade por todas as causas em 32%, morte súbita cardíaca em 45%, hospitalização por IC em 30% e hospitalização por todas as causas em 15%.⁴²

O estudo MERIT-HF incluiu o succinato de metoprolol na lista de betabloqueadores indicados. Demonstrou redução do risco relativo de mortalidade de 34% em indivíduos com IC classe funcional II-IV e fração de ejeção menor ou igual a 40%.⁴³

Resultados positivos com esses três agentes – carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol - no entanto, não devem ser considerados um efeito da classe dos betabloqueadores. O nebivolol é um antagonista seletivo do receptor beta1, com características vasodilatadoras que são mediadas em parte pelo óxido nítrico. No

estudo SENIORS, que incluiu pacientes com idade ≥ 70 anos, o nebivolol reduziu o desfecho clínico primário (mortalidade total e hospitalização cardiovascular), porém sem impacto estatisticamente significativo em mortalidade total isoladamente.⁴⁴

3.2.3 Antagonistas dos receptores mineralocorticoides

Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (espironolactona/eplerenona) promovem inibição do efeito da aldosterona sobre o miocárdio, dessa maneira, diminuindo a degeneração de fibras, a apoptose, a fibrose intersticial, a síntese e deposição de colágeno, isto é, prevenindo o remodelamento ventricular. A espironolactona liga-se não seletivamente a receptores de andrógeno e progesterona, enquanto que o eplerenone tem maior especificidade a receptores mineralocorticoides (menor incidência de efeitos colaterais).¹⁰

O primeiro estudo que demonstrou benefício clínico foi o RALES, que demonstrou redução de mortalidade por todas as causas em 30% com o uso de 25mg da espironolactona em pacientes em classe funcional III e IV e FE < 35%. Além disso, a espironolactona reduziu o número de internações por descompensação cardíaca em 35% e a incidência de morte súbita em 29%.⁴⁵

O estudo EMPHASIS-HF ampliou essa indicação para pacientes com IC em classe funcional II, testando 25 a 50 mg ao dia de eplerenona, acrescentados ao tratamento clínico otimizado, levando à diminuição de 24% na mortalidade geral e de 37% em eventos combinados (óbito cardiovascular e hospitalizações por IC).⁴⁶

O estudo EPHESUS, de outro modo, avaliou pacientes na fase pós-IAM, com disfunção do VE (FEVE < 40%) e IC sintomática (90% dos pacientes arrolados). O uso de eplerenona diminuiu de forma significativa a mortalidade total, a morte súbita e o desfecho composto de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC.⁴⁷

A eplerenona não é disponível no Brasil, contudo há consenso na diretriz nacional de que os resultados verificados com eplerenona possam ser extrapolados para a espironolactona.³⁶

Estão indicados em pacientes sintomáticos com disfunção sistólica do VE, em classes funcionais II a IV da NYHA, associados ao tratamento padrão.^{4,6,38}

3.2.4 Inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina II (sacubitril/valsartana)

O sacubitril-valsartana atua paralelamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona e na endopeptidase neutra (inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina II – INRA). O primeiro agente da classe é o LCZ696, que é uma molécula que combina a valsartana e o sacubitril (inibidor da neprilisina) em um único fármaco. Ao bloquear a neprilisina, a degradação da bradicinina, de peptídeos natriuréticos e de outros peptídeos é reduzida.

No estudo PARADIGM-HF, foram investigados pacientes com ICFEr sintomática ambulatorial com terapia clínica otimizada e que persistiam com FEVE \leq 40%. O sacubitril- valsartana demonstrou ser superior ao enalapril na redução de hospitalizações por agravamento da IC, mortalidade CV e mortalidade por todas as causas.⁴⁸

Posteriormente, o estudo PIONEER-HF comparou sacubitril-valsartana com enalapril em pacientes hospitalizados por IC descompensada, tendo como objetivo primário o tempo médio de alteração proporcional na concentração de NT-proBNP desde a admissão e após um e dois meses. Os resultados evidenciaram diminuição significativa de NT-proBNP em maior grau com sacubitril-valsartana do que com enalapril, sendo esta diminuição vista já nos primeiros sete dias de tratamento.⁴⁹

O estudo TRANSITION introduziu sacubitril-valsartana em pacientes durante a internação por IC descompensada ou logo após a alta e demonstrou ser seguro e com boa tolerância, com poucos eventos adversos.⁵⁰

A troca de IECA/BRA para o sacubitril-valsartana é indicada nos pacientes com ICFEr ou ICFElr que persistem com sintomas (classe II-IV), mesmo após a utilização de doses otimizadas da terapia tripla, reduzindo internações por piora da IC, mortalidade cardiovascular, morte súbita e mortalidade geral.⁴⁻⁶

Além disso, o INRA pode ser considerado no lugar de IECA ou BRA no princípio de tratamento na IC crônica sintomática e em pacientes hospitalizados com IC descompensada.⁴⁻⁶

3.2.5 Ivabradina

A frequência cardíaca (FC) aumentada tem forte relação com eventos em IC, podendo ser considerada uma meta terapêutica. A ivabradina bloqueia seletivamente a corrente If no tecido do nó sinoatrial, diminuindo a FC.

A partir do estudo SHIFT, a Ivabradina passou a ser indicada nos pacientes com FE \leq 35%, sintomáticos, com terapêutica otimizada, em ritmo sinusal e com FC \geq 70 bpm, para redução de hospitalização, morte cardiovascular e morte por IC.^{4-6,51}

3.2.6 Inibidores de SGLT2

Como o nome designa (*sodium glucose linked transporter*), o cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) é uma proteína existente no túbulo proximal do néfron, que promove a reabsorção da glicose que foi filtrada pelo glomérulo. Se essa proteína for bloqueada, ocorrerá maior eliminação de glicose na urina, reduzindo assim a glicemia.⁵²

Mas além dessa função, essa classe medicamentosa apresenta muitas outras ações no sistema cardiovascular e renal.⁵²

Os benefícios dos inibidores da SGLT2 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) foram apontados inicialmente no estudo EMPA-REG OUTCOME, em 2015, que avaliou a empagliflozina em pacientes com DM2, doença cardiovascular estabelecida e recebendo tratamento habitual. Naqueles que receberam a medicação, houve redução significativa no desfecho primário composto por morte por causas cardiovasculares, IAM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, além de redução no internamento por insuficiência cardíaca.⁵³

O estudo DAPA-HF investigou os efeitos da dapagliflozina em pacientes com IC sintomáticos (NYHA II-IV), FE \leq 40%, em uso de terapia otimizada, sendo 41,8% com DM2. A terapia com o fármaco resultou em uma redução de 26% no desfecho primário: um composto de agravamento da IC ou morte cardiovascular. Quando analisados separadamente, ambos os componentes foram reduzidos significativamente.⁵⁴

A subanálise do DAPA-HF investigou a eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com ICFEr, de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) basal, bem como seus efeitos na TFG após a randomização. O efeito da dapagliflozina nos

desfechos primários (morte cardiovascular ou piora da IC) e secundários não foi alterado pela TFG. Além disso, a taxa de piora da TFG foi menor com a dapagliflozina versus placebo, em pacientes com ou sem DM2.⁵⁴

Posteriormente, o estudo *EMPEROR-Reduced* demonstrou que a empagliflozina reduziu o desfecho primário combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em 25% em pacientes com sintomas (NYHA II-IV) e FE \leq 40%. Em subanálise, a taxa anual de diminuição da TFG foi menor com a empagliflozina do que com o placebo e os pacientes tratados apresentaram menor risco de desfechos renais sérios, naqueles com ou sem DM2.⁵⁵

Portanto, os inibidores de SGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) são indicados em pacientes com ICFe sintomáticos diabéticos ou não, já com dose máxima otimizada tolerada de betabloqueador, antagonista da aldosterona, IECA/BRA ou INRA para melhora dos sintomas e da qualidade de vida, redução do risco de hospitalização e morte cardiovascular.^{4,6}

Essa classe de fármaco é recomendada também para prevenção de hospitalização por IC em pacientes com diabetes tipo 2 e que apresentam fatores de risco cardiovasculares para aterosclerose ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida e como medicação antidiabética inicial associada ou não à metformina em pacientes com ICFe.^{4,6}

3.2.7 Hidralazina e nitrato

A hidralazina é um vasodilatador arterial direto que reduz a resistência vascular periférica (ou seja, pós-carga) e conseqüentemente aumenta o débito cardíaco. Os nitratos tem efeito venodilatador, reduzindo assim a pré-carga.¹⁰

Em estudo que comparou a combinação hidralazina e nitrato com placebo, o uso dessa associação reduziu a mortalidade, mas não as hospitalizações em pacientes com IC tratados com digoxina e diuréticos, mas não com um IECA ou betabloqueador.⁵⁶

O estudo V-HeFT II, no entanto, comparou esta associação com o enalapril, demonstrando inequívoca superioridade do IECA em relação à mortalidade.⁵⁷ Posteriormente uma análise retrospectiva post hoc sugeriu eficácia de dinitrato de isossorbida e hidralazina entre os indivíduos negros.⁵⁸

E assim, o estudo A-HeFT demonstrou que a associação hidralazina/nitrato adicionada à terapia tripla padrão reduziu a taxa de internações por IC e a mortalidade por todas as causas em pacientes autodeclarados negros em classe funcional III-IV da NYHA.⁵⁹

A combinação de hidralazina e nitrato é indicada em pacientes com ICFEr sintomáticos (NYHA II-IV) que não podem receber IECA ou BRA devido à intolerância ao medicamento, insuficiência renal ou hipercalcemia ou para pacientes autodescritos como negros com ICFEr classe III-IV da NYHA recebendo terapia otimizada.^{4,6,38}

3.2.8 Digitálicos

Digitálicos apresentam efeito inotrópico positivo propiciando aumento do cálcio intracelular através da inibição da bomba Na-K-ATPase. Além disso, aumentam a sensibilidade da atividade Na-K-ATPase nos nervos aferentes vagais, promovendo elevação do tônus parassimpático, reduzindo a ativação aumentada do sistema adrenérgico na IC. A digoxina também inibe a atividade da Na-K-ATPase nos rins, podendo inibir a reabsorção de sódio renal.¹⁰

O Estudo DIG randomizou pacientes para receberem digoxina ou placebo, demonstrando que o fármaco não apresentou impacto sobre a mortalidade, entretanto diminuiu internações por descompensação de IC.⁶⁰

No entanto, o efeito da digoxina diante do atual tratamento da IC, abrangendo IECA, betabloqueador, antagonista da aldosterona, inibidor da neprilisina é incógnito.

Os efeitos da digoxina em pacientes com ICFEr e fibrilação atrial (FA) não foram estudados em ensaios clínicos randomizados. Alguns estudos sugeriram risco potencialmente maior de eventos em pacientes com FA recebendo digoxina,^{61,62} enquanto outra meta-análise concluiu, com base em ensaios não randomizados, que a digoxina não tem efeito deletério sobre a mortalidade em pacientes com FA e IC.⁶³ Portanto, em pacientes com IC e FA sintomáticos, a digoxina pode ser útil para o tratamento de pacientes com ICFEr e FA com frequência ventricular elevada, quando outras opções terapêuticas não podem ser utilizadas.^{62,64}

Sendo assim, digoxina é recomendação IIA para pacientes sintomáticos com disfunção de VE, a despeito de terapêutica otimizada com terapia tripla, para diminuir sintomas e hospitalizações; e também para pacientes com FA sintomáticos, com

disfunção de VE, ainda que terapêutica otimizada (incluindo betabloqueador), para manejo de frequência ventricular.^{6,36,38}

3.3 Terapia com Dispositivos

3.3.1 Terapia de ressincronização cardíaca

Várias alterações da condução são comumente observadas em combinação com IC. Estes retardos na condução ventricular promovem enchimento ventricular abaixo do ideal, diminuição na contratilidade do VE, duração aumentada da regurgitação mitral e movimento paradoxal da parede septal. Em conjunto, estas manifestações mecânicas da condução ventricular alteradas foram nomeadas como dissincronia ventricular, definida por um prolongamento da duração do QRS no eletrocardiograma, geralmente com mais de 120ms. Em adição à capacidade do coração insuficiente em ejetar sangue, a dissincronia ventricular também está associada com aumento da mortalidade em pacientes com IC. Essa condição pode ser tratada com terapia de estimulação do ritmo através do implante de eletrodos de estimulação nos ventrículos direito e esquerdo, que ficou conhecida como terapia de ressincronização cardíaca (TRC).¹⁰

Embora ainda não seja possível prever com segurança quais pacientes irão melhorar com a TRC, alguns ensaios clínicos forneceram alguns esclarecimentos. O benefício parece estar em grande parte nos pacientes com uma duração do complexo QRS > 150 ms, padrão de bloqueio de ramo esquerdo, sexo feminino, etiologia não isquêmica, índice de massa corporal < 30 kg/m², átrio esquerdo de volume menor.

Sendo assim, a TRC é recomendação classe I para IC sintomática, com FEVE ≤ 35%, em ritmo sinusal, com morfologia de bloqueio completo de ramo esquerdo e duração de QRS ≥ 150 ms, a despeito de terapia otimizada, para reversão do remodelamento do VE, melhora de sintomas e da qualidade de vida, redução de admissões hospitalares e melhora da sobrevida.^{6,36,38}

3.3.2 Cardiodesfibrilador implantável

A morte súbita é causadora de 30 a 50% dos óbitos dos pacientes com IC, e em torno de 80% deles são resultantes de arritmias ventriculares como taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular. Os maiores preditores de risco para morte súbita são a morte súbita recuperada, a documentação de um episódio de taquicardia ventricular sustentada (TVS) e a presença de disfunção ventricular com FE \leq 35%.³⁶

Dessa maneira, o CDI é recomendação classe I na prevenção primária de morte súbita na disfunção sistólica (FEVE \leq 35%) sintomática em classe funcional II-III (NYHA), de etiologia isquêmica (com pelo menos 40 dias após IAM) com terapêutica otimizada e com boa expectativa de vida em 1 ano. No cenário de prevenção secundária de morte súbita, o CDI é recomendação classe I para sobreviventes de parada cardíaca devido à fibrilação ou TVS com instabilidade hemodinâmica grave, excluindo-se causa totalmente reversível e também na presença de doença cardíaca estrutural e documentação de TVS espontânea estável ou instável.^{6,36,38}

3.4 A classificação da *New York Heart Association*

A forma mais simples e mais difundida de determinação prognóstica na IC é a classificação da *New York Heart Association*, que divide os pacientes em 4 grupos funcionais, de acordo com o sintoma da dispneia (Quadro 1). Criada em 1928 e mais recentemente atualizada em 1994, ela desempenha um papel central na avaliação clínica, terapêutica e prognóstica na IC.¹⁰ Além disso, o sistema NYHA tem sido amplamente utilizado em ensaios clínicos não apenas como um critério de inclusão^{48,51}, mas também como uma medida de desfecho.^{65,66}

Quadro 1 - Classificação funcional de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association*

Classe NYHA	Sintomas do Paciente
I	Sem limitação de atividade física. A atividade física comum não causa fadiga indevida, palpitações, dispneia.
II	Leve limitação da atividade física. Confortável em repouso. Atividade física comum resulta em fadiga, palpitações, dispneia
III	Limitação acentuada da atividade física. Confortável em repouso. Atividade física inferior ao normal causa fadiga, palpitações ou dispneia.

