

Prova de esforço cardiopulmonar em
doentes com terapêutica de
ressincronização cardíaca:
que parâmetros ergométricos valorizar?

Tiago Duarte¹, Lino Gonçalves^{1,2}, Rui Baptista^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

*“Somos aprendizes de uma das mais disputadas e conceituadas ciências do mundo moderno
– isto é um facto. Posto isto, nunca se deixem esquecer que, se hoje existe uma ciência
médica, ela foi criada em prol de um único e exclusivo objectivo: ajudar o próximo.”*

Professor Abel Salazar

ÍNDICE

| | |
|----------------------------|----|
| RESUMO | 4 |
| ABSTRACT | 7 |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 10 |
| INTRODUÇÃO..... | 11 |
| MATERIAIS E MÉTODOS | 14 |
| RESULTADOS..... | 17 |
| DISCUSSÃO | 32 |
| CONCLUSÕES | 37 |
| AGRADECIMENTOS | 38 |
| BIBLIOGRAFIA | 39 |

RESUMO

Introdução: Apesar da maioria dos doentes apresentar sucesso terapêutico à terapia de ressincronização cardíaca (TRC), 30 a 35% não respondem ao *pacings*. Não é consensual qual será o melhor critério para avaliar a resposta à TRC. A prova de esforço cardiopulmonar (PECP) permite uma apreciação objetiva da capacidade funcional e da resposta ventilatória, cardíaca e metabólica ao esforço.

Objetivos: Descrever e caracterizar variáveis ergométricas obtidas na PECP numa população de doentes portadores de TRC, avaliar a associação entre essas variáveis após a implantação da TRC e as várias definições de resposta dos doentes à TRC e analisar a relação entre a resposta à TRC com a mortalidade e a realização de transplante cardíaco.

Métodos: Setenta e nove doentes portadores de TRC submetidos a PECP após a implantação do dispositivo. Uma diminuição ≥ 1 classe funcional NYHA definiu os *responders* clínicos; um aumento $\geq 25\%$ na FEVE definiu os *responders* ecocardiográficos. Foram avaliados parâmetros demográficos, electrocardiográficos, ecocardiográficos, clínicos pré e pós-TRC e ergométricos pós-TRC. Foi realizado um estudo estatístico para analisar a associação entre as variáveis pré e pós-TRC, estudando as suas diferenças de acordo com a resposta à terapia em estudo, bem como a sua capacidade como preditores de resposta à TRC.

Resultados: Houve 65,6% de *responders* clínicos e 40,5% de *responders* ecocardiográficos. Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre *responders* e não *responders* clínicos na tolerância ao exercício (pico de VO_2 de $17,9 \pm 5,1$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ versus $14,8 \pm 5,0$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ ($p=0,022$); declive de VE/VCO₂ de $23,7 \pm 15,5$ versus $36,1 \pm 17,1$ ($p=0,009$); pulso de O₂ de $12,0 \pm 3,3$ versus $10,0 \pm 3,3$ ($p=0,025$)); observaram-se diferenças relevantes

na taxa de mortalidade durante o seguimento entre os dois subgrupos (4,8% *versus* 18,2%, $p=0,080$). Verificou-se que a VE/VCO₂ prediz melhor a resposta à TRC, independentemente dos critérios adotados na definição de resposta (0,754 ($p=0,007$) e 0,790 ($p=0,001$)). O pulso de O₂ e o pico de VO₂ apresentam áreas sobre as curvas ROC inferiores (0,726 e 0,740 *versus* 0,708 e 0,693, respetivamente). O VO₂ basal apresentou-se como o melhor preditor de mortalidade (0,784 ($p=0,025$)). O pico de VO₂ apresentou-se como o melhor preditor para transplante cardíaco (0,688 ($p=0,030$)).

Conclusões: O pico de VO₂ e o índice de eficiência respiratória VE/VCO₂ estão intimamente associados à resposta clínica e ecocardiográfica à TRC, com valores mais favoráveis nos doentes com resposta à TRC.

Palavras-chave:

Terapia de ressincronização cardíaca; insuficiência cardíaca; prova de esforço cardiopulmonar; definição de *responder*; mortalidade; pico de VO_2 ; VE/VCO_2 .

ABSTRACT

Background: Although most of the patients treated with cardiac resynchronization therapy (CRT) respond to the therapy, 30 to 35% do not experience clinical improvement. The best criteria to evaluate *response* remain controversial. The cardiopulmonary exercise testing (CPX) allows an objective analysis of the functional, ventilator, cardiac and metabolic response during effort.

Objectives: Analyze and characterize ergometric variables obtained during CPX in a population of patients with CRT, evaluate the association of those variables after CRT implantation with the definition of *response* and analyze the association between the response to CRT with mortality and heart transplant.

Methods: Seventy nine patients with CRT who underwent CPX were studied. An improvement of ≥ 1 NYHA class defined clinical *responders*; a $\geq 25\%$ improvement in left ventricular ejection fraction (LVEF) identified echocardiographic *responders*. We evaluated demographic, electrocardiographic, echocardiographic and clinical parameters before and after CRT implantation, as well as ergometric parameters after CRT implantation. It was made a statistical study to analyze the association between variables before and after CRT, studying their differences according to the *response* definitions and their ability to predict *response* to CRT.

Results: There were 65,6% clinical responders and 40,5% echocardiographic responders. The differences observed in exercise tolerance between clinical responders and non responders were statistically significant (peak VO_2 of $17,9 \pm 5,1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ versus $14,8 \pm 5,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($p=0,022$); VE/VCO₂ slope of $23,7 \pm 15,5$ versus $36,1 \pm 17,1$ ($p=0,009$); O₂ pulse of

12,0 ± 3,3 *versus* 10,0 ± 3,3 ($p=0,025$)); there were observed important differences in mortality between both subgroups. (4,8% *versus* 18,2%, $p=0,080$). VE/VCO₂ slope was the best to predict response to CRT, independently of the definition of *response* used (0,754 ($p=0,007$) e 0,790 ($p=0,001$)). O₂ pulse and peak VO₂ presented inferior areas under the ROC curves (0,726 e 0,740 *versus* 0,708 e 0,693, respectively). Base VO₂ was the best mortality predictor (0,784 ($p=0,025$)). Peak VO₂ was the best predictor for the evaluation of patient's need of heart transplant. (0,688 ($p=0,030$)).

Conclusion: Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope are inwardly associated with clinical and ecocardiographic *response* to CRT, with more favorable values on *responders* to CRT.

Keywords:

Cardiac resynchronization therapy; Heart failure; Cardiopulmonary exercise testing;
Definition of responder; mortality; peak VO_2 ; VE/VCO_2 slope.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------|---|
| BAV | Bloqueio aurículo-ventricular |
| ECG | Eletrocardiograma |
| FA | Fibrilhação auricular |
| FC | Frequência cardíaca |
| FEVE | Fracção de ejeção ventricular esquerda |
| HRR | Frequência cardíaca de recuperação (heart rate recovery) |
| IC | Insuficiência cardíaca |
| IMC | Índice de massa corporal |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| PECP | Prova de esforço cardiopulmonar |
| RCT | Ensaio/s clínico/s randomizado/s (<i>randomized controlled trial/s</i>) |
| TRC | Terapia de Ressincronização Cardíaca |
| VE | Ventrículo esquerdo |
| VTSVE | Volume tele-sistólico do ventrículo esquerdo |

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que caracteriza a fase terminal de muitas das doenças cardíacas.¹ Estima-se uma prevalência mundial entre 1-2% da população adulta dos países desenvolvidos.² Em Portugal, o estudo EPICA demonstrou uma prevalência da insuficiência cardíaca na população portuguesa de cerca de 4%.³ A maioria dos doentes com IC apresenta sintomatologia severa persistente, o que contribui para um agravamento da sua qualidade de vida.⁴

Introduzida na prática clínica desde o início do século XXI^{5,6}, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem como intuito sincronizar a contração entre os ventrículos esquerdo e direito, contribuindo, conseqüentemente, para o aumento da eficiência cardíaca, da eficácia hemodinâmica do ventrículo esquerdo e redução da insuficiência mitral.⁷ Esta é uma estratégia com especial relevância em doentes com IC refratária ao tratamento médico otimizado.⁷ Além destes efeitos mecânicos, este tratamento diminui a mortalidade, reduz as hospitalizações relacionadas com a IC, proporcionando um efeito benéfico na qualidade de vida e na capacidade funcional dos doentes.⁶⁻⁹

De acordo com as recomendações clínicas em vigor, doentes com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) inferior a 35%, classe funcional III/IV da *New York Heart Association* (NYHA), evidência de dissincronia ventricular (prolongamento do intervalo QRS igual ou superior a 120 msec) e recebendo tratamento médico otimizado devem ser propostos para terapia de ressincronização cardíaca (TRC).^{10,11} Apesar da maioria dos doentes apresentar sucesso terapêutico demonstrado, entre 30 a 35% não respondem ao *pacing*, embora preencham os critérios de inclusão para TRC.^{7,12} Ainda não é consensual qual será o melhor critério para a avaliação da resposta à TRC.

