UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Daniela Caetano Costa dos Reis

Estudo do comportamento hemodinâmico e variáveis metabólicas no teste de esforço cardiopulmonar e teste de caminhada de seis minutos em portadores de insuficiência aórtica crônica assintomáticos

RIBEIRÃO PRETO

2016

Daniela Caetano Costa dos Reis

Estudo do comportamento hemodinâmico e variáveis metabólicas no teste de esforço cardiopulmonar e teste de caminhada de seis minutos em portadores de insuficiência aórtica crônica assintomáticos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, para a obtenção de título de Doutora em Biociências Aplicadas em Clínica Médica, Programa de Clínica Médica, Área de Biociências aplicadas em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. André Schmidt

RIBEIRÃO PRETO

2016

FOLHA DE APROVAÇÃO

Daniela Caetano Costa dos Reis

Estudo do comportamento hemodinâmico e variáveis metabólicas no teste de esforço cardiopulmonar e teste de caminhada de seis minutos em portadores de insuficiência aórtica crônica assintomáticos. Ribeirão Preto, 2016.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, para a obtenção de título de Doutor em Biociências Aplicadas em Clínica Médica, Programa de Clínica Médica, Área de Biociências aplicadas em Clínica Médica.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. André Schmidt (Orientador): _____

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Prof. Dr. _____

Instituição_____

Prof. Dr. _____

Instituição_____

Prof. Dr. _____

Instituição_____

Prof. Dr. _____

Instituição_____

Dedico esse doutorado ao meu marido Johnatan, meus pais Vânia e Francisco, meus irmãos Juliana e Luís Fernando, meu sobrinho Arthur, meu cunhado Thiago, meu primo Alonso e meu orientador Prof. Dr. André Schmidt.

AGRADECIMENTOS

Começo “pegando emprestada” uma célebre frase de Albert Einstein: “Uma mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”. Por toda minha vida profissional e acadêmica tentei focar esse pensamento para assim fazer valer e aproveitar cada oportunidade que me foi concedida.

Agradeço, sempre e em primeiro lugar, a Deus: fonte de toda vida, força e inspiração. Agradeço aos meus pais, Francisco e Vânia, que sempre acreditaram em mim e se orgulharam do meu esforço e empenho, suportando minha ausência e respeitando sempre minhas escolhas. Ao meu marido, Johnatan, que me acompanhou em toda essa jornada, me apoiou e me incentivou sempre, especialmente nos momentos de desânimo.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. André Schmidt, pela oportunidade de realizar esse sonho, pela confiança em meu trabalho, pelo tempo dedicado à minha pesquisa e pelo exemplo de profissional e professor. Ao Prof. Dr. Gallo, por ter aberto as portas do seu laboratório em 2007 para que eu construísse um caminho profissional que em muito me enriquece e que hoje é fonte do meu sustento.

Agradeço aos meus parceiros, Júlio e Giovani, que em muito contribuíram e me ajudaram no decorrer desse processo. E aos meus colegas de laboratório: Eduardo, Luciana, Luciano, Jaqueline, Anderson, e todos os outros. À Dra. Ana Marta por disponibilizar a sua agenda para realizar as avaliações.

Quero agradecer à minha amiga Valéria Papa, inspiradora, exemplo de profissional e ser humano, que em muito acrescenta na minha vida com toda sua experiência, humildade, história de vida e dedicação.

Agradeço a todos os voluntários desse estudo que dispensaram um pouco do seu tempo, deslocaram-se de suas casas e de seus afazeres, para a construção dessa pesquisa.

Agradeço a todos os docentes do programa de pós graduação dessa instituição que se dedicam a ensinar e contribuir para a formação de tantos profissionais, como eu. Aos funcionários da divisão de Cardiologia, em especial as recepcionistas Denise, Vânia e Irene.

Às instituições CNPq e FAEPA HCFMRP-USP pelo apoio financeiro a essa pesquisa.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que eu pudesse concluir mais essa etapa!

Muito obrigada!

"Todo mundo é um gênio. Mas se você julgar um peixe por sua capacidade de subir em uma árvore, gastaria toda sua vida acreditando que ele é estúpido."

(Albert Einstein)

REIS, D.C.C. Estudo do comportamento hemodinâmico e variáveis metabólicas no teste de esforço cardiopulmonar e teste de caminhada de seis minutos em portadores de insuficiência aórtica crônica assintomáticos. Ribeirão Preto, 2016. 131 f. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

RESUMO

A insuficiência aórtica (IAo) crônica é uma lesão regurgitante, caracterizada pelo fluxo retrógrado de sangue durante a diástole. A utilização do exercício físico como forma de exploração das repercussões funcionais, caracterização da gravidade da IAo e determinação da classe funcional objetivamente, além da identificação de parâmetros funcionais capazes de identificar o estágio clínico-funcional na IAo é bastante atraente. Objetivos: avaliar a capacidade funcional dos portadores de IAo através do teste de esforço cardiopulmonar (TCP) e do teste de caminhada de seis minutos (TC6'), subdivididos de acordo com a gravidade da regurgitação da válvula; comparar o desempenho desses portadores de IAo no TCP a um grupo de voluntários saudáveis; testar a reprodutibilidade do TC6' nessa amostra de portadores de IAo. Casuística e métodos: os pacientes foram submetidos à ressonância magnética cardíaca e distribuídos em grupos IAo leve (n=6), IAo moderada (n=9) e IAo grave (n=10). Doze voluntários saudáveis foram incluídos (grupo controle - GC). Os voluntários estudados foram submetidos a um TCP máximo em cicloergômetro, com protocolo incremental do tipo rampa e a dois testes de caminhada de seis minutos (TC6'-1 e TC6'-2), com intervalo de 30 minutos entre eles. Resultados: no repouso, não encontramos diferença estatisticamente significante dos valores de VO_2, frequência cardíaca e pressão arterial diastólica; a pressão arterial sistólica foi menor no GC, comparada ao grupo IAo grave. No esforço submáximo não identificamos diferença estatisticamente significante nos parâmetros, exceto pela potência que foi menor no grupo IAo grave quando comparada ao GC. A FC pico foi maior no GC, comparado ao grupo IAo leve e IAo moderada; a potência no pico do esforço foi maior no GC comparado aos grupos IAo leve, IAo moderada e IAo grave; a Ve no pico do esforço foi menor no grupo IAo grave quando comparado ao GC. No