Quadro 1 - Classificação funcional de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* (continuação)

IV	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca em repouso. Se qualquer atividade física é realizada, o desconforto aumenta.
-----------	--

Fonte: Adaptada de Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Peter Libby DPZ. Braunwald Tratado de Cardiologia. 9th ed. Vol. 53, Elseiver. Rio de Janeiro; 2013. 1689–1699 p.¹⁰

Já está bem estabelecido que a classificação NYHA é preditora de sobrevida^{8,9}, mas sua subjetividade e reprodutibilidade têm sido frequentemente debatidas. Isso não é inesperado, tendo em vista que a classe à qual um médico decide atribuir um paciente dependerá da interpretação do clínico sobre o que representa “atividade física comum” para cada indivíduo. Não há consenso sobre como atribuir um paciente a determinada classe da NYHA na prática clínica, com muitas variações interobservadores. No estudo realizado por Raphael *et al*, dois cardiologistas concordaram na classificação NYHA em apenas 54% dos pacientes, enquanto que o valor encontrado por Goldman *et al* foi de 56%.^{7,13}

A variabilidade entre médicos e pacientes também é substancial. Um estudo com 1752 pacientes comparou diretamente a classificação NYHA relatada pelo paciente com a relatada pelo médico. Os pacientes classificaram a NYHA de maneira diferente dos médicos, concordando em apenas metade das vezes.¹⁴ Em outro estudo, no grupo de pacientes que foram categorizados como assintomáticos pela equipe médica, 20,5% deles relataram num questionário que na verdade tinham sintomas.¹⁷ Já Williams *et al* encontraram concordância de apenas 28% entre médicos e pacientes.⁶⁷ As classificações NYHA entre médicos e pacientes diferiram consideravelmente, provavelmente porque os médicos são influenciados por outros fatores além dos sintomas e capacidade funcional, como a gravidade percebida da doença cardíaca subjacente. Além disso, a relação médico-paciente pode ser influenciada por fatores ambientais, psicológicos, sociais, culturais e cognitivos.^{14,68}

Também é importante ressaltar que a classificação da NYHA depende da percepção subjetiva dos sintomas, que também tem influência de fatores, como níveis de aceitação da doença, ansiedade ou depressão e qualidade de vida geral.⁶⁹ Um estudo demonstrou que sintomas, idade, classe NYHA e gênero foram preditores independentes do escore EQ-5D, um questionário de qualidade de vida que compreende cinco dimensões da saúde: mobilidade, autocuidado, atividade habitual, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Os problemas foram relatados com maior

frequência nas dimensões “dor/desconforto” (31,9%) e “ansiedade/depressão” (29,8%). Os pacientes sintomáticos relataram pior estado de saúde, o que é compreensível uma vez que os sintomas podem influenciar a vida diária. Problemas na dimensão ansiedade/depressão foram relatados quase duas vezes mais frequentemente, ou seja, 29,8%, por adultos com cardiopatia versus 15,5% por controles saudáveis.¹⁷

Além disso, a impressão de qualquer indivíduo sobre o impacto sintomático é reflexo do desconforto percebido em relação ao desconforto esperado, condicional à idade. Os idosos podem esperar sentir alguma dispneia e/ou fadiga, independentemente do seu estado de IC, e um estudo de revisão mostrou que os pacientes mais jovens com IC relataram pior qualidade de vida do que os mais velhos.⁷⁰ Williams *et al* apoiam essa afirmação, pois pacientes com idade mais avançada referiram uma classe NYHA melhor do que seu médico assistente, quando comparados aos pacientes mais jovens.⁶⁷

Ainda em relação a variabilidade entre médicos e pacientes, há também diferença entre gênero, em que as mulheres relatam piores capacidade funcional e qualidade de vida do que os homens. Essa diferença pode ser explicada por uma maior disposição das mulheres em revelar sofrimento ou problemas de saúde. As mulheres também tendem a ser mais sensíveis ao seu ambiente social e apresentam maiores níveis de ansiedade e depressão.^{14,17}

Outro aspecto que contribui para a subjetividade da NYHA depende da percepção do paciente sobre seu sintoma. Devido a doença crônica, os pacientes adaptam as atividades diárias à sua capacidade funcional, potencialmente subestimando e subnotificando a gravidade da limitação física.⁶⁹ É importante ressaltar que até metade dos pacientes com IC relataram serem completamente sedentários por escolha ou necessidade, e outros intencionalmente ou inconscientemente se protegeram de sintomas agravantes, evitando atividades mais extenuantes por completo ou realizando atividades em um ritmo ou intensidade reduzidos. Esses fenômenos podem fazer com que os pacientes com IC avaliem seu desempenho de forma otimista, impedindo uma avaliação válida da verdadeira natureza sintomática da doença, fazendo com que os pacientes subestimem sua classe NYHA. Portanto, provavelmente muitos pacientes não são da classe NYHA I.^{18,67}

Embora seja discutível que variabilidade da classe NYHA entre médicos e pacientes possa refletir a comunicação deficiente do paciente ou o julgamento clínico médico incorreto, isso corrobora ainda mais as limitações da classe funcional subjetiva da NYHA para discriminar de forma confiável pacientes em diferentes estratos de risco.

Outra limitação da NYHA é que ela pode ser pouco sensível para discriminar mudanças ou variações mais sutis no status funcional. Durante 12 meses de acompanhamento, a maioria dos pacientes apresentou alterações significativas no Questionário de Cardiomiopatia de Kansas, mas a maioria dos pacientes não apresentou alteração na classe NYHA. Tal limitação em detectar mudanças da capacidade funcional promovida pela classe da NYHA pode contribuir para inércia clínica no atendimento ambulatorial de IC.¹⁵

Mais uma deficiência da NYHA é que ela parece útil para discriminar entre IC leve e grave, mas não seria capaz de diferenciar entre IC leve e moderada. Revisão sistemática comparou o teste de caminhada de 6 min entre as classes da NYHA: não houve diferença significativa entre as classes I e II, embora tenha havido diferença entre as classes II vs III e III vs IV.⁷¹

Um estudo brasileiro encontrou resultados semelhantes: comparou-se medidas objetivas de avaliação funcional de IC entre pacientes classificados como NYHA I e II. Em nível de população, os valores médios do NT-proBNP, do teste de caminhada de seis minutos e da escala visual de autopercepção da dispneia do paciente diferiram estatisticamente entre as classes I e II. No entanto, em nível individual, a sobreposição foi substancial. Para a escala visual de autopercepção da dispneia, a sobreposição entre os pacientes das duas classes foi de 60%; para valores de NT-proBNP, 78%; e para a distância do teste de caminhada de seis minutos, 64%. Além disso, entre os pacientes na classe I, 19 a 34% tinham um marcador de IC mais grave, como teste de caminhada de seis minutos < 300 metros, NT-proBNP > 1000pg/mL ou escala visual de autopercepção de dispneia > 30 pontos.⁶⁸

Como a classificação da NYHA carece de sensibilidade para refletir mudanças pequenas, mas clinicamente importantes, foi sugerido que seu valor prognóstico se limita à identificação de pacientes que exibem o maior grau de comprometimento funcional e que não é útil em pacientes com formas mais leves de IC.⁷²

Estudo publicado na revista *Journal of the American Heart Association* também questionou o valor prognóstico da NYHA e sua capacidade de diferenciar a

capacidade funcional de pacientes de IC. Para comparar a classe NYHA com avaliações objetivas e sobrevida, foram realizadas análises secundárias de quatro ensaios clínicos multicêntricos de IC que incluíram pacientes classificados como classe II ou III da NYHA: TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*), DIG (*The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure*), HF-ACTION (*Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure*), and GUIDE-IT (*Guiding Evidence-Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure*). A mortalidade cumulativa variou significativamente entre as classes da NYHA e os ensaios clínicos de IC. A mortalidade em 20 meses para a classe II da NYHA variou de 7% para pacientes em HF-ACTION a 15% no GUIDE-IT, enquanto a mortalidade para a classe III da NYHA variou de 12% no TOPCAT a 26% no GUIDE-IT. A heterogeneidade de risco foi notavelmente clara em classificações semelhantes da NYHA em estudos de menor risco (por exemplo, HF-ACTION) a maior risco (por exemplo, GUIDE IT) e em estudos incluindo pacientes com IC reduzida e fração de ejeção preservada, o que implica que o valor prognóstico da classificação da NYHA é amplamente dependente do risco basal do paciente no qual é avaliado. Essa sugestão é contrária às suposições gerais de que a classificação da NYHA é uma medida precisa do risco de mortalidade e é consistente em estudos para pacientes de classe semelhante. Esse estudo também encontrou sobreposição substancial dos valores para os níveis de NT-proBNP (79% e 69%), pontuações no Questionário de Cardiomiopatia de Kansas (63% e 54%), distâncias de caminhada de 6 minutos (63% e 54%) e fração de ejeção do VE (88 % e 83%). Da mesma forma, houve importante sobreposição nos valores dos parâmetros do TCPE: VE/VCO₂ slope (71%), VO₂ pico (54%) e duração do exercício (53%). Esta análise de quatro estudos históricos de IC demonstra que o sistema da NYHA é um pobre discriminador de comprometimento funcional na IC.¹²

A natureza subjetiva da classificação NYHA, a baixa reprodutibilidade entre avaliadores, a pouca sensibilidade para detectar mudanças clínicas pequenas (mas às vezes importantes) e a validade questionável têm implicações potenciais. Atualmente, as diretrizes de IC baseiam suas recomendações na classe funcional da NYHA.⁴⁻⁶ Por exemplo, o sacubitril/valsartana, o uso de inibidores do receptor de aldosterona e o implante de ressincronizador são recomendados para pacientes em classe NYHA II a IV, mas não para aqueles em classe I. Então se o médico erra na

determinação do paciente que realmente é classe I, deixa de oferecer medidas terapêuticas que modificam sintomas e sobrevida.

3.5 Teste cardiopulmonar de exercício

O teste cardiopulmonar de exercício ou ergoespirometria, envolve medidas de consumo de oxigênio, produção de gás carbônico e parâmetros ventilatórios durante um teste ergométrico, além das variáveis normalmente adquiridas no teste de esforço convencional (pressão arterial, FC, sintomas). O paciente respira através de uma máscara que separa o ar expirado do ar da sala. Os parâmetros importantes do gás expirado são PO_2 (pressão parcial de oxigênio), PCO_2 (pressão parcial de gás carbônico) e fluxo de ar. Os dados ventilatórios incluem a frequência respiratória, o volume corrente e a ventilação minuto.^{10,73}

A análise agrupada das informações permite a ampla análise dos sistemas cardiovascular, respiratório, muscular e metabólico no esforço, sendo considerado padrão-ouro na avaliação funcional e cardiorrespiratória.^{24,25}

Embora o TCPE possa ser utilizado nas mesmas indicações do teste ergométrico convencional, esse procedimento tem sido mais frequentemente indicado nas seguintes situações: elegibilidade para transplante cardíaco em pacientes com IC, avaliação funcional de cardiopatas e pneumopatas, prescrição do exercício e diagnóstico diferencial da etiologia da dispneia.^{25,26,73}

O TCPE tem papel bem definido na avaliação de prognóstico em pacientes com IC, com variáveis objetivas. Ele proporciona informações sobre diferentes aspectos que integram a síndrome da IC, como intolerância ao esforço, ineficiência ventilatória e disautonomia parassimpática.⁷⁴

O consumo máximo de oxigênio (VO_2 max) alcançado a partir do TCPE tem sido a variável mais comumente utilizada para ajudar a tomar decisões sobre o manejo clínico e indicação de intervenções na IC.^{28,29,74,75} Constitui a taxa máxima de transporte de oxigênio dos pulmões para os músculos em um dado período de tempo. Na prática, o VO_2 máximo pode ser definido como o maior valor atingido, apesar do aumento progressivo da carga aplicada, com o desenvolvimento de um platô na curva do VO_2 em teste de exercício incremental. Na ausência da identificação de um platô, o maior valor obtido no final de um exercício exaustivo é caracterizado como VO_2 de pico que, na prática, é utilizado como o máximo VO_2 medido.^{24,26}

VO₂ max e VO₂ pico também dependem da idade, sexo, massa corpórea, além de outros fatores, e podem ser afetados por treinamento físico. Seus valores podem ser apresentados em termos absolutos (litros/minuto), termos ponderados (ml/kg por minuto), ou como porcentagem do normal (em relação a valores predeterminados baseados, por exemplo, em idade, sexo e índice de massa corporal). O VO₂max é considerado reduzido quando abaixo de 80% a 85% dos valores previstos.²⁶

A resposta é influenciada por mecanismo central (cardiovascular e/ou pulmonar) e função periférica (músculo esquelético). Ele tem sido utilizado como marcador universal capaz de refletir amplamente a gravidade da doença em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, miocardiopatia hipertrófica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença pulmonar restritiva, bem como o grau de condicionamento físico.^{24,25,74,76}