Alguns autores consideram como critério de resposta positiva uma diminuição em relação ao valor de base de 10-15% ou superior no volume tele-sistólico do ventrículo

esquerdo (VTSVE) 6 meses após a implantação.^{13,14} Um outro parâmetro frequentemente utilizado é o aumento da FEVE, defendendo alguns autores ser necessário um aumento do valor absoluto da FEVE em 5% para que a resposta à TRC seja considerada positiva^{15,16}, enquanto outros defendem aumentos de 15% em relação ao FEVE basal ou de pelo menos 25% para que os doentes sejam considerados *responders*.¹⁶

Outras formas de avaliação da capacidade funcional, como um aumento de 10 a 25% na distância percorrida no teste de marcha de seis minutos ou a redução de pelo menos uma classe funcional NYHA pós-TRC foram utilizadas como critério para avaliar a resposta à TRC.¹⁴⁻¹⁹ O pico de consumo de oxigénio (VO_2) é utilizado na avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca avançada, considerando-se um aumento superior a 10 a 15% indicativo de resposta positiva à TRC.²⁰⁻²²

Os doentes que não respondem à TRC têm um pior prognóstico. Deste modo, tem sido proposta uma abordagem cuidadosa, nomeadamente, através do electrocardiograma (ECG) de base e pós-TRC, do ecocardiograma, da configuração do dispositivo e da localização dos elétrodos, não esquecendo a importância da otimização da terapêutica médica.¹²

A prova de esforço cardiopulmonar (PECP) tem assumido um papel relevante no diagnóstico, seguimento e estratificação de risco dos doentes com IC, contribuindo favoravelmente para a avaliação do seu prognóstico. A sua capacidade de permitir uma apreciação mais objetiva da capacidade funcional, determinando a eficiência da resposta ventilatória, cardíaca e metabólica ao esforço, tem justificado a sua utilização frequente no acompanhamento destes doentes.^{23,24}

Com este trabalho pretendemos (1) descrever e caracterizar variáveis ergométricas obtidas na PECP numa população de doentes portadores de TRC, (2) avaliar a associação entre essas variáveis após a implantação da TRC e as várias definições de resposta dos

doentes à TRC e (3) analisar a relação entre a resposta à TRC com a mortalidade e a realização de transplante cardíaco.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados de forma retrospectiva 79 doentes portadores de TRC, seguidos no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, submetidos a PECP em data posterior à implantação do dispositivo. Todos os doentes cumpriam os critérios para implantação de TRC.

Foram avaliados parâmetros demográficos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e clínicos pré e pós-TRC, bem como parâmetros ergométricos pós-TRC.

Definição de *Responder*

Os doentes foram definidos como^{15,17}:

(1) *Responders* clínicos – se se verificasse uma diminuição de pelo menos uma classe funcional NYHA;

(2) *Responders* pela FEVE – se houvesse um aumento igual ou superior a 25% na FEVE;

Não foram definidos métodos ecocardiográficos uma vez que não foi possível obter de forma consistente os volumes tele-sistólicos e tele-diastólicos dos doentes, devido ao desenho retrospectivo do estudo.

Prova de esforço cardiopulmonar (PECP)

A PECP foi realizada em tapete rolante, segundo os protocolos de Naughton ou de Naughton modificado. Foram considerados como principais critérios de interrupção: o aparecimento de fadiga e/ou de dispneia que impedissem o doente de prolongar o esforço, a presença de angina, o atingimento da frequência cardíaca (FC) máxima ou a presença de prova máxima. Os parâmetros ergométricos da PECP considerados no estudo foram: FC de base, FC máxima, frequência cardíaca de recuperação (HRR), pressão arterial (PA) sistólica de base e PA sistólica máxima, PA diastólica de base e PA diastólica de base, carga de

trabalho atingida, consumo de oxigénio basal (VO_2 basal), consumo de oxigénio no pico do esforço (pico de VO_2), índice de eficiência respiratória – razão entre ventilação-minuto e a produção CO_2 (VE/VCO_2), quantidade de oxigénio consumida em cada batimento cardíaco (pulso de O_2), razão de troca respiratória (RER), tempo de exercício, classe ventilatória e classe Weber. A classe ventilatória estratifica os doentes de acordo com o índice de eficiência ventilatória (VE/VCO_2). A classe de Weber classifica a capacidade funcional dos doentes com IC em quatro níveis, recorrendo ao consumo de oxigénio no pico do esforço. (Tabela 1)

Tabela 1 – Estratificação das classes ventilatória e Weber

| Classe ventilatória | Declive VE/VCO_2 | Classe Weber | VO_2 máximo |
|---------------------|--------------------|--------------|--|
| 1 | <30,0 | A | > 20,0 mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹ |
| 2 | 30,0-35,9 | B | 16,0-20,0 mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹ |
| 3 | 36,0-44,9 | C | 10,0-15,9 mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹ |
| 4 | ≥ 45,0 | D | < 10,0 mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹ |

Análise estatística

Utilizou-se o programa SPSS Statistics 20.0 (Chicago, Illinois, USA).

As variáveis contínuas foram expressas como média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo, mediana e intervalo interquartil e as variáveis qualitativas como frequências absoluta e relativa.

Recorreu-se ao teste t de Student para amostras independentes para avaliar a associação dos diferentes parâmetros ergométricos contínuos entre os doentes classificados como *responders* clínicos e *responders* para a FEVE. Utilizou-se o teste t de Student para amostras emparelhadas para comparar as diferenças entre variáveis pré e pós-TRC. Aplicou-se o teste do qui-quadrado para avaliar a associação das variáveis qualitativas entre os dois

grupos citados. Recorreu-se à criação de curvas *receiver-operating characteristics* (ROC) para avaliar preditores da resposta à TRC e compararam-se entre si utilizando o *c-statistic*. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Caracterização da população em estudo

As características gerais dos 79 doentes em estudo encontram-se listadas na Tabela 2. Dos 79 doentes em estudo, 53 eram do sexo masculino e 26 do sexo feminino (67,1% *versus* 32,9%). A média da idade situou-se pelos 63 ± 9 anos.

Tabela 2 – Características gerais da população em estudo

| Característica | Valor | Mediana | Mínimo | Máximo | Intervalo interquartil |
|---------------------------------|----------------|---------|--------|--------|------------------------|
| Sexo | | | | | |
| masculino | 53 (67,1%) | - | - | - | - |
| feminino | 26 (32,9%) | | | | |
| <hr/> | | | | | |
| Idade (anos) | 63 ± 9 | 64 | 37 | 78 | 11 |
| <hr/> | | | | | |
| IMC (kg.m⁻²) | $27,3 \pm 5,3$ | 26,2 | 18,9 | 45,2 | 26,3 |
| <hr/> | | | | | |
| Fatores de risco CV | | | | | |
| Hipertensão arterial | 58 (73,4%) | | | | |
| Doença coronária | 27 (34,2%) | | | | |
| Antecedentes de SCA | 25 (31,6%) | | | | |
| Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 | 27 (34,2%) | | | | |
| IRC | 24 (30,4%) | - | - | - | - |
| Hiperuricémia | 33 (41,8%) | | | | |
| Dislipidémia | 51 (64,6%) | | | | |
| Ex-fumador | 31 (39,2%) | | | | |
| DPOC | 6 (7,6%) | | | | |
| Apneia do sono | 8 (10,1%) | | | | |
| <hr/> | | | | | |
| Etiologia | | | | | |
| Isquémica | 29 (32,9%) | | | | |
| Valvular | 4 (5,1%) | | | | |
| Congénita | 2 (2,5%) | | | | |
| Alcoólica | 5 (6,3%) | - | - | - | - |
| Multifactorial | 2 (2,5%) | | | | |
| Pós-parto | 1 (1,3%) | | | | |
| Não identificada | 39 (49,4%) | | | | |

| Medicação habitual | | | | | |
|-------------------------------------|----------------|-----------|----------|------------|-----------|
| BB | 72 (91,1%) | | | | |
| BCC | 5 (6,3%) | | | | |
| IECA | 59 (74,7%) | | | | |
| ARA | 16 (20,3%) | - | - | - | - |
| Espironolactona | 75 (94,9%) | | | | |
| Furosemida | 75 (94,9%) | | | | |
| Amiodarona | 27 (34,2%) | | | | |
| Digoxina | 58 (73,4%) | | | | |
| Tempo TRC (meses) | 70 ± 33 | 76 | 5 | 131 | 63 |
| Ritmo pré-implantação de TRC | | | | | |
| sinusal | 47 (61,8%) | | | | |
| FA permanente | 16 (21,1%) | - | - | - | - |
| FA paroxística | 12 (15,8%) | | | | |
| BAV 2º grau Mobitz II | 1 (1,3%) | | | | |
| Padrão electrocardiográfico | | | | | |
| BCRE | 63 (79,7%) | | | | |
| BCRD | 2 (2,5%) | - | - | - | - |
| Sem alterações | 15 (17,8%) | | | | |

Nota: As variáveis contínuas são apresentadas como média ± desvio-padrão.

Legenda: ARA: antagonista dos receptores da angiotensina II; BAV: bloqueio aurículo-ventricular; BB: bloqueador β -adrenérgico; BCC: bloqueador do canal de cálcio; BCRD: bloqueio completo de ramo direito; BCRE: bloqueio completo de ramo esquerdo; CV: cardiovascular; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica; FA: fibrilhação auricular; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; IMC: Índice de massa corporal; SCA: Síndrome coronário agudo; TRC: terapia de ressincronização cardíaca

Caracterização das variáveis pré e pós-TRC

As variáveis avaliadas antes e após a implantação do TRC encontram-se caracterizadas na Tabela 3. Com a implantação da TRC, verificou-se uma melhoria significativa da classe funcional, diminuindo a proporção de doentes em classe III e IV de NYHA (de 64,3 para 20,8% e de 30,0 para 18,1%, respectivamente). O valor médio da FEVE pré-TRC era de $23 \pm 8\%$ e o seu valor médio pós-TRC era de $28 \pm 11\%$, sendo esse aumento estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

Caracterização das variáveis ergométricas da PECP

As variáveis ergométricas recolhidas na PECP encontram-se descritas nas Tabelas 4 e 5. A média da FC basal foi de 74 ± 13 bpm, enquanto a média da FC máxima foi de 117 ± 25 bpm. O valor médio da frequência cardíaca de recuperação (HRR) no primeiro minuto foi de 61 ± 23 bpm. A média do VO_2 basal foi de $0,4 \pm 0,2$ L.min⁻¹. Analisando o pico de VO_2 foi obtido o valor médio de $16,6 \pm 5,6$ mL.kg⁻¹.min⁻¹. A média do declive VE/VCO₂ foi de $26,1 \pm 16,8$, enquanto a média do pulso de O₂ foi de $11,5 \pm 3,5$ mL. Dos 79 doentes em estudo, 20 (25,3%) apresentaram perda de *pacings*, com média da FC de perda de *pacings* de 110 ± 28 bpm.

Caracterização do seguimento clínico

Da população em estudo, avaliou-se, ainda, a evolução clínica dos doentes (Tabelas 4 e 5). Dos 79 doentes, 15 realizaram transplante cardíaco (19,2%). A taxa de mortalidade durante o período de seguimento clínico foi de 10,3%.

Tabela 3 – Características pré e pós-TRC

| Variáveis | Pré-TRC | | Pós-TRC | | <i>p</i> |
|-----------------------------------|------------|---------------|------------|---------------|----------|
| | Valor | Mediana (IQS) | Valor | Mediana (IQS) | |
| Classe NYHA | | | | | |
| I | 0 (0,0%) | | 3 (4,2%) | | |
| II | 4 (5,7%) | - | 41 (56,9%) | - | |
| III | 45 (64,3%) | | 15 (20,8%) | | |
| IV | 21 (30,0%) | | 13 (18,1%) | | |
| BNP (pg.mL ⁻¹) | 580 ± 667 | 369 (545) | 599 ± 976 | 228 (428) | 0,078 |
| FEVE (%) | 23 ± 8 | 21 (10) | 28 ± 11 | 26 (14) | <0,001 |
| QRS (msec) | 139 ± 40 | 130 (43) | 130 ± 41 | 128 (60) | 0,271 |
| PQ (msec) | 158 ± 43 | 160 (68) | 134 ± 32 | 127 (48) | 0,005 |
| Insuficiência mitral | | | | | |
| ligeira | 18 (22,8%) | | 28 (35,4%) | | |
| ligeira-moderada | 5 (6,3%) | | 7 (8,9%) | | |
| moderada | 12 (15,2%) | - | 10 (12,7%) | - | |
| moderada-severa | 15 (19,0%) | | 9 (11,4%) | | |
| severa | 12 (15,2) | | 11 (13,9%) | | |
| ausente | 3 (3,8%) | | 4 (5,1%) | | |

Nota: As variáveis contínuas são apresentadas como média ± desvio-padrão.

Legenda: FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; IQS: intervalo interquartil; NYHA: *New York Heart Association*;

Determinação dos *responders* clínicos

As variáveis ergométricas recolhidas na PECP encontram-se descritas na Tabela 6. Aplicando os critérios estabelecidos na definição dos doentes *responders* clínicos, verificou-se que a maioria foi considerada como respondedora de acordo com a classe NYHA (65,6%).

Embora as médias da FC máxima sejam diferentes entre os *responders* e os não *responders* clínicos, essa diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,120$). Comparando a FC de recuperação no primeiro minuto (HRR) verificou-se que as diferenças encontradas entre os doentes *responders* clínicos e os não *responders* (59 ± 25 bpm *versus* 68 ± 17 bpm), não eram estatisticamente significativas ($p=0,167$). Por outro lado, as diferenças encontradas entre as médias da PA sistólica máxima dos doentes *responders* e não *responders* clínicos (139 ± 28 mmHg *versus* 118 ± 27 mmHg) eram estatisticamente significativas ($p=0,005$).

Da análise da carga de esforço atingida, verificou-se que as diferenças entre os *responders* e os não *responders* clínicos (6 ± 2 METs *versus* 4 ± 2 METs) foram estatisticamente significativas em ambos os critérios de resposta ($p=0,013$).

Dos 79 doentes em estudo, a discrepância entre as médias do pico de VO_2 entre os *responders* e os não *responders* clínicos, $17,9 \pm 5,1$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ *versus* $14,8 \pm 5,0$ mL.kg⁻¹.min⁻¹, foram estatisticamente significativas ($p=0,022$). A mesma conclusão foi obtida na análise do declive VE/VCO_2 . As desigualdades entre os doentes *responders* e os não *responders* clínicos foram estatisticamente significativas ($23,7 \pm 15,5$ *versus* $36,1 \pm 17,1$; $p=0,009$). Comparando o pulso de O_2 entre os doentes *responders* e os não *responders* clínicos, verificou-se que as diferenças entre os valores obtidos eram estatisticamente significativas ($12,0 \pm 3,3$ *versus* $10,0 \pm 3,3$; $p=0,025$).

No subgrupo dos doentes seleccionados de acordo com a resposta clínica, verificou-se que as diferenças encontradas entre as médias da duração da prova de esforço eram estatisticamente significativas ($13:21 \pm 4:17$ min *versus* $9:49 \pm 4:07$ min; $p=0,003$).