A classificação de Weber de 1982, divide os pacientes em quatro subgrupos de risco, com base no valor do VO₂ pico: classe A > 20 mL.Kg⁻¹.min⁻¹, classe B 16-20 mL.Kg⁻¹.min⁻¹, classe C 10-15 mL.Kg⁻¹.min⁻¹, classe D < 10 mL.Kg⁻¹.min⁻¹. À medida que a gravidade da insuficiência cardíaca aumentou da classe A para D, houve correspondentes redução da reserva cardíaca e do estado funcional.³⁰ Trabalho clássico da década de 90 mostrou que o VO₂ pico inferior a 10 mL.Kg⁻¹.min⁻¹ foi associado à pior sobrevida, e valores superiores a 14 mL.Kg⁻¹.min⁻¹ foram associados à sobrevida comparável à sobrevida após o transplante cardíaco. Esses dados puderam sugerir que o transplante cardíaco pode ser adiado com segurança em pacientes ambulatoriais com disfunção ventricular esquerda grave e VO₂ de pico superior a 14 mL.Kg⁻¹.min⁻¹.²⁸ Dessa maneira, as diretrizes nacionais e internacionais continuam seguindo essa recomendação, sendo considerada classe I a indicação de transplante cardíaco em IC avançada e VO₂ de pico ≤ 12mL.Kg⁻¹.min⁻¹ em pacientes em uso de betabloqueadores ou VO₂ de pico ≤ 14 mL.Kg⁻¹.min⁻¹ naqueles intolerantes a betabloqueadores.^{77,78}

Na avaliação do prognóstico, entretanto, o VO₂ pico apresenta algumas limitações: a primeira delas é dependência com a intensidade do esforço do paciente, que está diretamente relacionado ao avaliador e ao estado emocional. Como já foi relatado por outros autores, o nível de incentivo pode ter um efeito crucial no desempenho do indivíduo. Dessa forma, o paciente pode interromper o exercício de acordo com sua motivação intrínseca, não atingindo a fadiga máxima real. A segunda limitação é a contribuição do metabolismo periférico para o VO₂ pico. A capacidade

metabólica do músculo esquelético pode interferir nos valores dessa variável, tendo relação com o estilo de vida sedentário ou fisicamente ativo dos pacientes com IC.^{20,21,76,79–81} Por tudo isso, a listagem de pacientes para transplante com base unicamente no critério de medição de VO_2 de pico não deve ser realizada, sendo recomendação classe III.^{77,78}

Ao contrário do VO_2 pico, o VE/VCO_2 *slope* não depende do esforço máximo do sujeito, sendo possível ser determinado em testes submáximos. Além disso, ele demonstrou predizer o risco de maneira mais robusta do que o próprio VO_2 pico.^{76,82,83} Expresso como a inclinação da razão entre ventilação minuto e a produção de dióxido de carbono por meio de regressão linear (VE/VCO_2 *slope*), está relacionado à ineficiência ventilatória. Demonstrou-se que anormalidades na eficiência ventilatória refletem incompatibilidade ventilação-perfusão nos pulmões (relacionada, em parte, à resposta prejudicada do débito cardíaco ao exercício), acúmulo precoce de lactato e anormalidades no controle respiratório.²³ Reflete amplamente a gravidade e o prognóstico em pacientes portadores de IC, hipertensão pulmonar, miocardiopatia hipertrófica, DPOC e doença pulmonar restritiva.^{25,74} Arena *et al* categorizaram o VE/VCO_2 *slope* em quatro diferentes classes de risco crescente em IC. A sobrevida livre de eventos (morte, transplante ou implante de assistência ventricular mecânica) em dois anos para as classes I-IV foram respectivamente 97,2%; 85,2%; 72,3% e 44,2% ($p < 0,0001$).⁸²

A inclinação da eficiência da captação do oxigênio - *oxygen uptake efficiency slope* (OUES) é medida pela relação entre o VO_2 e o logaritmo na base 10 da ventilação e indica a eficiência com que o oxigênio é extraído pelos pulmões e utilizado pela periferia.⁸⁴ Fornece ajuda no prognóstico de pacientes com IC e, assim como o VE/VCO_2 *slope*, não depende do esforço máximo do indivíduo. Em estudo de Davies *et al*, pacientes com IC e OUES elevado ($\geq 1,4$ L/min) tiveram uma maior taxa de sobrevivência.⁸⁵

A pressão expirada final de dióxido de carbono ($PETCO_2$) representa a combinação de ventilação e perfusão dentro do sistema pulmonar e cardiovascular, sendo também um forte preditor de mortalidade e hospitalização na IC.^{27,74} Reflete amplamente a gravidade da doença em várias outras populações de pacientes, incluindo miocardiopatia hipertrófica, hipertensão pulmonar, DPOC e doença intersticial pulmonar. Valores de $PETCO_2$ em repouso < 33 mm Hg e um aumento no $PETCO_2$ < 3 mm Hg durante o exercício indicam um pior prognóstico na IC.⁷⁴

A recuperação da frequência cardíaca (RFC) é a diferença entre a FC máxima de exercício e a FC no primeiro minuto da recuperação. Está relacionada à capacidade do sistema cardiovascular de reverter adaptações do sistema nervoso autônomo (retirada da atividade vagal) e barorreceptores (detecção de alterações na pressão sanguínea e inibição da descarga simpática) que ocorrem durante o exercício, geralmente denominadas reativação vagal.⁸⁶ De fato, o tônus simpático mais alto, medido por neuro-hormônios simpáticos elevados, foi previamente considerado um marcador prognóstico significativo em indivíduos com IC. Quem se apresenta com uma RFC anormalmente baixa, < 6 batimentos/min (tônus simpático aumentado), tem probabilidade de ter IC mais grave e, portanto, um prognóstico pior. É importante ressaltar que a terapia com betabloqueadores não influencia o equilíbrio entre o tônus simpático e parassimpático durante a fase aguda de recuperação do exercício.⁸⁷

A análise dessas variáveis já está bem estabelecida para agregar informações na tomada de decisão clínica. Cada variável tem seu valor prognóstico individual, mas como refletem a interação cardiovascular com outros órgãos ou sistemas e seu grau de comprometimento na insuficiência cardíaca, o uso combinado destas variáveis pode agregar valor à decisão clínica. Nesse sentido, foi desenvolvido o escore do teste cardiopulmonar de exercício (escore TCPE) que combina os resultados das principais variáveis em um único número. São atribuídos pontos as variáveis VE/VCO_2 slope (≥ 34), RFC no 1º minuto (≤ 6 batimentos/min), OUES ($\leq 1,4$ L/min), $PETCO_2$ em repouso (< 33 mmHg), VO_2 pico (≤ 14 mL.Kg⁻¹.min⁻¹) com as respectivas pontuações: 7,5,3,3,2. O escore varia de 0 a 20, tendo como referência o grupo 0-5, os demais grupos se correlacionaram com risco de morte/transplante ou implante de dispositivo de assistência ventricular crescente: a mortalidade de pacientes com escores > 15 foi de 12,2% contrastando com 1,2% naqueles com escore < 5.²³ Neste estudo, observou-se que o escore usando variáveis do TCPE derivadas de maneira relativamente fácil melhora a estimativa de risco em pacientes com IC, sendo o preditor de desfechos mais acurado entre todas as variáveis do TCPE consideradas.²²

Os pacientes na classe B de Weber (VO_2 pico 16-20 mL.Kg⁻¹.min⁻¹) são semelhantes aos pacientes da classe II da NYHA, pois são um grupo grande, geralmente estável e heterogêneo, no qual a estratificação de risco é relativamente complexa. Ritt *et al* procuraram determinar se esse escore poderia melhorar a estratificação de risco entre os pacientes da classe B de Weber, e os resultados

sugeriram que melhor estimativa de risco foi alcançada entre esses pacientes ao aplicar o escore TCPE, estratificando os pacientes com mais precisão em grupos de alto e baixo risco, mesmo que os sujeitos tivessem valores semelhantes de VO_2 pico: pacientes na classe B de Weber com pontuação anormal do escore TCPE tiveram risco significativamente maior (três vezes) de um evento adverso do que pacientes da Classe B com uma pontuação normal.³¹

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo de coorte prospectivo em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida ou levemente reduzida, encaminhados para realizar um TCPE como parte de uma avaliação clínica de rotina, independentemente do motivo do encaminhamento, incluídos de 9 de fevereiro de 2007 até 1 de novembro de 2019.

4.1 População alvo

Pacientes com IC e FE < 50%, ambulatoriais.

4.2 População acessível

Pacientes com IC encaminhados por indicação clínica para realizarem TCPE em 3 centros, sendo 2 instituições privadas em Salvador-BA (Hospital Córdio Pulmonar e no Instituto Procardíaco) e 1 hospital público em Porto Alegre-RS (Hospital de Clínicas).

4.3. Critérios de inclusão

Pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de IC com FE < 50% encaminhados por indicação clínica para realizar TCPE nas instituições participantes.

4.4 Critérios de exclusão

Pacientes com outras doenças que promovem redução de capacidade funcional: DPOC, fibrose e/ou hipertensão pulmonar primária.

4.5 Coleta de dados

Foram coletados dados demográficos, clínicos, exame físico, eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma com doppler colorido, além dos dados do TCPE conforme ficha padronizada. Além disso, dados completos de contato foram coletados para seguimento clínico.

A classe NYHA foi determinada para cada paciente sempre antes da realização do TCPE. Nos centros de Salvador, era definida pelo cardiologista responsável pela realização do exame. Em Porto Alegre, era especificada pelo cardiologista que referenciou o paciente para a realização do TCPE.

O TCPE foi realizado em uma esteira (General Electric T-2100, GE Healthcare, EUA ou Centurion 300, Micromed, Brasil) com análise dos gases expirados “respiração a respiração” (Metalyzer 3B, Cortex, Leipzig, Alemanha ou Quark CPET, COSMED, Roma, Itália). O teste de exercício máximo, limitado por sintomas, com protocolo de rampa individualizado para produzir duração de exercício entre oito a doze minutos, limitado por fadiga. O VO_2 pico foi determinado pela medida mais alta de uma média contínua de 20 segundos de valores respiração a respiração. Outras variáveis também foram medidas, como primeiro e segundo limiares ventilatórios, VE/VCO_2 slope, OUES e PETCO_2 em repouso. Para estimativas do percentual do VO_2 predito, foi usado o algoritmo de Wasserman.⁸⁸ O esforço máximo foi considerado quando a relação de troca respiratória (RER) foi igual ou superior a 1,05 e por exaustão clínica. Os aspectos metodológicos do TCPE seguem recomendações previamente reconhecidas.²⁴

De acordo com a classificação de Weber, os pacientes foram divididos em quatro subgrupos de risco, com base no valor do VO_2 pico: classe A $> 20 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, classe B $16\text{-}20 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, classe C $10\text{-}15 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e classe D $< 10 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.³⁰ Conforme o estudo de Arena *et al*, os pacientes também foram categorizados em quatro diferentes classes de risco de acordo com o VE/VCO_2 slope: classe ventilatória (CV) I $\leq 29,9$; CV II 30 a 35,9; CV III 36 a 44,9 e CV IV ≥ 45 .⁸² A pontuação do escore TCPE foi previamente validada²³ e foi calculada para cada paciente com base na soma das respostas anormais como segue: VE/VCO_2 slope ≥ 34 (7 pontos), RFC ≤ 6 batimentos/min (5 pontos), OUES $\leq 1,4$ (3 pontos), PETCO_2 $33 < \text{mmHg}$ (3 pontos) e VO_2 pico $\leq 14 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (2 pontos). A pontuação foi dividida em quartis de 0–5, 6–10, 11–15 e > 15 .

O desfecho primário composto considerado foi: óbito cardiovascular e não-cardiovascular, transplante cardíaco ou colocação de dispositivo de assistência ventricular.

Para o seguimento, os pacientes foram entrevistados por contato telefônico para verificação da ocorrência dos eventos em 6, 12, 24 e 36 meses ou submetidos a consultas presenciais com médico assistente a cada 6 meses.

4.6 Cálculo Amostral

Para estimar o tamanho da amostra, baseado na análise multivariada de regressão de Cox, foi estimado que seriam necessários 30 eventos para controlar seis variáveis: classe funcional NYHA, idade, fração de ejeção, etiologia da insuficiência cardíaca, VO₂ pico, sexo. Estimada a taxa de eventos combinados em 20%, calculou-se um tamanho amostral mínimo de 150 pacientes.

4.7 Análise Estatística

Para elaboração do banco de dados e análise descritiva foi utilizado o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), versão 14.0 *for Windows*. Os resultados foram apresentados por meio de tabelas e gráficos. As variáveis categóricas expressas em frequências e percentuais – n (%). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão; e aquelas com distribuição não-normal, em mediana e intervalo interquartil. A distribuição das variáveis numéricas foi verificada através da estatística descritiva, análise gráfica do histograma e do teste de Kolmogorov Smirnov. Na comparação entre grupos das variáveis numéricas foi utilizado o teste T de Student, quando as variáveis apresentaram distribuição normal e o teste Mann-Whitney para aquelas que apresentaram distribuição assimétrica. Na comparação entre os grupos e as variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado, quando a distribuição apresentou n em cada categoria menor que cinco indivíduos foi utilizado o Teste Exato de Fischer

O modelo de regressão de Cox foi utilizado para avaliar as variáveis preditoras para a presença do desfecho (óbito, transplante, implante de dispositivo de suporte ventricular). Após a análise univariada, as variáveis independentes foram inseridas no modelo de Cox quando apresentaram $p < 0,10$, permanecendo no modelo aquelas significantes ($p < 0,05$) pelo método de *backward stepwise*, inicialmente sem a adição das variáveis do TCPE e subsequentemente adicionando cada uma separadamente ao modelo para se evitar colinearidade. Os resultados foram apresentados através do Hazard Ratio e os seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

A análise de sobrevida para cada escala foi feita pela análise de Kaplan Meier (tempo de acompanhamento em meses) e a comparação feita através do teste de Log Rank.

Para a comparação da curva ROC de cada modelo incrementado foi realizado o Teste de DeLong.

Para as inferências estatísticas foi adotado um $p < 0,05$ para todas as análises.

5 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo está de acordo e respeita a legislação nacional e internacional para pesquisa em seres humanos e o registro no qual se baseia foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Izabel (CAAE 53147515800005520), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE 615318600005327). Os pacientes foram submetidos a um termo de consentimento livre e esclarecido para participar no registro. Os dados foram sigilosos e apenas os investigadores tiveram acesso ao banco de dados do projeto.

O benefício ao paciente foi indireto, com o incremento do conhecimento acerca do discernimento prognóstico da insuficiência cardíaca.

Os possíveis riscos seriam o vazamento das informações sigilosas e possíveis desconfortos que as ligações telefônicas poderiam causar.