Da população de 79 doentes analisados neste estudo, embora se tenham verificado diferenças numéricas entre as proporções de doentes submetidos a transplante cardíaco (14,3% *versus* 27,3%), estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p=0,206$). As taxas de mortalidade durante o período de seguimento clínico nos *responders* e nos não *responders* clínicos foram de 4,8% *versus* 18,2%. Embora percentualmente distintas, não foram estatisticamente significativas ($p=0,080$).

Determinação dos *responders* para a FEVE

Da aplicação dos critérios estabelecidos na definição dos doentes *responders* para a FEVE, verificou-se que a maioria foi considerada como não respondedora (53,6%).

Apesar das médias da FC máxima terem sido diferentes entre os *responders* e os não *responders* (FC (122 ± 28 bpm *versus* 113 ± 23 bpm)), essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,160$). Comparando a FC de recuperação no primeiro minuto (HRR) verificou-se que as diferenças encontradas entre os *responders* e os não *responders* para a FEVE eram numericamente distintas (57 ± 22 bpm *versus* 67 ± 22 bpm, respetivamente), contudo, não eram estatisticamente significativas ($p=0,151$); da comparação da PA sistólica máxima, também se concluiu pela não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os dois subgrupos de doentes (139 ± 28 *versus* 129 ± 27 , $p=0,119$).

Da análise da carga de esforço atingida, verificou-se que as diferenças entre os *responders* e os não *responders* para a FEVE (6 ± 2 METs *versus* 5 ± 2 METs) eram numérica e estatisticamente significativas ($p=0,04$).

Nos doentes *responders* e não *responders* para a FEVE, a discrepância entre as médias no pico do VO_2 não eram estatisticamente significativas ($18,4 \pm 5,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ versus $16,3 \pm 5,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$; $p=0,101$). As desigualdades entre os doentes *responders* e os não *responders* no declive VE/VCO_2 não foram estatisticamente significativas ($23,1 \pm 14,8$ versus $27,2 \pm 20,1$; $p=0,357$). Comparando o O_2 de pulso entre os *responders* e os não *responders* para a FEVE, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($12,5 \pm 3,5$ versus $10,9 \pm 3,5$; $p=0,075$).

Nos doentes selecionados de acordo com a resposta pela FEVE, as diferenças encontradas entre as médias da duração da prova de esforço não foram estatisticamente significativas ($11:39 \pm 4:58 \text{ min}$; $p=0,119$).

Da população analisada neste estudo, embora se tenham verificado diferenças entre as percentagens de doentes submetidos a transplante cardíaco (9,4% versus 24,3% de acordo com a FEVE), estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p=0,102$). Comparando as taxas de mortalidade durante o período de seguimento clínico nos *responders* e nos não *responders*, as diferenças foram de 6,2% versus 10,8%. Embora percentualmente distintas, não foram estatisticamente significativas ($p=0,503$).

Tabela 4 – Diferenças entre *responders* e não *responders* clínicos

| Variáveis ergométricas | População Geral | <i>Responders</i> clínicos (n=42 (65,6%)) | | Não <i>responders</i> clínicos (n=22 (34,4%)) | | <i>p</i> |
|---|-----------------|---|---------------|---|---------------|----------|
| | | Valor | Mediana (IQR) | Valor | Mediana (IQR) | |
| FC de base (bpm) | 74 ± 13 | 74 ± 14 | 71 (13) | 74 ± 12 | 73 (19) | 0,994 |
| FC máxima (bpm) | 117 ± 25 | 120 ± 24 | 117 (30) | 110 ± 27 | 110 (30) | 0,120 |
| HRR (bpm) | 61 ± 23 | 59 ± 25 | 62 (29) | 68 ± 17 | 67 (27) | 0,167 |
| PA sistólica de base (mmHg) | 115 ± 18 | 119 ± 18 | 120 (20) | 109 ± 20 | 110 (20) | 0,093 |
| PA sistólica máxima (mmHg) | 132 ± 28 | 139 ± 28 | 140 (40) | 118 ± 27 | 110 (30) | 0,005 |
| PA diastólica de base (mmHg) | 70 ± 10 | 70 ± 10 | 70 (19) | 70 ± 11 | 70 (10) | 0,887 |
| PA diastólica máxima (mmHg) | 69 ± 15 | 69 ± 17 | 70 (13) | 69 ± 14 | 70 (13) | 0,983 |
| Carga de trabalho atingida (MET) | 5 ± 2 | 6 ± 2 | 6 (2) | 4 ± 2 | 5 (2) | 0,013 |
| VO₂ basal (L.min ⁻¹) | 0,4 ± 0,2 | 0,4 ± 0,2 | 0,4 (0,2) | 0,4 ± 0,2 | 0,4 (0,3) | 0,817 |
| Pico de VO₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹) | 16,6 ± 5,6 | 17,9 ± 5,1 | 17,8 (7,0) | 14,8 ± 5,0 | 14,2 (9,4) | 0,022 |
| Declive de VeVCO₂ | 26,1 ± 16,8 | 23,7 ± 15,5 | 27,4 (26,2) | 36,1 ± 17,1 | 36,8 (19,9) | 0,009 |
| Pulso de O₂ | 11,5 ± 3,5 | 12,0 ± 3,3 | 11,8 (4,6) | 10,0 ± 3,3 | 9,4 (6,0) | 0,025 |
| RER | 0,96 ± 0,1 | 0,94 ± 0,08 | 0,94 (0,08) | 0,96 ± 0,12 | 0,98 (0,18) | 0,320 |
| Duração da prova (min) | 12:15 ± 4:16 | 13:21 ± 4:17 | 12:42 (5:02) | 9:49 ± 4:07 | 10:34 (5:08) | 0,003 |

| | | | | | | |
|------------------------------------|------------|------------|----------|------------|----------|-------|
| Razão de término | | | | | | |
| fadiga | 61 (79,2%) | 32 (78%) | | 17 (81,0%) | | |
| dispneia | 4 (5,2%) | 1 (2,4%) | | 2 (9,5%) | | |
| angina | 3 (3,9%) | 1 (2,4%) | - | 1 (4,8%) | - | 0,417 |
| FC máxima | 2 (2,6%) | 2 (4,9%) | | 0 (0%) | | |
| Prova máxima | 5 (6,5%) | 4 (9,8%) | | 0 (0%) | | |
| Outro | 2 (2,6%) | 1 (2,4%) | | 1 (4,8%) | | |
| QRS FC máxima | 127 ± 34 | 124 ± 36 | 120 (60) | 126 ± 28 | 120 (26) | 0,885 |
| PQ FC máxima | 115 ± 36 | 114 ± 40 | 120 (60) | 120 ± 31 | 110 (43) | 0,598 |
| Classe ventilatória | | | | | | |
| 1 | 22 (41,5%) | 14 (46,7%) | | 3 (25,0%) | | |
| 2 | 12 (22,6%) | 7 (23,3%) | - | 2 (16,7%) | - | 0,142 |
| 3 | 13 (24,5%) | 7 (23,3%) | | 3 (25,0%) | | |
| 4 | 6 (11,3%) | 2 (6,7%) | | 4 (33,3%) | | |
| Classe Weber | | | | | | |
| A | 13 (16,5%) | 1 (4,5%) | | 8 (19,0%) | | |
| B | 13 (16,5%) | 1 (4,5%) | - | 8 (19,0%) | - | 0,037 |
| C | 21 (26,6%) | 6 (27,3%) | | 13 (31,0%) | | |
| D | 6 (7,6%) | 4 (18,2%) | | 1 (2,4%) | | |
| Perda de <i>pacings</i> (%) | 20 (25,3%) | 11 (26,2%) | - | 4 (18,2%) | - | 0,473 |
| FC perda de <i>pacings</i> | 110 ± 28 | 110 ± 26 | 116 (38) | 111 ± 37 | 110 (71) | 0,995 |
| Transplantados | 15 (19,2%) | 6 (14,3%) | - | 6 (27,3%) | - | 0,206 |
| Morte | 8 (10,2%) | 2 (4,8%) | - | 4 (18,2%) | - | 0,080 |

Nota: As variáveis contínuas são apresentadas como média ± desvio-padrão.

Legenda: FC: frequência cardíaca; HRR: frequência cardíaca de recuperação; IQR: intervalo interquartil; PA: pressão arterial; PECP: prova de esforço cardiopulmonar;

Tabela 5 – Diferenças entre *responders* e não *responders* para a FEVE

| Variáveis ergométricas | População geral | <i>Responders</i> para a FEVE (n=32 (40,5%)) | | <i>Não responders</i> (n= 37 (53,6%)) | | <i>p</i> |
|---|-----------------|--|---------------|---------------------------------------|---------------|----------|
| | | Valor | Mediana (IQR) | Valor | Mediana (IQR) | |
| FC de base (bpm) | 74 ± 13 | 75 ± 14 | 71 (14) | 73 ± 11 | 73 (14) | 0,587 |
| FC máxima (bpm) | 117 ± 25 | 122 ± 28 | 120 (36) | 113 ± 23 | 111 (25) | 0,160 |
| HRR (bpm) | 61 ± 23 | 57 ± 22 | 65 (23) | 67 ± 22 | 70 (35) | 0,151 |
| PA sistólica de base (mmHg) | 115 ± 18 | 120 ± 19 | 120 (20) | 113 ± 18 | 110 (20) | 0,146 |
| PA sistólica máxima (mmHg) | 132 ± 28 | 139 ± 28 | 138 (40) | 129 ± 27 | 71 (48) | 0,119 |
| PA diastólica de base (mmHg) | 70 ± 10 | 69 ± 10 | 70 (11) | 70 ± 11 | 70 (20) | 0,854 |
| PA diastólica máxima (mmHg) | 69 ± 15 | 69 ± 12 | 70 (19) | 70 ± 19 | 70 (10) | 0,716 |
| Carga de trabalho atingida (MET) | 5 ± 2 | 6 ± 2 | 6 (2) | 5 ± 2 | 5 (3) | 0,04 |
| VO₂ basal (L.min ⁻¹) | 0,4 ± 0,2 | 0,4 ± 0,3 | 0,4 (0,2) | 0,4 ± 0,2 | 0,3 (0,3) | 0,643 |
| Pico de VO₂ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹) | 16,6 ± 5,6 | 18,4 ± 5,2 | 17,8 (7,1) | 16,3 ± 5,2 | 15,9 (9,1) | 0,101 |
| Declive de VeVCO₂ | 26,1 ± 16,8 | 23,1 ± 14,8 | 24,9 (15,1) | 27,2 ± 20,1 | 30,8 (41,5) | 0,357 |
| Pulso de O₂ | 11,5 ± 3,5 | 12,5 ± 3,5 | 12,9 (3,5) | 10,9 ± 3,5 | 10,8 (5,6) | 0,075 |
| RER | 0,96 ± 0,1 | 0,96 ± 0,10 | 0,96 (0,11) | 0,94 ± 0,10 | 0,93 (0,13) | 0,517 |
| Duração da prova (min) | 12:15 ± 4:16 | 13:19 ± 3:24 | 13:13 (4:57) | 11:39 ± 4:58 | 11:43 (4:47) | 0,119 |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|------------|------------|----------|------------|----------|-------|
| Razão de término | | | | | | |
| fadiga | 61 (79,2%) | 23 (74,2%) | | 29 (80,6%) | | |
| dispneia | 4 (5,2%) | 1 (3,2%) | | 3 (8,3%) | | |
| angina | 3 (3,9%) | 3 (9,7%) | - | 0 (0,0%) | - | 0,195 |
| FC máxima | 2 (2,6%) | 2 (6,5%) | | 0 (0,0%) | | |
| Prova máxima | 5 (6,5%) | 1 (3,2%) | | 3 (8,3%) | | |
| Outro | 2 (2,6%) | 1 (3,2%) | | 1 (2,8%) | | |
| QRS FC máxima | 127 ± 34 | 127 ± 33 | 120 (50) | 125 ± 33 | 120 (50) | 0,788 |
| PQ FC máxima | 115 ± 36 | 113 ± 42 | 100 (63) | 110 ± 29 | 110 (43) | 0,773 |
| Classe ventilatória | | | | | | |
| 1 | 22 (41,5%) | 12 (57,1%) | | 9 (42,9%) | | |
| 2 | 12 (22,6%) | 4 (19,0%) | - | 4 (17,4%) | - | 0,373 |
| 3 | 13 (24,5%) | 4 (19,0%) | | 5 (21,7%) | | |
| 4 | 6 (11,3%) | 1 (4,8%) | | 5 (21,7%) | | |
| Classe Weber | | | | | | |
| A | 13 (16,5%) | 7 (21,9%) | | 5 (13,5%) | | |
| B | 13 (16,5%) | 5 (15,6%) | - | 5 (13,5%) | - | 0,869 |
| C | 21 (26,6%) | 7 (21,9%) | | 9 (24,3%) | | |
| D | 6 (7,6%) | 2 (6,3%) | | 4 (10,8%) | | |
| Perda de <i>pac</i>ing (%) | 20 (25,3%) | 7 (21,9%) | - | 11 (29,7%) | - | 0,459 |
| FC perda de <i>pac</i>ing | 110 ± 28 | 113 ± 30 | 117 (62) | 109 ± 29 | 110 (42) | 0,806 |
| Transplantados | 15 (19,2%) | 3 (9,4%) | - | 9 (24,3%) | - | 0,102 |
| Morte | 8 (10,2%) | 2 (6,2%) | - | 4 (10,8%) | - | 0,503 |

Nota: As variáveis contínuas são apresentadas como média ± desvio-padrão.

Legenda: FC: frequência cardíaca; HRR: frequência cardíaca de recuperação; IQR: intervalo interquartil; PA: pressão arterial; PECP: prova de esforço cardiopulmonar;

Avaliação dos preditores de estado geral da população

Na generalidade das variáveis ergométricas estudadas, os doentes classificados como *responders* apresentaram valores superiores aos doentes não *responders*, independentemente da definição adotada. São variáveis a salientar a FC máxima, a PA sistólica de base e PA sistólica máxima, o VO_2 basal, o pico de VO_2 , o pulso de O_2 , a duração da prova, a proporção de doentes transplantados e a taxa de mortalidade durante o seguimento (Tabelas 4 e 5).

Utilizando uma metodologia baseada em curvas ROC para analisar a associação das variáveis ergométricas com a resposta clínica (Tabela 6 e Figura 1), verificou-se que a VE/VCO_2 prediz melhor a recuperação dos doentes, apresentando uma área sobre a curva de 0,754 ($p=0,007$). Quer o pico de VO_2 , quer o pulso de O_2 apresentaram áreas sobre a curva menores do que a do VE/VCO_2 (0,740 e 0,726, respetivamente).

Analisando os resultados obtidos para os doentes *responders* de acordo com a FEVE (Tabela 7 e Figura 2), o VE/VCO_2 surge, novamente, como o melhor preditor de resposta, apresentando uma área sobre a curva de 0,790 ($p=0,001$), seguido pelo pulso de O_2 com uma área de 0,708 ($p=0,022$). O pico de VO_2 apresentou uma área sobre a curva de 0,693 ($p=0,0035$).

Na aferição dos melhores preditores de mortalidade (Tabelas 4, 5 e 8 e Figura 3), observou-se que o VO_2 basal se apresentou como o melhor, com uma área sobre a curva de 0,784 ($p=0,025$). Já da análise da curva ROC para transplante cardíaco (Tabela 9 e Figura 4), verificou-se que o pico de VO_2 apresentou-se como o melhor preditor com uma área sobre a curva de 0,688 ($p=0,030$), sendo utilizado na seleção dos doentes para transplante cardíaco.