6 RESULTADOS

Um total de 613 pacientes foram submetidos ao TCPE, sendo 126 indivíduos em Salvador (21%) e 487 em Porto Alegre (79%), acompanhados por uma média de 28 ± 17 meses. A média de idade foi de 57 ± 12 anos, 395 indivíduos (64%) eram do sexo masculino, a FE média de $31 \pm 9\%$ e 216 (35%) tinham IC de etiologia isquêmica. A maior parte dos pacientes foi classificada em NYHA II (n: 249, 41%). A maioria dos pacientes (n: 545, 89%) estava adequadamente tratada com IECA, BRA ou INRA e 585 (95%) estavam em uso de betabloqueador (Tabela 1). No período de acompanhamento não houve pacientes em uso de inibidores de SGLT2. As populações de Salvador e Porto Alegre não diferiram em relação à fração de ejeção, ao tratamento farmacológico e no que tange à distribuição de pacientes entre as classes funcionais NYHA.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas da população total

Variáveis	Total (n=613)	Salvador (n=126)	Porto Alegre (n=487)	Valor de p
Idade *	57 ± 12 anos	60 ± 13	56 ± 12	0,002
Sexo n (%)				
Masculino	395 (64)	102 (81)	293 (60)	<0,001
Fração de ejeção* (%)	31 ± 9	34 ± 8	30 ± 9	0,595
Etiologia n (%)				<0,001
Isquêmica	216 (35)	63 (51)	153 (32)	
Idiopática	199 (33)	34 (28)	165 (34)	
Valvar	29 (5)	5 (4)	24 (5)	
Hipertensiva	62 (10)	6 (5)	56 (12)	
Chagásica	17 (3)	4 (3)	13 (3)	
Miocardite	14 (2)	7 (6)	7 (1)	
Outras	70 (11)	4 (3)	66 (14)	
Comorbidades n (%)				
Hipertensão	297 (49)	48 (38)	249 (51)	0,011
DM	209 (34)	30 (24)	179 (37)	0,006
DAC	205 (34)	62 (50)	143 (29)	<0,001
Tabagismo	57 (9)	1 (0,8)	56 (12)	<0,001

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas da população total (continuação)

Variáveis	Total (n=613)	Salvador (n=126)	Porto Alegre (n=487)	Valor de p
Medicações n (%)				
IECA, BRA ou INRA	545 (89)	106 (86)	439 (90,0)	0,203
Betabloqueador	585 (95)	119 (94)	466 (96)	0,551
Bloqueador da Aldosterona	398 (65)	75 (60)	323 (66)	0,154
Dispositivos implantáveis (MP, CDI, TRC) n (%)	41 (7)	6 (5)	35 (7)	<0,001
Classe NYHA n (%)				
NYHA I	194 (32)	39 (32)	155 (32)	0,492
NYHA II	249 (41)	57 (46)	192 (40)	
NYHA III	147 (24)	26 (21)	121 (25)	
NYHA IV	17 (3)	2 (2)	15 (3)	

Dados apresentados como frequência absoluta n (%), média \pm desvio-padrão (*). BRA - bloqueador do receptor da angiotensina II; CDI - cardiodesfibrilador implantável; DAC – doença arterial coronariana; DM – diabetes mellitus; IECA - inibidor da enzima conversora de angiotensina II; INRA - inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina II; MP – marcapasso; NYHA - *New York Heart Association*, TRC - terapia de ressincronização cardíaca.

A tabela 2 traz os dados dos principais parâmetros do TCPE, a média do VO₂ pico foi 18 \pm 5 mL.Kg⁻¹.min⁻¹. A média do escore TCPE foi 8 \pm 6.

Tabela 2 - Parâmetros do teste cardiopulmonar de exercício na população global

Variáveis	Média \pm DP
VO ₂ pico (mL.Kg ⁻¹ .min ⁻¹)	18 \pm 5
% VO ₂ pred	63 \pm 18
RER pico	1,12 \pm 0,1
VE/VCO ₂ slope	37 \pm 10
OUES (L/min)	1,4 \pm 0,6
PETCO ₂ (mmHg)	31 \pm 5
Escore TCPE	8 \pm 6

DP – desvio padrão; min – minuto; OUES - *oxygen uptake efficiency slope*; PETCO₂ - pressão expirada de dióxido de carbono; RER - relação de trocas respiratórias; TCPE - teste cardiopulmonar de exercício; % VO₂ pred - percentual do VO₂ pico predito.

Os pacientes também foram divididos em subgrupos de risco conforme as variáveis do TCPE: classificação de Weber, classe ventilatória de Arena e escore TCPE, a distribuição dentre esses grupos é demonstrada na Tabela 3.

Tabela 3 - Classificações de risco de acordo com as variáveis do TCPE

Classificação	Total
Weber n (%)	
A	202 (33)
B	164 (27)
C	226 (37)
D	21 (3)
Classe Ventilatória n (%)	
I	113 (20)
II	203 (36)
III	161 (29)
IV	89 (16)
Escore TCPE n (%)	
0 - 5	81 (38)
6 - 10	65 (30)
11 - 15	47 (22)
> 15	21 (10)

Dados apresentados como frequência absoluta n (%).
TCPE - teste cardiopulmonar de exercício.

A ocorrência do desfecho primário composto por óbito cardiovascular e não cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda foi de 73 eventos (11,9%). Durante o seguimento, 53 pacientes faleceram (8,7%) e 27 foram submetidos à transplante cardíaco (4,4%), não houve casos de implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda. A incidência do desfecho primário em Salvador foi de 10 eventos (7,9%) e em Porto Alegre foi de 63 eventos (12,9%), sem diferença entre os pacientes das duas cidades (p 0,12).

A ocorrência do desfecho primário composto foi representada em curvas de sobrevida para a classe funcional NYHA e nas classificações do TCPE: Weber, classe ventilatória e escore TCPE. Não houve diferença significativa na ocorrência de eventos

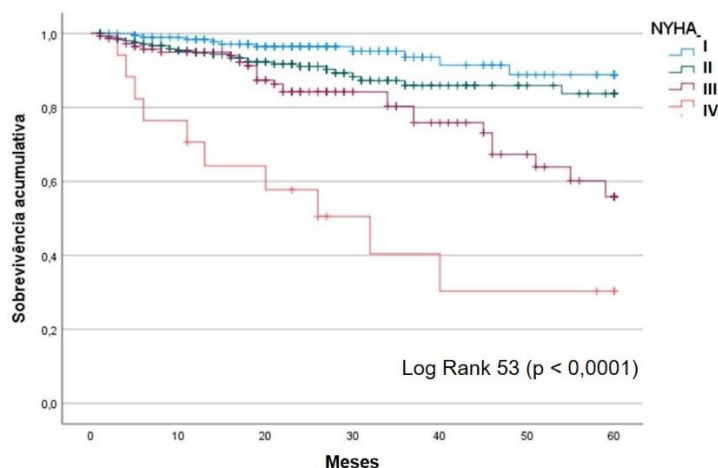
quando se compara a classe NYHA I e II, porém o contrário ocorreu entre NYHA I versus NYHA III e IV. Os pacientes NYHA II foram semelhantes em relação aos NYHA III e diferentes em relação ao IV, porém não aconteceram similaridades com pacientes NYHA III em comparação aos NYHA IV (Figura 1).

Nos pacientes identificados como Weber A, o desfecho primário foi semelhante aos pacientes Weber B. A mesma semelhança só ocorreu dos pacientes Weber B com os do Weber C e D, e dos pacientes Weber C com os Weber D (Figura 2).

Os pacientes da classe ventilatória I foram equivalentes aos pacientes CV II e III, mas divergentes dos da CV IV. Os pacientes CV II foram análogos à CV III e distintos da CV IV. Já os pacientes CV III e IV foram semelhantes entre si (Figura 3).

Os indivíduos do Escore TCPE 1 apresentaram similaridades em relação aos indivíduos do Escore TCPE 2 e 3, contudo divergiram do grupo 4. Os pacientes do Escore TCPE 2 foram equivalentes ao grupo 3 e distintos do grupo 4. Enquanto os indivíduos do Escore TCPE 3 e 4 foram semelhantes (Figura 4).

Figura 1- Análise de Kaplan-Meier para desfecho composto por óbito cardiovascular e não cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda de acordo com a classificação NYHA.



NYHA - *New York Heart Association*.

Figura 2- Análise de Kaplan-Meier para desfecho composto por óbito cardiovascular e não cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda de acordo com a classificação Weber.

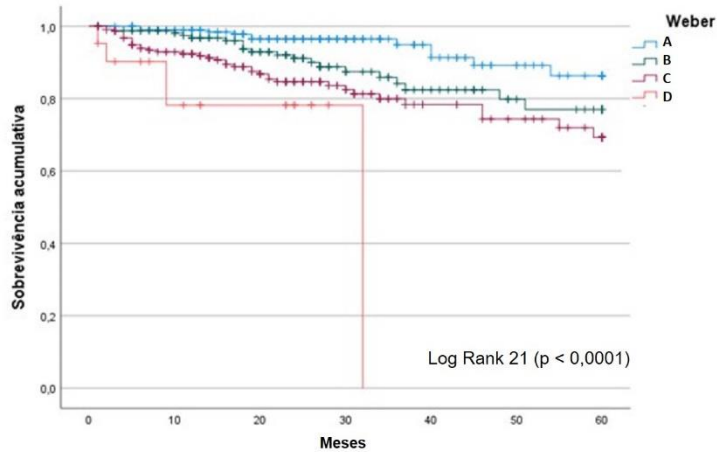


Figura 3 - Análise de Kaplan-Meier para desfecho composto por óbito cardiovascular e não cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda de acordo com a Classe Ventilatória.

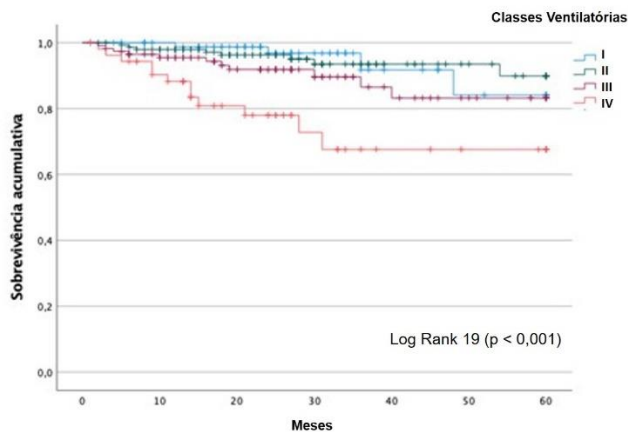
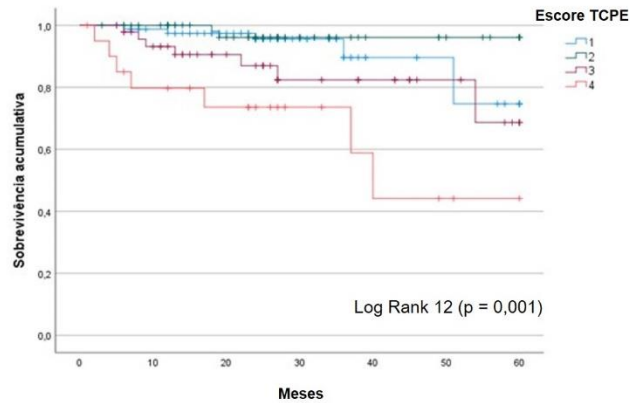


Figura 4- Análise de Kaplan-Meier para desfecho composto por óbito cardiovascular e não cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda de acordo com o Escore TCPE.

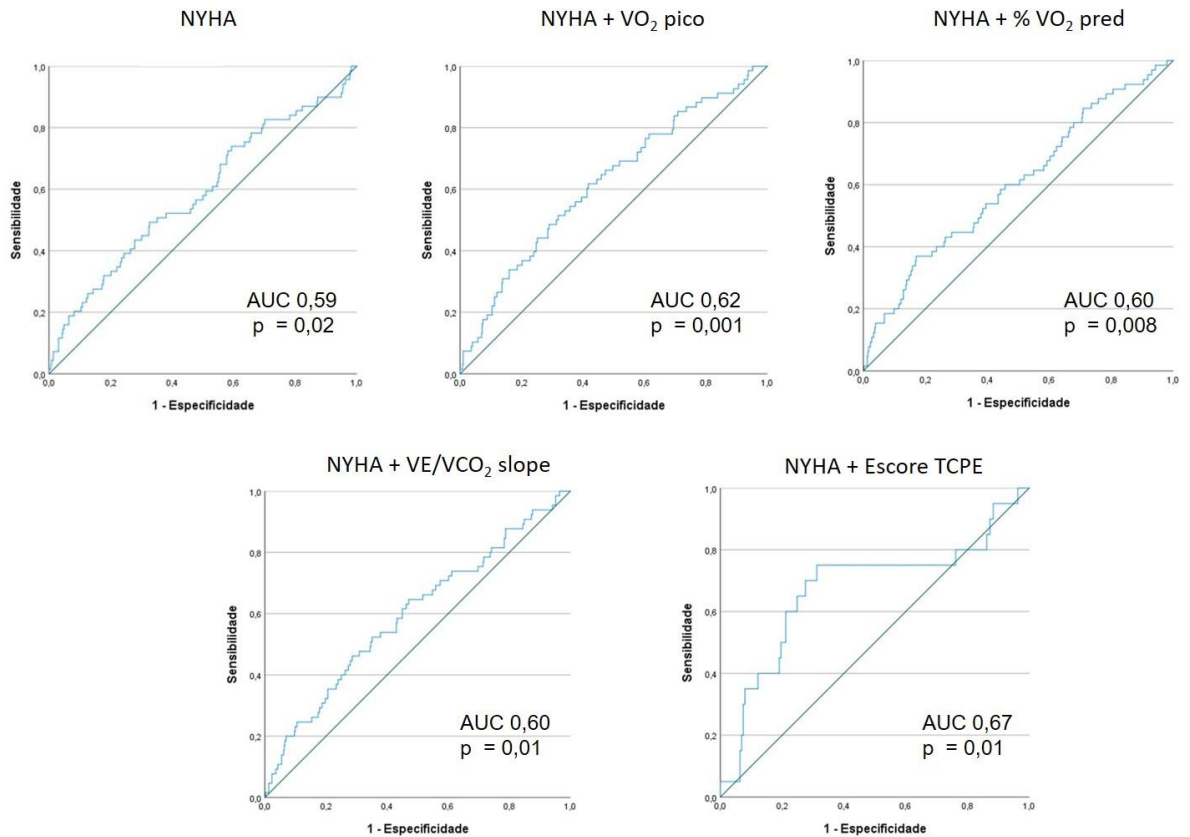


TCPE - teste cardiopulmonar de exercício.