Tabela 6 – Áreas sobre a curva de acordo com a resposta clínica

| Variáveis | Área sobre a curva | <i>p</i> |
|--------------------------------------|--------------------|----------|
| Pulso de O ₂ | 0,726 | 0,016 |
| VO ₂ basal | 0,519 | 0,841 |
| Pico de VO ₂ | 0,740 | 0,010 |
| (VE/VCO ₂) ⁻¹ | 0,754 | 0,007 |

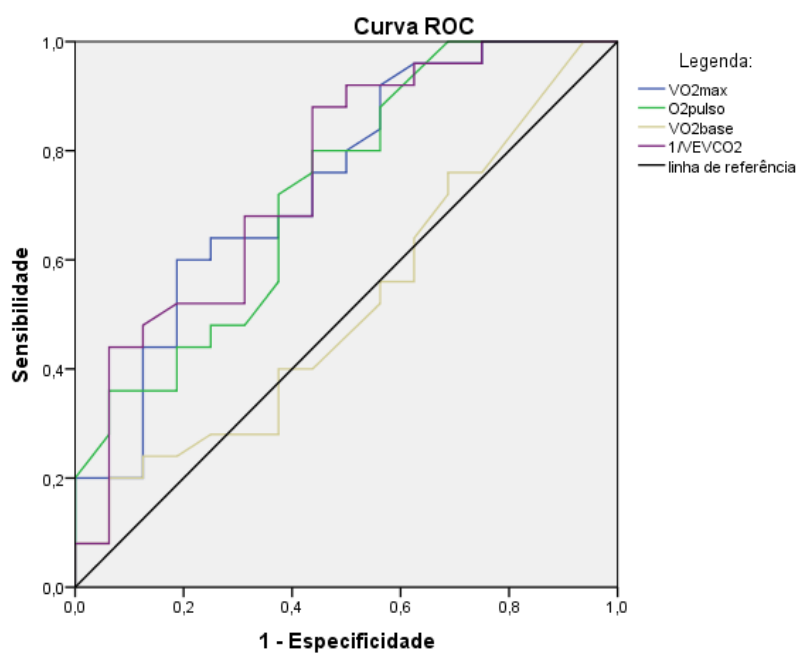


Figura 1 – Curva ROC de acordo com a resposta clínica

Tabela 7 – Áreas sobre a curva de acordo com a resposta pelo FEVE

| Variáveis | Área sobre a curva | <i>p</i> |
|--------------------------------------|--------------------|----------|
| Pulso de O ₂ | 0,708 | 0,022 |
| VO ₂ basal | 0,632 | 0,148 |
| Pico de VO ₂ | 0,693 | 0,035 |
| (VE/VCO ₂) ⁻¹ | 0,790 | 0,001 |

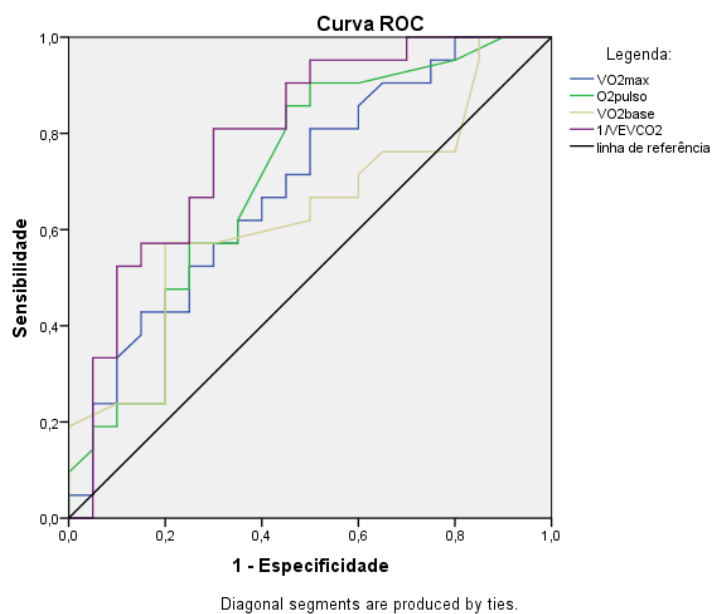


Figura 2 – Curva ROC de acordo com a resposta pela FEVE

Tabela 8 – Áreas sobre a curva de acordo com a mortalidade

| Variáveis | Área sobre a curva | <i>p</i> |
|-------------------------|--------------------|----------|
| Pulso de O ₂ | 0,640 | 0,269 |
| VO ₂ basal | 0,784 | 0,025 |
| Pico de VO ₂ | 0,515 | 0,905 |
| $(VE/VCO_2)^{-1}$ | 0,597 | 0,446 |

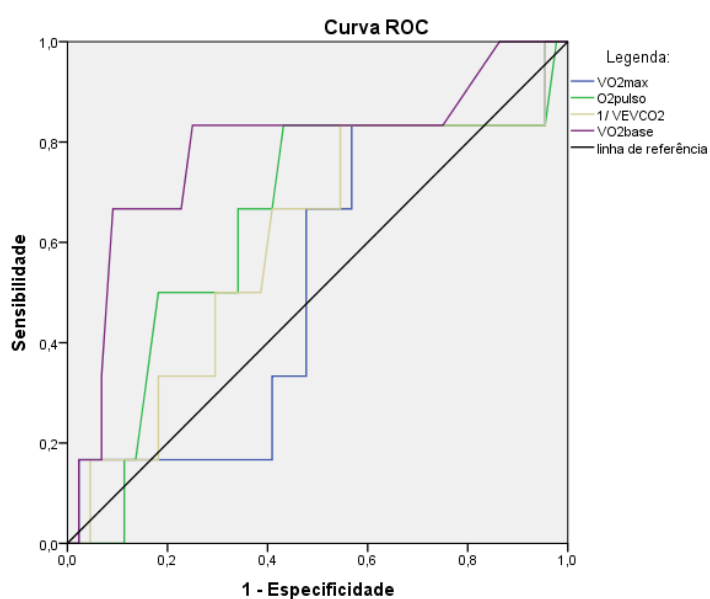


Figura 3 – Curva ROC de acordo com a mortalidade

Tabela 9 – Áreas sobre a curva de acordo com o transplante cardíaco

| Variáveis | Área sobre a curva | <i>p</i> |
|------------------------------|--------------------|----------|
| $(\text{Pulso de O}_2)^{-1}$ | 0,578 | 0,370 |
| $(\text{Pico de VO}_2)^{-1}$ | 0,688 | 0,030 |
| Declive de VeVCO_2 | 0,576 | 0,378 |

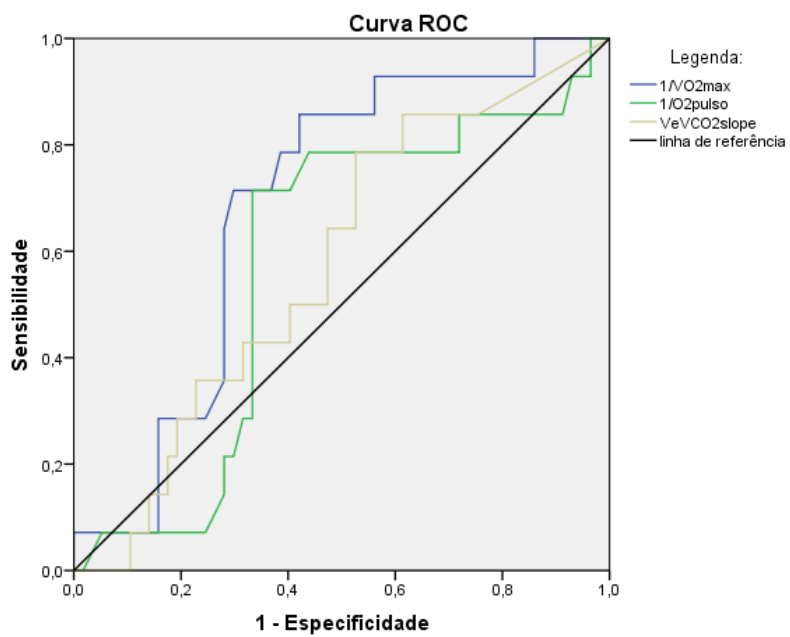


Figura 4 – Curva ROC de acordo com o transplante cardíaco

DISCUSSÃO

Neste estudo concluímos que a resposta à TRC está associada a melhores resultados clínicos em doentes com IC. Além disso, algumas variáveis ergométricas estão fortemente associadas à resposta à TRC, quer clínica, quer em termos ecocardiográficos. A variável mais fortemente associada à resposta à TRC neste estudo foi o VE/VCO₂. Associadamente, a variável mais fortemente associada ao prognóstico destes doentes foi também o VE/VCO₂.

A melhor definição de resposta à TRC permanece controversa, não existindo atualmente uma definição consensual que permita comparar diretamente os resultados obtidos nos estudos entre os diferentes centros.¹⁷ Neste estudo, a proporção de doentes *responders* clínicos foi de 65,6%, valor próximo ao documentado em estudos prévios que apresentam valores entre 70-80%.¹⁷ Contudo, de acordo com Berger *et al.* o impacto da classificação NYHA como preditor de resposta à TRC tem-se revelado baixo.²² Por outro lado, verifica-se uma proporção maior de *responders* clínicos em comparação com a proporção de doentes *responders* de acordo com a FEVE (65,6% *versus* 40,5%), aferição que é mais objetiva. Esta discordância pode ser justificada por um ligeiro efeito placebo da TRC.^{16,17}

Pelo desenho do nosso estudo, não nos foi possível aferir critérios ecocardiográficos para avaliação da resposta. No entanto, os autores de um ensaio clínico multicêntrico controlado e aleatorizado (RCT – *randomized controlled trial*) recentemente publicado, o PROSPECT, que utilizou como critério de resposta positiva ao TRC uma diminuição igual ou superior a 15% em relação ao valor de base no volume tele-sistólico do ventrículo esquerdo (VTSVE) 6 meses após a implantação, concluíram que estes parâmetros não apresentavam impacto clínico relevante como possíveis preditores de resposta ao CRT.¹⁴ Outros autores consideram uma diminuição de 10% no VTSVE suficiente para definir uma resposta positiva ao TRC.¹³ Este parâmetro é relevante uma vez que o *reverse remodeling* do ventrículo

esquerdo (VE) tem demonstrado ser um importante preditor de sobrevida a longo prazo após implantação do TRC.^{17,25}

Um outro RCT, o COMPANION demonstrou que o pico de VO_2 6 meses após a colocação da TRC aumenta em comparação com doentes apenas com tratamento médico otimizado. De facto, o pico de VO_2 tem-se demonstrado um importante estratificador de risco e um bom preditor de mortalidade dos doentes com insuficiência cardíaca avançada.^{22,26-29} Para a Sociedade Alemã de Cardiologia, o pico de VO_2 inferior a $14 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ é recomendado como indicação para colocação de TRC.³⁰ No nosso estudo, os doentes não *responders* apresentaram menores valores numéricos do pico de VO_2 do que os doentes *responders*, independentemente do critério de resposta utilizado ($17,9 \pm 5,1$ versus $14,8 \pm 5,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e $18,2 \pm 5,2$ versus $16,3 \pm 5,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), o que consubstancia o facto de os doentes *não-responders* não melhoraram tanto a sua capacidade funcional. No entanto, segundo Arora *et al.*, a resposta à TRC não deve ser avaliada utilizando o valor absoluto do pico de VO_2 , mas sim a proporção do pico de VO_2 atingido em relação ao valor previsto, uma vez que o primeiro é influenciado pela idade, sexo, massa muscular e condição física atual.²⁸ Jaussaud *et al.* acrescentam como fatores influenciadores do pico de VO_2 a motivação, obesidade e a presença de anemia.³¹ Referem, também, o frequente esforço sub-ótimo na realização da PECP é uma limitação deste parâmetro, conduzindo a uma sobrestimação do pico de VO_2 que por sua vez leva a uma interpretação prognóstica errada.³¹ Contudo, no nosso estudo, este parâmetro obteve uma área sobre a curva de 0,740 ($p=0,010$), realçando-o como um bom preditor de resposta à TRC, em particular nos *responders* clínicos. Para Auricchio *et al.*, o pico de VO_2 obtido durante PECP máxima tem vindo a tornar-se no *gold standard* para avaliação da performance dos doentes com o esforço.²⁷ Em relação à indicação para transplante cardíaco, o pico de VO_2 obteve no nosso estudo uma área sobre a curva de 0,688 ($p=0,030$), suplantando quer o pulso de O_2 , quer o VE/VCO_2 como preditores para

transplante cardíaco nesta coorte de doentes com TRC, demonstrando que continua a ser um bom preditor de capacidade funcional nesta população. Esta conclusão é corroborada por vários investigadores, entre os quais Berger *et al.* que consideram o pico de VO_2 o melhor parâmetro na avaliação e referenciação dos doentes para transplante.^{22,29} Para Arora *et al.*, doentes com pico de VO_2 inferior a 12 mL/kg/min devem ser colocados em lista para transplante cardíaco.²⁸

Índice de eficiência respiratória (VE/CO₂)

Os doentes com IC apresentam uma exacerbação da hiperventilação durante o exercício, o que provoca uma diminuição da sua capacidade de esforço com aumento consequente da fadiga. É possível avaliar esta resposta ventilatória através da análise do VE/VCO₂.³¹ No nosso estudo, o valor do índice de eficiência respiratória VE/VCO₂ foi sempre numericamente superior nos doentes não *responders*, independentemente do critério utilizado para definir a resposta (23,7 *versus* 36,1 e 23,1 *versus* 27,2). Num estudo publicado por Jaussaud *et al.*, no seguimento de doentes após a colocação da TRC, verificou-se uma redução no declive de VE/VCO₂ de 44 ± 19 para 39 ± 13 aos 6 meses pós-TRC ($p=0,003$) nos doentes *responders*, e de 43 ± 1 para 41 ± 8 ($p=0,57$) nos doentes não *responders*. Para o mesmo autor, o índice de eficiência respiratória VE/VCO₂ tem demonstrado ser um melhor preditor de resposta em comparação com o pico de VO_2 , especialmente em condições de esforço sub-máximo.³¹ A capacidade deste parâmetro prever resposta à TRC também foi avaliada no nosso estudo. Da análise das curvas ROC, são valores a salientar 0,754 ($p=0,007$) e 0,790 ($p=0,001$) para os doentes subdivididos de acordo com os critérios clínicos e ecocardiográficos, respetivamente. Deste modo, corroboramos os resultados evidenciados noutros estudos, confirmando que este parâmetro revela uma excelente capacidade de prever a resposta à TRC. Há semelhança do verificado noutros estudos, comparando este parâmetro com o pico de VO_2 , verificamos que o índice de eficiência respiratória VE/VCO₂ apresenta

áreas sobre as curvas ROC numericamente superiores, independentemente dos critérios de resposta utilizados (0,754 *versus* 0,740 e 0,790 *versus* 0,693), o que demonstra a sua grande capacidade como preditor de resposta à TRC, tornando-se um parâmetro de extrema importância no seguimento e avaliação prognóstica e pelo menos semelhante ao pico de VO_2 .^{23,31}

Pulso de O₂

Um estudo publicado em 2008, o COMPANION, concluiu que o pulso de O₂ aumenta em relação ao valor basal 6 meses após a implantação da TRC.³² No nosso estudo verificamos que os *responders* à TRC apresentam valores superiores, em comparação com os não *responders* (12,0 ± 3,3 *versus* 10,0 ± 3,3 ($p=0,025$) e 12,5 ± 3,5 *versus* 10,9 ± 3,5 ($p=0,075$)). Constatando esta diferença estatisticamente significativa e utilizando uma metodologia baseada nas curvas ROC, concluímos que o pulso de O₂ é, igualmente, um bom parâmetro para avaliar a resposta à TRC, dado que apresentou valores da área sobre a curva de 0,726 ($p=0,016$) e de 0,708 ($p=0,022$). Embora existam poucos estudos na literatura acerca da utilização deste parâmetro neste contexto, parece-nos que, claramente, o pulso de O₂ pode desempenhar um importante papel na avaliação da resposta à TRC.

No nosso estudo, ambas as definições de resposta demonstraram um impacto importante no prognóstico dos doentes, apesar de não se terem revelado estatisticamente significativas. Nos doentes subdivididos de acordo com a definição clínica, a proporção da taxa de mortalidade aumentou de 4,8% nos doentes *responders* para 18,2% nos doentes não *responders* ($p=0,080$). Esta discrepância de valores confirma a importância da TRC na redução da mortalidade dos doentes.