Os preditores independentes do desfecho primário foram: fração de ejeção (HR 0,95; IC 95% 0,92 - 0,98; $p = 0,001$) e classificação NYHA (HR 2,06; IC 95% 1,54 - 2,75; $p < 0,0001$). Quando o VO_2 pico foi adicionado ao modelo, ele foi preditor independente (HR 0,90; IC 95% 0,84 - 0,96; $p = 0,001$), da mesma forma que o percentual do VO_2 pico predito (HR 0,05; IC 95% 0,01 - 0,28; $p = 0,001$), o VE/VCO_2 slope (HR 1,02; IC 95% 1,01 - 1,04; $p = 0,012$) e o escore TCPE (HR 1,16; IC 95% 1,06 - 1,27; $p = 0,001$).

A análise da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) do modelo preditor apenas com a NYHA revelou área sob a curva (*area under the curve* - AUC) de 0,59 (IC 95% 0,51 - 0,66; $p = 0,02$). A curva ROC do modelo adicionando o VO_2 pico revelou AUC de 0,62 (IC 95% 0,55 - 0,69; $p = 0,001$), adicionando a porcentagem do VO_2 predito demonstrou AUC de 0,60 (IC 95% 0,53 - 0,67; $p = 0,008$), para o modelo com VE/VCO_2 slope a AUC foi de 0,60 (IC 95% 0,52-0,67; $p = 0,01$) e para o modelo que incorporou o escore TCPE a AUC foi de 0,67 (IC 95% 0,53 - 0,82; $p = 0,01$) (Figura 5).

Figura 5 - Curvas ROC dos modelos preditores adicionando as variáveis do TCPE



AUC - *area under the curve*; NYHA - *New York Heart Association*; ROC - *Receiver Operating Characteristic*; % VO₂ pred - percentual do VO₂ pico predito.

Com o objetivo de mensurar o valor adicional das variáveis do TCPE ao modelo preditor contendo apenas a NYHA, as curvas ROC de cada modelo foram comparadas. Não houve diferença significativa entre as curvas do modelo contendo apenas NYHA e os modelos com os parâmetros do TCPE ou com o escore TCPE (Tabela 4).

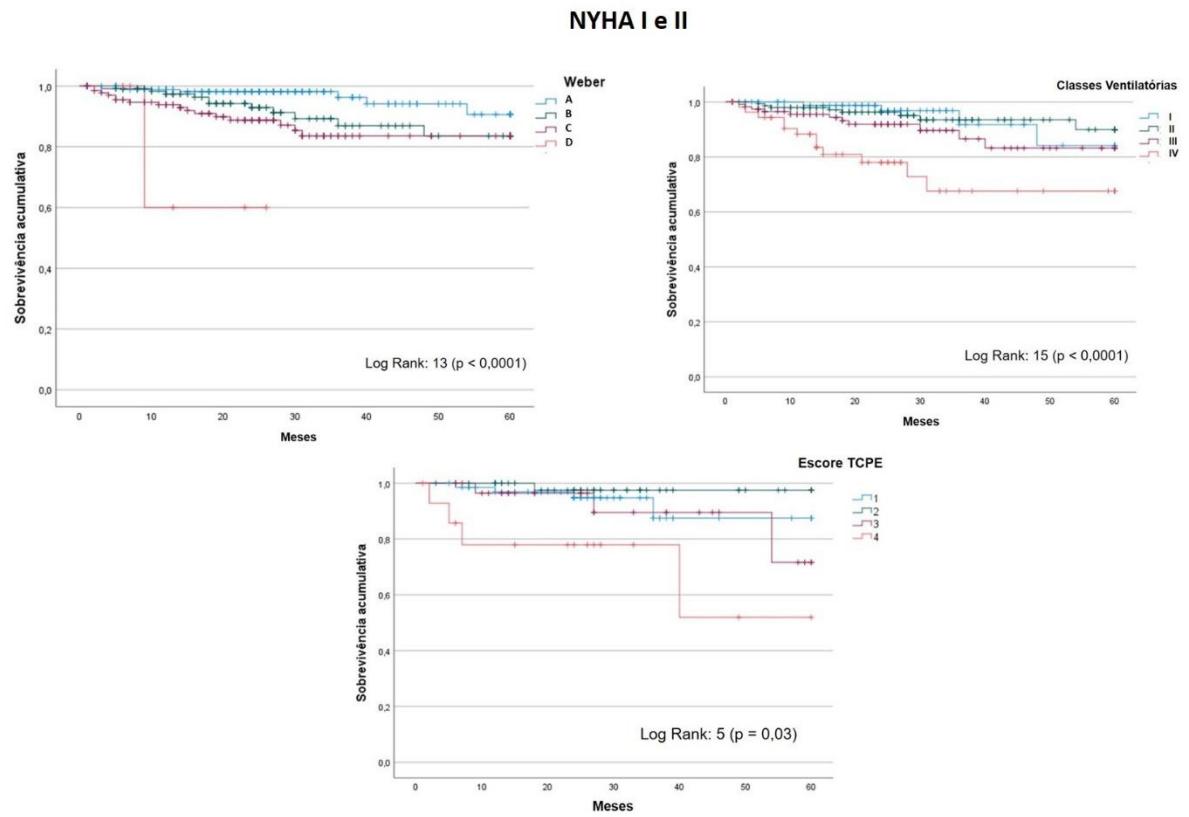
Tabela 4 - Valor adicional dos parâmetros do TCPE à classificação NYHA

	NYHA	NYHA + VO ₂ pico	NYHA	NYHA + % VO ₂ pred	NYHA	NYHA + VE/VCO ₂ slope	NYHA	NYHA + Escore TCPE
AUC	0,59	0,62	0,59	0,60	0,59	0,60	0,59	0,67
Incremento (%)		3,5		1,6		1,1		8,7
Desvio padrão do incremento		0,05		0,05		0,05		0,08
Valor de p		0,52		0,77		0,8		0,27

AUC - *area under the curve*; NYHA - *New York Heart Association*; ROC - *Receiver Operating Characteristic*; TCPE - teste cardiopulmonar de exercício; % VO₂ pred - percentual do VO₂ pico predito.

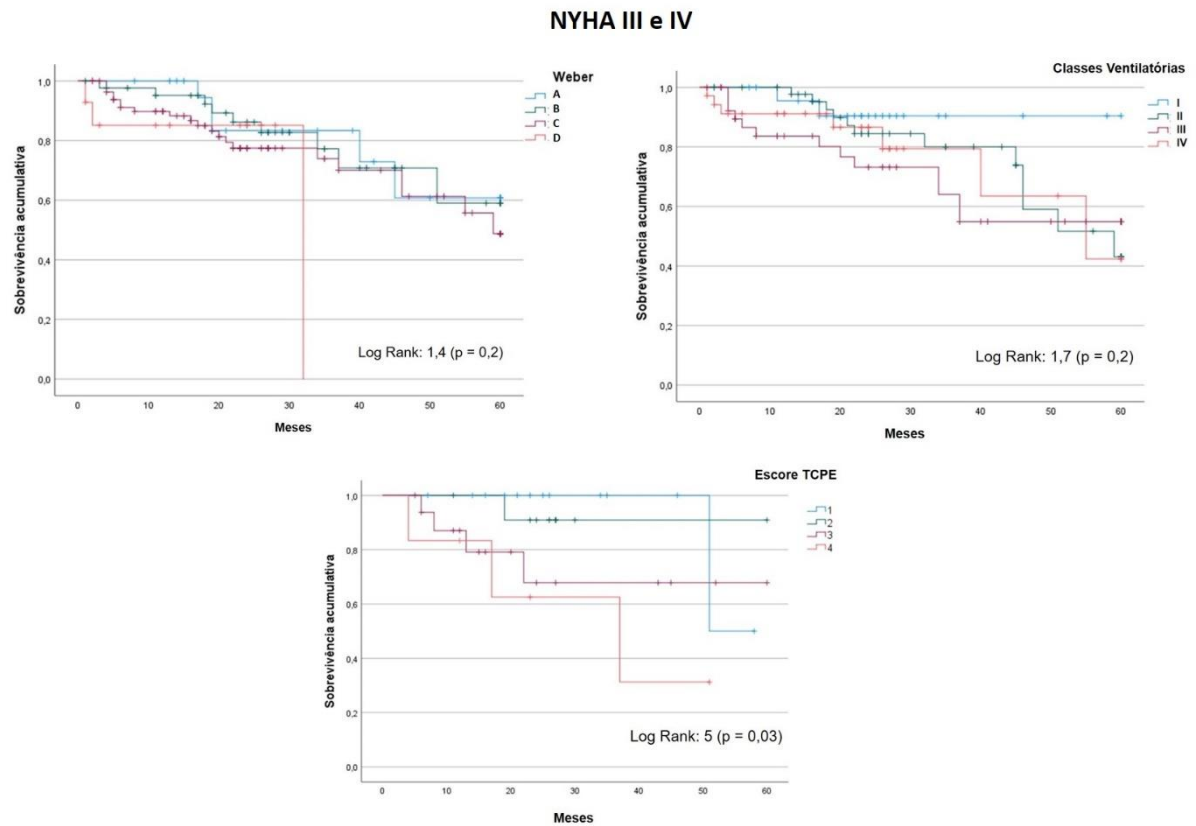
Para investigar em que perfil de paciente seria a melhor aplicação do TCPE, avaliamos a performance das variáveis obtidas no exame nos pacientes com melhor (NYHA I ou II) e pior (NYHA III ou IV) classe funcional, através da análise de sobrevivência de Kaplan Maier. O VO₂ pico (classificação de Weber) e o VE/VCO₂ slope (Classes Ventilatórias) foram capazes de discernir sobrevivência nas classes funcionais I e II (log rank $p < 0,0001$), mas não nas classes III e IV (log rank $p = 0,2$). Já o escore TCPE foi capaz de discernir sobrevivência nos dois grupos, naqueles com melhor e pior classe funcional (log rank $p < 0,05$) (Figuras 6 e 7).

Figura 6 - Sobrevida livre de eventos de acordo com a classificação de Weber, Classe Ventilatória e Escore TCPE nas classes da NYHA I e II



NYHA - *New York Heart Association*; TCPE - Teste cardiopulmonar de exercício.

Figura 7 - Sobrevida livre de eventos de acordo com a classificação Weber, Classe Ventilatória e Escore TCPE nas classes da NYHA III e IV



NYHA - *New York Heart Association*; TCPE - Teste cardiopulmonar de exercício.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou o valor independente do TCPE à análise funcional da NYHA em pacientes com IC e FE < 50%. Os parâmetros do TCPE analisados foram VO₂ pico, percentual do VO₂ alcançado em relação ao predito, VE/VCO₂ *slope* e escore TCPE e todos foram preditores independentes do desfecho primário composto por óbito cardiovascular e não cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de suporte ventricular esquerdo. Enquanto o sistema de classificação da NYHA é subjetivo e pouco reprodutível,^{7,13,14} o TCPE se consolida como ferramenta importante para mensurar de forma objetiva a capacidade funcional de pacientes com IC. Considerando-se que habitualmente os pacientes com IC são submetidos à classificação da NYHA, esse estudo notabiliza o valor independente do TCPE, considerando a NYHA nessa análise.

Esse achado levanta a questão que o cuidado aos pacientes com IC pode ser mais preciso se forem usadas ferramentas combinadas, NYHA associada ao TCPE, para a determinação do estado funcional e consequente tomada de decisão clínica.

Em relação às características peculiares da amostra de pacientes desse estudo, foi observada menor ocorrência de eventos em contraste com outros estudos em IC e TCPE, os quais tiveram período de coleta concordante com o estudo atual. Morte, transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência ventricular aconteceram em 16% no estudo de Corrà *et al* e em 28% no estudo de Giovine *et al*. No entanto, a média do VO₂ pico foi menor nessas pesquisas (14,7 e 11,8 ml.kg⁻¹.min⁻¹ respectivamente) o que demonstra um perfil de maior gravidade daqueles grupos.^{89,90} Além disso, esse achado pode ter relação com a distribuição diferente nas etiologias da IC, pois nesses trabalhos prevaleceu a etiologia isquêmica (com prevalência de até 63%), que está potencialmente relacionada a maior mortalidade do que etiologias não isquêmicas.⁹¹

No atual estudo a classificação NYHA apresentou bom papel preditor (AUC 0,59), o que reflete o valor da capacidade funcional no prognóstico da IC. É inquestionável que a classe NYHA tem bom valor prognóstico na IC, é facilmente obtida na história clínica e capaz de diferenciar extremos de capacidade funcional.^{13,69} Embora a validade da classificação NYHA já tenha sido questionada,^{7,12,16,21} uma hipótese para o achado de ter demonstrado bom valor preditor é que a confiança em

variáveis prognósticas isoladas é geralmente conhecida por ter precisão limitada.^{23,92} Por exemplo, no estudo de Myers *et al*, ao analisar-se o desfecho morte por causa cardiovascular, o valor do hazard ratios (HR) para a classificação NYHA foi muito próximo do valor encontrado para o VO₂ pico (1,92 versus 1,98; respectivamente). Entretanto, no escore TCPE > 15 (usando variáveis combinadas), o valor do HR foi 4,31.²³ Há uma consciência crescente da necessidade de aplicar técnicas estatísticas para desenvolver escores com múltiplas variáveis baseados em evidências para melhorar a tomada de decisão clínica, ao invés de se tomar medidas apoiando-se em uma variável isolada^{23,92}. Além disso, outra suposição para o fato da NYHA ter sido bom discriminador é que essa foi uma amostra de pacientes acompanhados em serviço terciário, por equipes especializadas em IC. Isso pode refletir em um melhor padrão de análise da capacidade funcional por esses cardiologistas.