Os doentes não *responders* à TRC devem ser alvo de uma abordagem multidisciplinar com o objetivo de detetar precocemente estes casos, modificando a terapêutica farmacológica e alterando a configuração da TRC.⁷ A PECP é um exame simples, acessível e económico,

que se tem revelado útil no seguimento destes doentes, uma vez que permite avaliar objetivamente a capacidade funcional com o exercício e, desse modo, a existência de resposta à TRC.^{22,33} Assim, o estudo dos parâmetros ventilatórios e metabólicos permite aferir se a implantação do dispositivo está, de facto, a auxiliar o trabalho e o desempenho cardíacos, influenciado positivamente a sobrevida destes doentes.

Limitações do estudo

Algumas das limitações deste estudo residem no reduzido número de doentes e nas características retrospectivas do próprio estudo. O aumento do tamanho da amostra poderá levar a que as consideráveis diferenças numéricas encontradas nalguns parâmetros passem a demonstrar relevância estatística. Por outro lado, o facto de ser um estudo retrospectivo dificultou a obtenção de algumas variáveis que não se encontravam disponíveis nos processos clínicos dos doentes. Uma vez que não é um estudo de *follow-up*, torna-se difícil provar relações de causalidade. A inexistência de PECP num elevado número de doentes portadores de TRC dificultou, também, a seleção dos doentes para o estudo. O tempo entre a implantação do dispositivo e a realização da PECP não foi homogéneo entre os doentes, o que pode explicar eventuais diferenças de resposta; não foram, também, analisadas as diferenças na medicação dos doentes, o que pode ter eventualmente interferido na resposta à TRC.

CONCLUSÕES

No presente estudo, concluímos que 65,6% dos doentes submetidos a TRC têm resposta clínica e 40,5 % têm resposta ecocardiográfica. Algumas variáveis da PE-CP, como o pico de VO_2 e principalmente o índice de eficiência respiratória VE/VCO_2 estão intimamente associados à resposta clínica e ecocardiográfica à TRC. Deste modo, a utilização da PE-CP pode ser útil para a caracterização e avaliação da capacidade funcional e prognóstico destes doentes. São pois necessários estudos prospetivos, envolvendo um número maior de doentes, para se comprovarem os resultados encontrados no presente trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Lino Gonçalves pelo apoio científico prestado, pela simpatia e disponibilidade, bem como pelo gosto pela Cardiologia que sempre procurou inculcar nos seus alunos.

Agradeço ao Dr. Rui Baptista por toda a preciosa ajuda, disponibilidade e entusiasmo com que sempre me motivou na realização deste trabalho.

Agradeço à minha família por todo o amor, amizade e apreço que sempre me dedicaram ao longo da minha vida.

Agradeço ao Dr. Agostinho Isidoro, meu avô, pela inspiração que é na minha vida e por me ter ensinado que o genuíno prazer do exercício da medicina se sente quando nos doamos sem medida com o intuito de zelarmos pelo bem mais precioso de todo o ser humano, a vida.

Agradeço aos meus amigos, em especial à Joana e ao Tomás, por todo o imensurável apoio, entusiasmo e confiança que sempre dedicam à nossa amizade.

BIBLIOGRAFIA

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41.
2. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC GUIDELINES ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration. *Eur Heart J.* 2012:1787-1847.
3. Ceia F, Fonseca C, Azevedo I, et al. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca em Cuidados Primários na Região Autónoma da Madeira: o Estudo EPICA-RAM. *Rev Port Cardiol.* 2005;24(2):173-189.
4. Badełek MK, Klocek M, Czarnecka D, Wojciechowska W, Wiliński J, Jaszcz KK. Impact of cardiac resynchronisation therapy on physical ability and quality of life in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol.* 2012;70:581-588.
5. Holzmeister J, Leclercq C. Heart Failure 3: Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet.* 2011;378(9792):722-730.
6. Prinzen FW, Vernooy K, Auricchio A. Cardiac Resynchronization Therapy: State-of-the-Art of Current Applications, Guidelines, Ongoing Trials, and Areas of Controversy. *Circulation.* 2013;128:2407-2418.
7. Singh JP, Gras D. Novel devices: Biventricular pacing: current trends and future strategies. *Eur Heart J.* 2012;33:305-313.
8. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005;(352):1539-1549.

9. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac Resynchronization and Death From Progressive Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2003;289(6):730-740.
10. Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, et al. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-2329.
11. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines of Cardiac Rhythm Abnormalities A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Circulation*. 2008;117:350-408.
12. Kutuyifa V, Breithardt OA. How to Assess the Nonresponder to Cardiac Resynchronization Therapy – A Comprehensive Stepwise Approach. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(6):504-510.
13. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-Year Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy on Exercise Tolerance and Disease Progression. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4).
14. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008;117:2608-2617.
15. Riedlbauchová L, Brunken R, Jaber W a, et al. The impact of myocardial viability on the clinical outcome of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(1):50-7.
16. Foley PWX, Chalil S, Khadjooi K, Smith RE a, Frenneaux MP, Leyva F. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in octogenarians: a comparative study with

- a younger population. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol. Eur Heart J.* 2008;10(11):1302-7.
17. António N, Teixeira R, Lourenço C, et al. Which echocardiographic definition should be used to define response to cardiac resynchronization therapy? *Rev Port Cardiol.* 2009;28(September):943-958.
 18. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure P. *Am Heart J.* 2006;152(1):155.e1-7.
 19. Yeim S, Bordachar P, Reuter S, et al. Predictors of a Positive Response to Biventricular Pacing in Patients with Severe Heart Failure and Ventricular Conduction Delay. *PACE.* 2007;30(August):970-975.
 20. Cattadori G, Giraldi F, Berti M, et al. Assessment of cardiac resynchronization therapy response. *Int J Cardiol.* 2009;136(2):240-2.
 21. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26(11):1094-100.
 22. Berger T, Harun R, Markus Z, et al. Impact of oxygen uptake efficiency slope as a marker of cardiorespiratory reserve on response to cardiac resynchronization therapy. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:159-166.
 23. Arena R, Sietsema KE. Exercise in Cardiovascular Disease Cardiopulmonary Exercise Testing in the Clinical Evaluation of Patients With Heart and Lung Disease. *Circulation.* 2011;(123):668-680.

24. Guazzi EM, Adams V, Conraads V, et al. EACPR / AHA Joint Scientific Statement Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations Writing Committee. *Eur Heart J.* 2012;(7).
25. Yu C-M, Bleeker GB, Fung JW-H, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005;112(11):1580-6.
26. Tse H, Siu C, Lee KLF, et al. FOCUS ISSUE : CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY Pacing Schemes and Resynchronization The Incremental Benefit of Rate-Adaptive Pacing on Exercise Performance During Cardiac Resynchronization Therapy. 2005;46(12).
27. Auricchio A, Kloss M, Trautmann SI, Rodner S, Klein H. Exercise Performance Following Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Ventricular Conduction Delay. *Am. J. Cardiol.* 2002;89(01):198-203.
28. Arora S, Aaronson M, Aakhus S, et al. Peak oxygen uptake during cardiopulmonary exercise testing determines response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiol.* 2012;60(3):228-235.
29. Castel MÁ, Méndez F, Tamborero D, et al. Six-minute walking test predicts long-term cardiac death in patients who received cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2009;(11):338-342.
30. Chwyczo T, Sterlinski M, Firek B, Jankoska A, Kowalik I, Szwed H. Impact of cardiac resynchronisation therapy on adaptation of circulatory and respiratory systems to exercise assessed by cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol.* 2008;(66):406-412.

31. Jaussaud J, Blanc P, Derval N, et al. Ventilatory response and peak circulatory power : New functional markers of response after cardiac resynchronization therapy. *Elsevier Masson*. 2010:184-191.
32. Marco TDE, Wolfel E, Feldman AM, et al. Impact of Cardiac Resynchronization Therapy on Exercise Performance , Functional Capacity , and Quality of Life in Systolic Heart Failure With QRS Prolongation : COMPANION Trial Sub-Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(1).
33. Maass AH, D P, Buck S, Nieuwland W. Importance of Heart Rate During Exercise for Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 20 (7):773-780.