Apesar de a classificação NYHA ter apresentado bom papel preditor, as variáveis do TCPE também foram preditoras independentes, mesmo controlando-se para a classe funcional NYHA, o que reforça a importância do TCPE na avaliação dos pacientes com IC. Estudos anteriores comprovam o valor do TCPE como padrão-ouro na análise da capacidade funcional na IC.^{20,27,29,30} Num estudo com 2625 pacientes com IC, o TCPE foi mais forte preditor de eventos do que a classe NYHA. Pacientes analisados pelo TCPE apresentaram até nove vezes mais chance de óbito cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular, enquanto que os indivíduos avaliados pela NYHA mostraram risco até aproximadamente três vezes maior.²³

Quando toda a população foi analisada, as variáveis do TCPE demonstraram valor adicional modesto à classificação NYHA, sem incremento significativo. Mas na avaliação do subgrupo dos pacientes das classes NYHA I e II, todas as variáveis foram capazes de discernir sobrevivência. Uma explicação para esse achado é que o valor adicional exista principalmente nas classes NYHA I e II, e por isso, quando toda a população é estudada, essa análise não se mostra significativa, corroborando com a hipótese que o TCPE venha a ser mais útil na população com sintomas mais leves de IC.^{15,68,69,71,72}

Já o escore TCPE foi capaz de discernir sobrevivência nos dois grupos, naqueles com melhor e pior classe funcional. Em concordância com publicações robustas,^{22,23} o escore TCPE foi o preditor de desfechos mais preciso ao ser

comparado com todas as variáveis do TCPE isoladamente ou mesmo quando comparado com a combinação do VO_2 pico e o VE/VCO_2 slope. Publicações prévias mostram que a acurácia do modelo preditor do escore foi semelhante, independentemente do tipo ou gravidade da IC.^{22,23} Cada variável do escore TCPE representa a interação do sistema cardiovascular com outro sistema como o respiratório, muscular periférico, autonômico. Os achados do atual estudo e das publicações anteriores reforçam a importância da combinação dos dados na análise de prognóstico em detrimento do uso de uma única variável como o VO_2 pico.

Originalmente o TCPE é utilizado de forma predominante para avaliação de pacientes ambulatoriais portadores de IC, candidatos a transplante cardíaco.^{28,77,78} Mas na avaliação de um indivíduo que relata dispneia em repouso e aos mínimos esforços, não é difícil se inferir que ele é classe funcional IV, sendo até dispensável um TCPE para se definir um espectro de pior prognóstico. Nesse cenário, o TCPE serve para reiterar a incontestável gravidade desse indivíduo.

Contrariando essa clássica indicação do TCPE, os dados exploratórios do presente estudo mostram melhor aplicação nas classes I e II. Concordante com esse achado, a revisão sistemática de Lim *et al* demonstrou que o TCPE foi capaz de discriminar melhor as diferenças no estado funcional entre aqueles com IC mais branda, em detrimento daqueles com IC avançada. Essa revisão incluiu 38 estudos envolvendo 2645 pacientes, e comparou o VO_2 pico entre as classes funcionais, sendo encontradas diferenças significantes nos valores do VO_2 pico entre as classes I e II, e entre as classes II e III, mas não foi observada diferença entre as classes III e IV.²¹

Estudos anteriores em ICFe apontam que os pacientes classificados como NYHA I e II são um grupo grande e heterogêneo, de mais difícil discernimento prognóstico, nos quais outras ferramentas, como o TCPE, podem ser necessárias para melhor estratificar o risco.^{68,69,71,93} Consistente com os dados encontrados, um estudo prévio evidenciou importante aplicação do TCPE nos portadores de IC pouco sintomáticos.³¹ 2635 pacientes com VO_2 pico entre 16 e 20 $ml.Kg^{-1}.min^{-1}$ (Classe B de Weber) foram subdivididos em dois grupos: classe B1 (escore TCPE < 10) e B2 (escore TCPE \geq 10). Os pacientes em classe B de Weber com escore TCPE elevado tiveram risco marcadamente maior (três vezes) de evento adverso que os pacientes em classe B com escore normal, apesar dos valores similares de VO_2 pico entre os grupos. O escore TCPE incrementou a estimativa de risco nesses pacientes,

corroborando com a hipótese de uma abordagem usando outras ferramentas além da NYHA para estratificar de maneira mais precisa os pacientes com IC, mesmo naqueles aparentemente pouco sintomáticos.

O presente estudo se soma a essas publicações anteriores com 613 indivíduos e incluiu outras variáveis como o percentual do VO_2 pico em relação ao predito, o VE/VCO_2 *slope*, além do escore TCPE, apontando que a aplicação do TCPE pode ser melhor nas classes NYHA I e II.

A avaliação prognóstica dos pacientes pouco sintomáticos com base apenas na classe NYHA traz preocupação devido sua natureza subjetiva e pouco reprodutível.^{7,13,14} Previamente, foi evidenciada baixa concordância entre a classificação NYHA e três classificações baseadas no TCPE (que é um método objetivo). Por exemplo, pacientes considerados subjetivamente como classe I da NYHA por seus médicos assistentes podem ter valores de VE/VCO_2 *slope* ≥ 45 (pior prognóstico).¹⁶

Como a classificação da NYHA carece de sensibilidade para refletir mudanças pequenas, mas clinicamente importantes, foi sugerido que seu valor prognóstico se limita à identificação de pacientes que exibem o maior grau de comprometimento funcional e que não é útil em pacientes com formas mais leves de IC.^{15,68,69,71,72} Estudo brasileiro comparou parâmetros do TCPE entre pacientes com IC classificados em classe NYHA I e II. A sobreposição encontrada entre as variáveis foi substancial: 87% para o percentual do VO_2 predito, 89% para VE/VCO_2 *slope*, 84% para OUES. Os pacientes classificados como NYHA I foram fisiologicamente não passíveis de distinção daqueles classificados como NYHA classe II.¹⁹

A natureza subjetiva da classificação NYHA, a baixa reprodutividade entre avaliadores, a pouca sensibilidade para detectar mudanças clínicas pequenas (mas às vezes importantes) e a validade questionável têm impacto posterior nas decisões terapêuticas.^{7,12,15} Os pacientes classificados como NYHA I foram inelegíveis para a maioria dos ensaios clínicos de IC.^{46,48,54} De acordo com as diretrizes atuais, estratégias terapêuticas, como por exemplo, o sacubitril/valsartana, o uso de inibidores do receptor de aldosterona, o implante de ressincronizador, são recomendadas para pacientes em classe NYHA II a IV, mas não para aqueles em classe I.^{4-6,36,38} Então se o médico erra na determinação do paciente que realmente é classe I, deixa de oferecer tratamentos que modificam sintomas e sobrevida.

Parece plausível supor que é preciso repensar o uso exclusivo da classe NYHA para orientar a inclusão em estudos e a aprovação da terapia com base somente nessa classificação. O presente estudo se soma às crescentes publicações que questionam o papel da classe NYHA como parâmetro isolado para orientar as decisões terapêuticas para pacientes com sintomas brandos de IC. Na era da medicina baseada em evidência, a tomada de decisão depende de avaliações individualizadas, que exigem medidas objetivas e subjetivas da doença. Os resultados desse estudo apoiam o uso ampliado do TCPE, melhorando a classificação prognóstica da IC, agregando valor à NYHA, principalmente nas classes I e II.

7.1 Limitações e perspectivas

Algumas limitações devem ser consideradas.

A população estudada não foi inteiramente uniforme. A população de Salvador tinha média de idade ligeiramente superior (60 versus 56) e maior número de pacientes do sexo masculino (81% versus 60%) do que a de Porto Alegre ($p < 0,002$ e $< 0,001$, respectivamente). Entre as duas cidades, os pacientes também diferiram no que diz respeito à etiologia da IC. Em Salvador, houve maior prevalência de etiologia isquêmica, em Porto Alegre, a etiologia idiopática foi mais prevalente ($p < 0,001$). O atual estudo traz pacientes de duas regiões distintas do país (Sul e Nordeste), trazendo populações heterogêneas, mostrando uma maior realidade maior da população brasileira. Estudos que envolvam populações de outras regiões são necessários.

A análise do valor adicional do TCPE à classificação funcional da NYHA tem um valor limitado por ser desfecho secundário, portanto, são necessários estudos futuros com tamanho amostral calculados para a análise do valor incremental de maneira mais robusta.

Outra fragilidade é que os pacientes oriundos de Salvador se apresentaram para a realização do TCPE sem determinação prévia da classe NYHA pelo seu médico assistente. Nesses casos a NYHA foi questionada pelo próprio cardiologista que realizou o TCPE, antes da realização do exame. Dessa forma o médico que realizou o TCPE não estava cego para o resultado da NYHA do paciente. No entanto, a

avaliação desta forma é consistente com a prática clínica normal e, portanto, pode refletir o quadro real em relação às classes NYHA.

Também, ressalta-se o pequeno tamanho amostral de pacientes nas classes III e IV como fator limitante, o que pode ter contribuído para poder estatístico inadequado. Como o estudo focou em pacientes submetidos ao TCPE, a amostra naturalmente sofreu viés de encaminhamento, e assim menor número de pacientes em NYHA IV foi referenciado para a realização do exame, pois, na maioria das vezes eles não seriam capazes de realizar a prova de esforço. Estudos futuros podem agregar valor adicional na aplicabilidade do TCPE nas diferentes subclasses da NYHA.

Outra limitação foi o fato do escore TCPE ter sido calculado em apenas 35% dos pacientes, pois a contagem do escore requer que todas as variáveis estejam disponíveis no exame, e em pacientes específicos, alguns componentes do escore não são passíveis de cálculo, como a recuperação de frequência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial ou com marcapasso.

8 CONCLUSÃO

O TCPE e suas principais variáveis foram preditores prognósticos com valor independente à análise funcional da NYHA em pacientes com IC e FE < 50%. No cenário da validade questionável em usar somente a classe NYHA para avaliar a capacidade funcional nos pacientes com sintomas brandos de IC, o presente estudo sugere o uso do TCPE, refinando a classificação prognóstica da insuficiência cardíaca, agregando valor à NYHA, principalmente nas classes I e II.

REFERÊNCIAS

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the american heart association. Vol. 121, *Circulation*. 2010.
2. Torabi A, Rigby AS, Cleland JGF. Declining In-Hospital Mortality and Increasing Heart Failure Incidence in Elderly Patients With First Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Sep 14];55(1):79–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109709033233>
3. Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT de, et al. Insuficiência cardíaca no Brasil subdesenvolvido: análise de tendência de dez anos. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114:222–31.
4. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca–2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116:1174–212.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776–803.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;ehab368.
7. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Whinnett ZI, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007 Apr;93(4):476–82.
8. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Friões F, Martins L, et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail*. 2000;6(4):306–13.
9. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1861–6.
10. Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Peter Libby DPZ. Braunwald Tratado de Cardiología. 9th ed. Vol. 53, Elseiver. Rio de Janeiro; 2013. 1689–1699 p.
11. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Hear Lung*. 2002;31(4):262–70.
12. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical implications of the New York heart association classification. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e014240.
13. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981;64(6):1227–34.
14. Goode KM, Nabb S, Cleland JGF, Clark AL. A Comparison of Patient and Physician-Rated New York Heart Association Class in a Community-Based Heart Failure Clinic. *J Card Fail*. 2008 Jun;14(5):379–87.
15. Greene SJ, Butler J, Spertus JA, Hellkamp AS, Vaduganathan M, DeVore AD,

- et al. Comparison of New York Heart Association class and patient-reported outcomes for heart failure with reduced ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):522–31.
16. Ribeiro DS, Ribeiro RS, Moraes Alves De Souza IP, Senra LPC, Feitosa GF, Oliveira QB De, et al. Ausência de Concordância entre a Classificação de NYHA e um Escore Prognóstico Determinado pelo Teste Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca (Resumo). *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(4, Supl. 1):1.
 17. Berghammer M, Karlsson J, Ekman I, Eriksson P, Dellborg M. Self-reported health status (EQ-5D) in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;165(3):537–43.
 18. Dontje ML, van der Wal MHL, Stolk RP, Brügemann J, Jaarsma T, Wijtvliet PEPJ, et al. Daily physical activity in stable heart failure patients. *J Cardiovasc Nurs.* 2014;29(3):218–26.
 19. Zimerman A, Cardoso De Souza G, Engster P, Spier Borges M, Ulrich Schaan T, Pilar I, et al. Reassessing the NYHA classification for heart failure: a comparison between classes I and II using cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J.* 2021;42(Supplement_1):ehab724-0840.
 20. 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 VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J.* 2000;21(2):154–61.
 21. Lim FY, Yap J, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association classification and the cardiopulmonary exercise test: A systematic review. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 14];263:88–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29678511>
 22. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008 Dec;156(6):1177–83.
 23. Myers J, Oliveira R, Dewey F, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circ Hear Fail.* 2013 Mar;6(2):211–8.
 24. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician’s guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191–225.
 25. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, de Araújo CGS, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary exercise test: Background, applicability and interpretation. Vol. 107, *Arq Bras Cardiol.* 2016. p. 467–81.
 26. Piepoli MF, Fattirolli F, Chieffo C, Griffo R, Pirelli S, Temporelli PL, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: Recommendations for performance and interpretation Part III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future. *Eur J Prev Cardiol.* 2006;13(4):485–94.
 27. Arena R, Guazzi M, Myers J. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol.* 2007 Apr 12;117(1):103–8.
 28. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmonds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991;83(3):778–86.
 29. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al.

- Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J.* 2000;139(1):78–84.
30. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* [Internet]. 1982 [cited 2021 Jul 9];65(6):1213–23. Available from: <http://ahajournals.org>
 31. Ritt LE, Myers J, Stein R, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Additive prognostic value of a cardiopulmonary exercise test score in patients with heart failure and intermediate risk. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 15;178:262–4.
 32. Group* CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429–35.
 33. Investigators* S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293–302.
 34. Investigators* S. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685–91.
 35. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown Jr EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669–77.
 36. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2018;111(3):436–539. Available from: <http://www.arquivosonline.com.br/2016/revista-eletronica.asp>
 37. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667–75.
 38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147–239.
 39. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349–55.
 40. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106(17):2194–9.
 41. Investigators C. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385–90.
 42. Lechat P ft, Brunhuber KW, Hofmann R, Kuhn P, Nesser HJ, Slany J, et al. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9–13.
 43. Group M-HS. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in-congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001–7.
 44. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart

- failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215–25.
45. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
 46. Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21.
 47. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309–21.
 48. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
 49. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539–48.
 50. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):998–1007.
 51. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875–85.
 52. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. 2018;44(6):457–64.
 53. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
 54. McMurray JJ V, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
 55. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–24.
 56. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547–52.
 57. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303–10.
 58. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN, Group V-HFTS. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *J Card Fail*. 1999;5(3):178–87.
 59. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino Jr R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049–57.
 60. Group DI. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525–33.
 61. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, et al. Meta-

- analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):901–6.
62. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J.* 2015;36(28):1831–8.
 63. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *Bmj.* 2015;351.
 64. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363–73.
 65. Abdulla J, Burchardt H, Abildstrøm SZ, Køber L, Torp-Pedersen C. The angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril has neutral effect on exercise tolerance or functional class in patients with myocardial infarction and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J.* 2003;24(23):2116–22.
 66. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(6):793–801.
 67. Williams BA, Doddamani S, Troup MA, Mowery AL, Kline CM, Gerringer JA, et al. Agreement between heart failure patients and providers in assessing New York Heart Association functional class. *Hear Lung.* 2017;46(4):293–9.
 68. Blacher M, Zimerman A, Engster PHB, Grespan E, Polanczyk CA, Rover MM, et al. Revisiting heart failure assessment based on objective measures in NYHA functional classes I and II. *Heart.* 2020;
 69. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Hear Journal-Quality Care Clin Outcomes.* 2018;4(1):51–8.
 70. Lam C, Smeltzer SC. Patterns of symptom recognition, interpretation, and response in heart failure patients: an integrative review. *J Cardiovasc Nurs.* 2013;28(4):348–59.
 71. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. Vol. 38, *Clinical Cardiology.* John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 621–8.
 72. van den Broek SAJ, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman MLJ, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dil. *Am J Cardiol.* 1992;70(3):359–63.
 73. Meneghelo RS, Araújo CGSA, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 supl. 1):1–26.
 74. Committee W, EACPR:, Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J.* 2012;33(23):2917–27.
 75. Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters

- for appropriate use in chron. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006 Apr;13(2):150–64.
76. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004;147(2):354–60.
 77. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier JL, Brito F de S, Moura LAZ, et al. 3^a Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111:230–89.
 78. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Hear Lung Transplant.* 2016;35(1):1–23.
 79. Guimarães GV, Bellotti G, Bacal F, Mocelin A, Bocchi EA. Can the cardiopulmonary 6-minute walk test reproduce the usual activities of patients with heart failure? *Arq Bras Cardiol.* 2002;78:557–60.
 80. Ramos-Barbón D, Fitchett D, Gibbons WJ, Latter DA, Levy RD. Maximal exercise testing for the selection of heart transplantation candidates: limitation of peak oxygen consumption. *Chest.* 1999;115(2):410–7.
 81. Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, et al. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J.* 2009;158(4):S24–30.
 82. 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 May;115(18):2410–7.
 83. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, et al. Ventilatory and heart rate responses to exercise better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation.* 1999 Dec 14;100(24):2411–7.
 84. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Nov 15;28(6):1567–72.
 85. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJS, Piepoli MF, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: Oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J.* 2006 Mar;27(6):684–90.
 86. Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin.* 2001;19(3):369–87.
 87. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2006;151(4):851.e7-851.e13.
 88. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Stringer W, Whipp B. Principles exercise testing and interpretation. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1465 p.
 89. Corrà U, Giordano A, Piepoli M. Cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure patients treated with beta-blockers: Still a valid prognostic tool. *Int J Cardiol.* 2020;317:128–32.
 90. Il'Giovine ZJ, Solomon N, Devore AD, Wojdyla D, Patel CB, Rogers JG. Blood Pressure Response during Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure.

- Med Sci Sports Exerc. 2018;50(7):1345–9.
91. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. Arq Bras Cardiol. 2014;103(2):1–59.
 92. Smith RF, Johnson G, Ziesche S, Bhat G, Blankenship K, Cohn JN. Functional capacity in heart failure. Comparison of methods for assessment and their relation to other indexes of heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation. 1993;87(6 Suppl):VI88-93.
 93. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Gastone Neri Serneri G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail [Internet]. 2000 Sep [cited 2019 Sep 14];2(3):273–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10938488>

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Introdução

Você está sendo convidado a participar do Registro Clínico de Pacientes Submetido ao Teste Cardiopulmonar (TCP).

Um registro clínico é um estudo do tipo observacional, ou seja, nenhuma intervenção será realizada e dados são coletados para fins de uma melhor compreensão de uma patologia ou de uma exame complementar e seu uso na prática clínica diária.

De acordo com indicação do seu médico assistente você está realizando um teste cardiopulmonar (ergoespirometria). O exames será realizado em uma esteira, iniciando em baixa carga e aumentando a carga de esforço gradualmente até a exaustão. Você usará uma máscara que estará ligada a um aparelho analisador de gases que vai medir o consumo de oxigênio, produção de gás carbônico e ventilação. **A sua participação neste registro não acarretará em mudança na forma como o exame é realizado rotineiramente, o exame será realizado conforme a rotina clínica e a solicitação do seu médico independente da sua participação nesta pesquisa.**

O teste cardiopulmonar tem uma ampla indicação na avaliação clínica de uma paciente e pode ser usado desde para avaliação de atletas (amadores ou profissionais) com intuito de determinar parâmetros para melhor programação de treino a até, no outro espectro, de pacientes cardiopatas e pneumopatas para fins de diagnóstico diferencial da causa de dispneia ou de melhor avaliação de risco. Diferentes variáveis oriundas do TCP são de valor independente na classificação de risco clínico do paciente o conhecimento contínuo da melhor forma de aplica-las nas diferentes populações é imprescindível para o uso otimizado dessa ferramenta diagnóstica. Poucos estudos existem em populações nacionais.

Objetivo

O objetivo deste registro é o de verificar a performance destas variáveis em uma população nacional.

Metodologia

Se você resolver participar deste registro dados clínicos (pressão arterial, frequência cardíaca, histórico clínico prévio e atual, medicações em uso, dados de exames que tenha realizado recentemente) serão coletados além de contatos (telefone , endereço e email). Os dados do exame de TCP também serão armazenados em um banco de dados. No futuro você poderá ser contactado por um membro da equipe de pesquisa para perguntar sobre ocorrências clínicas, medicações em uso, por exemplo.

Confidencialidade

Os dados compilados serão confidenciais e somente a equipe da pesquisa terá acesso. Vale ressaltar que em nenhum momento você será identificado. Os dados são utilizado em conjunto para publicações em congressos ou revistas médicas.

Retirada do consentimento

A participação no registro é voluntária e não participar não implica em nenhuma mudança no seu tratamento ou acompanhamento nesta instituição.

Você esta livre para retirar seu consentimento a qualquer momento e para tal basta entrar em contato com a equipe do estudo informando esta decisão.

Benefícios e riscos

De acordo com a legislação brasileira é proibido que se ofereça qualquer tipo de vantagem direta ou pagamento para um individuo participar de uma pesquisa.

O exame é um exame seguro e seus resultados serão utilizados pelo seu médico assistente na sua avaliação de risco cardiovascular e condução clínica. A chance de complicações (queda, infarto, arritmias) é rara porém não é nula. Deve-se ressaltar que o exame é realizado por médico habilitado, especialista em ergometria e em atendimento a suporte avançado de vida. No local também existem todos recursos para atendimento às urgências cardiológicas. Estes riscos são os inerentes ao exame e não são relacionados a sua participação neste pesquisa.

Indiretamente você estará ajudando para o melhor conhecimento nesta área da medicina.

Este estudo, por se tratar de um estudo observacional, não traz riscos adicionais ao paciente. Nenhuma intervenção será realizada, nenhum exame extra será solicitado por advento da sua participação neste registro.

Aspectos éticos

Este registro esta de acordo com a legislação internacional e nacional para condução de pesquisa clínica em seres humanos.

Este estudo foi aprovado por um comitê de ética em pesquisa independente (Comitê de ética em pesquisa Prof. Celso Figueiroa do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia - tel 22038256).

O investigador responsável pelo estudo é o Dr Luiz Eduardo Ritt (tels 71 87878599 e 32032270) estando a disposição para qualquer esclarecimento futuro.

Termo de compromisso

Afirmo que fui apresentado do termo de consentimento do estudo registro clinico de pacientes submetidos a teste cardiopulmonar, tive oportunidade de ler e entender os termos, minhas duvidas foram esclarecidas. Recebi via deste termo devidamente assinada e datada e assinei e datei outra via a ser arquivada pela equipe do estudo. Estou ciente que posso retirar meu consentimento a qualquer momento e que tal fato não acarretará em mudanças na condução do meu tratamento nesta instituição.

Assinaturas

Assinatura

Data (dd/mm/aa)

Nome Sujeito de pesquisa

Assinatura

Data (dd/mm/aa)

Nome Testemunha

Assinatura

Data (dd/mm/aa)

Nome Responsável pela condução do termo

Apêndice B - Ficha de coleta de dados

Nome do paciente

Centro participante

Endereço

Telefone

E-mail

Data da triagem

Sexo

Data Nascimento

Idade

Data do exame

Raça

Altura

Peso

Indicação do TCP

Etiologia da IC

HAS

DAC

DM

Tabagismo

NYHA

Grau de atividade física

FE %

Medicamentos

Ritmo do ECG

Dispositivo implantável

Duração do exame (min)

PA Repouso

FC repouso

PA pico do esforço
FC pico do esforço
PA 1 min da recuperação
FC 1 min da recuperação
Presença de isquemia eletrocardiográfica
RER
Velocidade no pico
Inclinação no pico
VO₂ pico absoluto
VO₂ pico relativo
VO₂ limiar 1
VO₂ limiar 2
Ventilação pico
Ventilação limiar 1
Ventilação limiar 2
FC limiar 1
FC limiar 2
Reserva ventilatória
Pulso O₂ pico
Presença de platô ou queda de pulso de O₂
VE/VCO₂ *slope*
Menor VE/VCO₂
OUES
Menor VE/VO₂
Ventilação periódica
PETCO₂ repouso
T meio
Saturação O₂ repouso
Saturação O₂ pico
Data seguimento 6 meses

Data seguimento de 1 ano

Data seguimento 2 anos

Hospitalização

IAM

AVC

Revascularização miocárdica

Transplante cardíaco

Óbito

ANEXOS

Anexo A - Parecer Consubstanciado do CEP em Salvador

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Registro Clínico de Pacientes Submetidos a Teste Cardiopulmonar

Pesquisador: Luiz Eduardo Fonteles Ritt

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53147515.8.0000.5520

Instituição Proponente: Instituto Cardiopulmonar da Bahia LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.702.706

Apresentação do Projeto:

Estudo retrospectivo e prospectivo com base em pacientes que realizaram ou realizarão Teste Cardio-Pulmonar(TCP). Baseado nos resultados do exame e nos dados demográficos os pesquisadores pretendem avaliar associação clínica com os resultados obtidos.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme os autores: "O objetivo deste registro e o de verificar a performance do TCP para fins de prognóstico em suas diversas indicações em uma população representativa nacional."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inerentes ao exame e descrito no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De interesse científico na área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão de acordo com a legislação brasileira.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado e aprovado.

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, nº 500

Bairro: Nazaré

CEP: 40.050-410

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2203-8362

Fax: (71)2203-8586

E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /



Continuação do Parecer: 1.702.706

Considerações Finais a critério do CEP:

1. PARECER FINAL: A Plenária do Comitê de Ética em Pesquisa Prof. Dr. Celso Figueirôa-Hospital Santa Izabel, acatando o parecer do relator designado para o referido protocolo, em uso de suas atribuições, aprova o Projeto de Pesquisa supracitado e seus documentos regulatórios em anexo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_543339; Termo_de_Consentimento_Livre_Esclarecido do Registro TCP Atualizado; Termo_de_Consentimento_Livre_Esclarecido_Registro_TCP; Projeto_detalhado_Registro_Clinico_de_Pacientes_submetidos_a_Testes_Cardiopulmonar; Carta_de_autorizacao_da_instituicao; Folha_de_rosto, estando os mesmos de acordo com as Resoluções 466/12 e 251/97.

2. INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

No período de vigência do protocolo de pesquisa aprovado deverá ser apresentado ao CEP Prof. Dr. Celso Figueirôa o envio do relatório semestral da pesquisa e o relatório final na conclusão do projeto.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_543339.pdf	27/06/2016 08:18:09		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_Esclarecido_Registro_TCP_Atualizado.pdf	27/06/2016 08:17:40	QUEILA BORGES DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_Esclarecido_Registro_TCP.pdf	28/12/2015 17:54:06	QUEILA BORGES DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_Registro_Clinico_de_Pacientes_submetidos_a_Testes_Cardiopulmonar.pdf	28/12/2015 17:53:46	QUEILA BORGES DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de	Carta_de_autorizacao_da_instituicao.	28/12/2015	QUEILA BORGES	Aceito

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, n° 500
Bairro: Nazaré CEP: 40.050-410
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)2203-8362 Fax: (71)2203-8586 E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

HOSPITAL SANTA IZABEL -
SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DA BAHIA /



Continuação do Parecer: 1.702.706

Instituição e Infraestrutura	pdf	17:02:04	OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/10/2015 13:57:30	QUEILA BORGES DE OLIVEIRA	Aceito

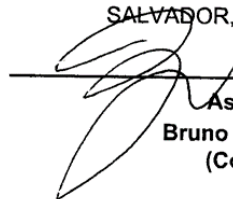
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 30 de Agosto de 2016


Assinado por:
Bruno da Costa Rocha
(Coordenador)

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, n° 500

Bairro: Nazaré

CEP: 40.050-410

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2203-8362

Fax: (71)2203-8586

E-mail: cephsi@santacasaba.org.br

Anexo B - Parecer Consubstanciado do CEP em Porto Alegre

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE COORTE DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SUBMETIDOS A TESTE CARDIOPULMONAR DO EXERCÍCIO

Pesquisador: Anderson Donelli da Silveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00615318.6.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.097.283

Apresentação do Projeto:

Resumo: Estudo de coorte de pacientes do ambulatório de IC do HCPA que foram submetidos ao TCPE para avaliação clínica e prognóstica. Introdução: A intolerância ao exercício é uma manifestação cardinal da insuficiência cardíaca. de origem multifatorial, está amplamente associada a uma pior qualidade de vida e um prognóstico mais reservado em longo prazo. O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) mensura de maneira objetiva e quantitativa a capacidade funcional do paciente com IC, oferece inúmeras informações prognósticas e fisiológicas em relação ao exercício, podendo em muitos casos ser uma ferramenta de auxílio na tomada de decisões e no manejo do paciente com IC.

JUSTIFICATIVA Dada a magnitude da morbimortalidade da IC, o conhecimento do seu prognóstico deve ser um objetivo de saúde pública. A IC é uma doença de alta mortalidade e incapacidade; o TCPE é um reconhecido estratificador prognóstico na insuficiência cardíaca, porém baseado em dados populacionais dos Estados Unidos e Europa. Desta forma, o conhecimento das variáveis do TCPE da nossa população e a sua correlação com desfechos clínicos pode permitir o melhor conhecimento do prognóstico destes pacientes e auxiliar no manejo a longo prazo.

Hipótese:

O TCPE é um importante meio de estratificar o prognóstico e auxiliar na decisão terapêutica dos

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.097.283

pacientes com IC.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a capacidade prognóstica do TCPE e suas variáveis em uma coorte de pacientes com IC.

Objetivo Secundário:

- 1 Determinar, dentre as variáveis adquiridas pelo TCPE, aquelas que apresentam melhor correlação com desfechos cardiovasculares.
- 2 Comparar o valor prognóstico do TCPE com o ecocardiograma, NT-pro-BNP e com escores prognósticos consolidados.
- 3 Comparar os pontos de corte que determinam pior prognóstico na nossa população com a literatura internacional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Como não se trata de uma pesquisa com intervenção, não haverá nenhuma interferência no tratamento indicado pela equipe assistencial.

Benefícios: O TCPE é um exame com papel conhecido na determinação do prognóstico da IC, na prescrição do exercício para reabilitação cardíaca e no diagnóstico fisiopatológico da limitação funcional aos esforços. É um exame de baixo risco de complicações, sem exposição à radiação ou medicamentos (quando comparado a outros exames de exercício como a cintilografia ou exames de estresse farmacológicos) e com boa disponibilidade. O conhecimento das variáveis prognósticas e sua correlação com desfechos clínicos podem auxiliar no manejo a longo prazo e na tomada de decisão terapêutica da população em estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

Estudo de coorte. Este estudo será conduzido em um único centro, dentro de um hospital universitário terciário no Brasil (Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA). O protocolo deste estudo e outros documentos relevantes serão aprovados pelo comitê de ética do HCPA.

Este estudo de coorte consistirá em duas fases: uma retrospectiva baseada em dados coletados através de revisão de prontuários de pacientes que realizaram um exame de TCPE como parte de rotina clínica nos últimos 5 anos; outra fase prospectiva com seguimento de pacientes com IC

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.097.283

encaminhados para realizar um TCPE como parte de uma avaliação clínica de rotina.

AMOSTRA

Pacientes com IC, em acompanhamento ou com internação hospitalar no HCPA, que tiveram TCPE solicitado por indicação clínica para avaliação prognóstica.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos que realizaram TCPE nos últimos 5 anos no HCPA e que venham a realizar o exame futuramente por indicação clínica.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Teste cardiopulmonar ineficaz (paciente não conseguir realizar o teste); teste realizado por outros motivos que não IC.

DESFECHOS

DESFECHOS PRIMÁRIOS: mortalidade por todas as causas.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS: mortalidade cardiovascular; hospitalização por insuficiência cardíaca; hospitalização por arritmias ventriculares; necessidade de dispositivo de assistência ventricular; necessidade de transplante cardíaco.

COLETA DE DADOS / VARIÁVEIS

As informações sobre os casos serão coletadas pelos pesquisadores através da revisão de prontuários no sistema AGHUse, utilizando um formulário padronizado que inclui informações necessárias ao estudo: características demográficas, tempo de início de sintomas, presença de comorbidades, tratamentos realizados, presença de desfechos, além de variáveis ecocardiográficas, clínicas, laboratoriais e do TCPE. Os formulários serão preenchidos em versão impressa e repassados para um formulário digital em um banco de dados padronizado através do RedCap.

TESTE CARDIOPULMONAR DO EXERCÍCIO

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram ou realizarão TCPE em caráter ambulatorial e

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.097.283

eletivo, conforme a rotina da Unidade de Métodos Não Invasivos (UMNI) do serviço de Cardiologia do HCPA. A aparelhagem utilizada para a mensuração dos gases será o Cosmed Quark RMR (Roma, Itália), com medidas a cada respiração. Todos os exames serão realizados na mesma sala, com ambiente monitorado, com médias de 18 a 24 oC de temperatura. A calibração será feita periodicamente com seringa de três litros, para empregar o fator de correção que determina o volume respiratório. As frações expiradas de oxigênio (FEO₂) são medidas por uma célula eletroquímica de resposta rápida e elevada precisão (0,1 vol.%), e as frações expiradas de dióxido de carbono (FECO₂), por um analisador ND infravermelho de alta precisão. As variáveis ventilatórias são registradas breath-by-breath e posteriormente em médias de 10 a 20 segundos. Todos os testes são realizados em esteira ergométrica (GE T-2100, General Electric, USA) pelo mesmo investigador, com aplicação de carga crescente em protocolo de rampa ajustado para cada indivíduo, prevendo a conclusão do teste em 8-12 minutos, com taxa de incremento na velocidade e inclinação fixas. Todos os sujeitos recebem orientações prévias sobre a metodologia do TCPE e realizam teste sintoma-limitado, sendo observados os critérios de maximalidade. Os critérios de interrupção do exame são desejo do paciente, angina limitante, supradesnível do segmento ST em área sem onda Q, taquiarritmias supraventriculares com instabilidade hemodinâmica, arritmias ventriculares sustentadas, pré-síncope ou sinais de baixo débito cardíaco. Serão avaliadas as seguintes variáveis. Consumo máximo de oxigênio (VO₂); Equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO₂ slope); pressão expirada de CO₂ (PetCO₂); Pulso de oxigênio (PuO₂); inclinação da eficiência da captação do oxigênio (OUES); recuperação da frequência cardíaca (FC) no primeiro minuto de repouso; presença de ventilação periódica (VP); resposta pressórica; alterações eletrocardiográficas; presença de sintomas limitantes (angina, dispnéia, fadiga geral, arritmias).

SEGUIMENTO E DESFECHOS DE INTERESSE Será realizada revisão de prontuários semestralmente para verificar a presença de desfechos de interesse. Naqueles com perda de seguimento maior que 6 meses, será realizado contato telefônico. Caso não seja possível contato telefônico com a família, será realizada busca de eventos junto ao serviço de verificação de óbitos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA A análise estatística será realizada utilizando o programa SPSS (V.18.0, SPSS, Chicago, Illinois). Todos os valores serão expressos como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana e amplitude interquartil quando apropriado. A distribuição normal das variáveis será avaliada através do teste de Shapiro-Wilk. Variáveis contínuas com distribuição normal serão avaliadas através de teste t para amostras independentes. Variáveis contínuas com distribuição não-normal

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.097.283

serão avaliados através do teste U de Mann-Whitney. Teste qui-quadrado será empregado para variáveis categóricas. Regressão proporcional de Cox será empregada para avaliação do impacto independente e ajustado em modelo multivariado das variáveis do TCPE no prognóstico. A análise da curva ROC e estatística C serão empregadas para avaliação dos pontos de corte otimizados de cada variável. A análise de sobrevida livre de eventos será realizada através de regressão multivariada de Cox e será descrita através da curva de sobrevida de Kaplan-Meier. Um valor $p < 0.05$ será considerado significativo.

CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Para estimar uma quantidade mínima de pacientes para que se possa demonstrar diferença de óbitos significativa, levamos em conta o estudo J Am Coll Cardiol. 1998 Mar 1;31(3):577-82., no qual a sobrevida dos pacientes com VO2 acima de 14mL/kg.min foi de 93% em 3 anos e abaixo de 14mL/kg.min foi de 68% em 3 anos. Considerando um poder de 80% e erro alfa de 5%, estima-se uma amostra de 88 pacientes para detectar diferença na mortalidade entre os grupos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados.

Recomendações:

O número de participantes previstos para inclusão no estudo difere entre projeto e Plataforma Brasil. O CEP considerou o projeto (88 participantes, conforme resposta às pendências).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 2.969.902 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 09/12/2018. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLE de 09/12/2018 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecilia **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.097.283

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 88 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1229587.pdf	09/12/2018 09:40:29		Aceito
Outros	termo_de_compromisso.pdf	09/12/2018 09:39:38	Anderson Donelli da Silveira	Aceito
Outros	pendencias.docx	09/12/2018 09:38:39	Anderson Donelli da Silveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_consentimento.doc	09/12/2018 09:25:16	Anderson Donelli da Silveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final_coorte_tcpe.doc	09/12/2018 09:23:43	Anderson Donelli da Silveira	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	08/10/2018 22:16:18	Anderson Donelli da Silveira	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	08/10/2018 22:13:31	Anderson Donelli da Silveira	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.097.283

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 20 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Anexo C – Produção científica associada à Dissertação



ABC Cardiol Journal

**Low Concordance between NYHA Classification and
Cardiopulmonary Exercise Test Variables in Patients with
Heart Failure and Reduced Ejection Fraction**

Journal:	<i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia</i>
Manuscript ID	ABC-2021-0222.R3
Manuscript Type:	Original Article
Subject/Field of study:	Ergospirometry
Type of Study:	Observacional Single-center Clinical Study
Keywords - Please find your keywords from the following lists http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.:	Prognosis, Heart Failure, Cardiopulmonary exercise test, Functional Capacity



ACC.19™

1828
JACC March 12, 2019
Volume 73, Issue 9



Prevention

LOW CONCORDANCE BETWEEN THE NYHA CLASS AND CARDIOPULMONARY EXERCISE TEST VARIABLES IN HEART FAILURE PATIENTS

Poster Contributions
Poster Hall, Hall F
Sunday, March 17, 2019, 9:45 a.m.-10:30 a.m.

Session Title: Prevention: Rehabilitation 2
Abstract Category: 34. Prevention: Rehabilitation
Presentation Number: 1234-448

Authors: *Luiz Eduardo Fonteles Ritt, Ricardo Stein, Daniel S. Ribeiro, Rebeca S. Ribeiro, Isabela Pilar, Queila Borges, Gustavo Feitosa, Eduardo Darze, Hospital Cardio Pulmonar, Salvador, Brazil, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil*

Background: Peak oxygen consumption (VO_{2peak}) evaluated by cardiopulmonary exercise test (CPET) is the gold standard to determine functional capacity, which is an important prognostic tool in heart failure (HF). However, NYHA classification is most often used for this purpose. Also, VE/VCO_2 slope, Oxygen Uptake Efficiency Slope, heart rate recovery, $PEtCO_2$ and their combination in CPET scores can be utilized.

Purpose: To analyze the agreement between NYHA classification with: Weber classes (VO_{2peak} -based); ventilatory classes - VC (VE/VCO_2 -based) and CPET score.

Methods: HF patients who were submitted to CPET were classified accordingly to NYHA, Weber classes, VC and the CPET score. Kappa index was calculated for NYHA versus Weber, VC and CPET Score.

Results: 219 patients, 74% male, mean age 56 ± 14 years and mean ejection fraction $36.4 \pm 10.6\%$. HF etiology was Ischemic in 44%, followed by idiopathic in 23%. NYHA class I, II, III, IV distribution was: 32, 33, 33 and 2%, respectively. Mean VO_{2peak} was 20 ± 7 $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ and Mean VE/VCO_2 Slope 40 ± 12 . The agreement between NYHA and Weber class was Kappa 0.267 ($p < 0.01$); NYHA and VC Kappa -0.025 ($p = 0.503$); NYHA and CPET score: Kappa 0.063 ($p = 0.212$).

Conclusion: There was a low agreement between NYHA and Weber class and no agreement between NYHA and VC or the CPET score. Future studies with clinical follow up comparing each of these classifications are warranted.



XXV Congresso Nacional do DERC

"Cardiologia preventiva: do diagnóstico ao tratamento."
25 a 27 de outubro de 2018
Costão do Santinho - Florianópolis | SC

CERTIFICADO

Certificamos que o Tema Livre

Ausência de Concordância entre a Classificação de NYHA e um Escore Prognóstico Determinado pelo Teste Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca de autoria de DANIEL SADIGURSKY RIBEIRO, REBECA SADIGURSKY RIBEIRO, ISABELA PILAR MORAES ALVES DE SOUZA, LUCAS PLA CID SENRA, GUSTAVO FREITAS FEITOSA, QUEILA BORGES DE OLIVEIRA, EDUARDO SAHADE DARZÉ, LUIZ EDUARDO FONTELES RITT foi apresentado na modalidade **ORAL** no **XXV CONGRESSO NACIONAL DO DERC** realizado no Açores Espaços de Eventos, Costão do Santinho, Florianópolis/SC, no período de 25 a 27 de outubro de 2018.

Realização:  **Apoio:**  


Tales de Carvalho
Presidente SBC/DERC


Gabriel Blacher Grossman
Diretor Científico SBC/DERC


Artur Haddad Herdy
Presidente XXV Cong. Nacional do DERC

Código CNA: 125574 / Carga Horária: 25 horas.

CERTIFICADO

Certificamos que

DANIEL SADIGURSKY RIBEIRO, LUIZ RITT, LUCAS PLA CID SENRA, IGOR DE OLIVEIRA QUEIROZ, STEFANIE GEORGIA BUARQUE SANTOS, ISABELA PILAR MORAES ALVES DE SOUZA, GUSTAVO FREITAS FEITOSA, VICTOR GUERRERO DO BOMFIM, QUEILA BORGES DE OLIVEIRA e EDUARDO SAHADE DARZÉ MACEDO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

participou do **30º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia**,
realizado de 9 a 12 de maio de 2018, no Bahia Othon Palace Hotel
Salvador - Bahia.



Apresentou o Tema Livre Oral: Ausência de Associação entre a Classificação de NYHA e um Escore Prognóstico Determinado pelo Teste Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Emerson Costa Porto

Dr. Emerson Costa Porto
Presidente da SBC-BA

Dr. Gilson Soares Feitosa-Filho

Dr. Gilson Soares Feitosa-Filho
Presidente da Comissão Científica da SBC-BA

24 horas
Carga horária

REALIZAÇÃO



APOIO



CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho: **Valor independente e adicional do Teste Cardiopulmonar de Exercício à classificação da New York Heart Association em insuficiência cardíaca**

Autores: Isabela Pilar Moraes Alves De Souza, Luiz Eduardo Fonteles Ritt, Anderson Donelli da Silveira, João Victor Santos Pereira Ramos, Rebeca Sadigursky Ribeiro, Alexandre Meira Pazelli, Eduardo Sahade Darzé, Ricardo Stein.

Instituições: Instituto D'or de Pesquisa e Ensino, Hospital Cardio Pulmonar e Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador BA; Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS

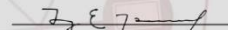
Foi apresentado na Sessão de Temas Livres – modalidade **E - Pôster**, no Congresso Internacional e XXVII Nacional do DERC - Sociedade Brasileira de Cardiologia

São Paulo, 09 de Outubro de 2021


Dr. Gabriel B. Grossman
Presidente do Departamento de Ergonomia, Exercício,
Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular


Dr. William Azem Chalela
Presidente do Congresso


Dr. Luiz Eduardo Fonteles Ritt
Diretor Científico do Departamento de Ergonomia, Exercício,
Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular


Dr. Luiz Eduardo Mastrocola
Presidente da Comissão Científica do Congresso