grupo IAo grave, a medida de VO_2 pico real foi menor que o VO_2 pico predito, representando 77% do predito. Ve/VCO_2 slope, OUES e pulso de O_2 não foram diferentes entre os grupos. As medidas obtidas no TC6', no repouso, no pico ou na recuperação, não demonstraram diferença estatisticamente significante entre os grupos; os TC6'-1 e TC6'-2 se mostraram reprodutíveis e houve fraca correlação entre VO_2 pico obtido no TCP e distância percorrida do TC6'-2 nos portadores de IAo, independente da gravidade da regurgitação da válvula. Conclusão: em portadores de IAo crônica pura assintomáticos, as medidas de trocas gasosas e as respostas hemodinâmicas e metabólicas frente ao exercício físico podem não caracterizar a gravidade da regurgitação da válvula. Apesar de assintomáticos ou minimamente sintomáticos, e de apresentarem modestos sinais de remodelamento ventricular esquerdo, os portadores de IAo grave apresentavam-se com capacidade funcional reduzida, podendo ser resultado do processo evolutivo da doença. O TC6' não foi capaz de diferenciar os portadores de IAo crônica pura assintomáticos, porém mostrou ser reprodutível nessa amostra de pacientes com IAo, o que sugere ser essa ferramenta útil no seguimento desses pacientes e possível identificação de limitações funcionais que possam vir a surgir com a evolução da doença.

Palavras-chave: insuficiência aórtica; teste cardiopulmonar; teste de caminhada de seis minutos; capacidade funcional.

REIS, D.C.C. Study of hemodynamic and metabolic variables in cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk test in patients with asymptomatic chronic aortic regurgitation. Ribeirão Preto, 2016. 131 p. Doctoral thesis - Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

ABSTRACT

Aortic regurgitation (AR) is a chronic regurgitant lesion, characterized by the backflow of blood during diastole. The use of physical exercise as a form of exploration of functional repercussions, characterizing the severity of AR and objectively determining the functional class, and identification of functional parameters able to identify the clinical and functional stage in AR is quite attractive. Objectives: To evaluate the functional capacity of patients with AR through cardiopulmonary exercise testing (CPET) and the six-minute walk test (6MWT), subdivided according to the severity of valve regurgitation; compare the performance of these carriers in the CPET with group of healthy volunteers; test the reproducibility of the 6MWT in this sample of patients with AR. Methods: Patients underwent cardiac resonance magnetic and distributed in mild AR groups (n = 6), moderate AR (n = 9) and severe AR (n = 10). Twelve healthy volunteers were included (control group - CG). Volunteers studied were submitted to a maximum CPET ergometer with incremental protocol ramp type and two six-minute walk test (6MWT-1 and 6MWT-2) with an interval of 30 minutes between them. Results: at rest, no statistically significant difference in VO_2 values, heart rate (HR) and diastolic blood pressure; systolic blood pressure was lower in the CG compared to the severe AR group. In submaximal effort, we did not identify statistically significant differences in the parameters, except for the load that was less severe AR group compared to the CG. HR peak was higher in the CG compared to the mild group and moderate AR; load at peak exercise was greater in the CG compared with the mild AR groups, moderate and severe AR; the Ve at peak exercise was lower in severe AR group when compared to the CG. In severe AR group, the measure VO_2 real peak was lower than the predicted peak VO_2, representing 77% of predicted. Ve / VCO_2 slope, OUES and O_2 pulse were not different between groups. The measurements obtained in the 6MWT, at rest, at

the peak or recovery, showed no statistically significant difference between the groups; the 6MWT-1 and 6MWT-2 proved to be reproducible and there was a weak correlation between peak VO_2 obtained in TCP and the distance traveled 6MWT-2 in patients with AR, independent of valve regurgitation severity. Conclusion: in patients with pure chronic asymptomatic AR, measures gas exchange and hemodynamic and metabolic responses during physical exercise can not characterize the valve regurgitation severity. Although asymptomatic or minimally symptomatic, and present modest signs of left ventricular remodeling, the severe AR carriers presented with reduced functional capacity, may be the result of the evolutionary process of the disease. The 6MWT was not able to differentiate patients with pure chronic AR asymptomatic, but proved to be reproducible in this sample of patients with AR, which suggests that this useful tool in monitoring these patients and possible identification of functional limitations that may arise with the evolution of the disease.

Key-words: aortic regurgitation; cardiopulmonary exercise test; six-minute walk test; functional capacity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Mecanismos de troca gasosa que envolve a respiração pulmonar e celular. As engrenagens representam a interdependência funcional dos componentes fisiológicos do sistema..... 22

Figura 2- Ilustração do procedimento experimental de um teste de esforço físico contínuo no Laboratório de Fisiologia do Exercício, Divisão de Cardiologia HCFMRP-USP..... 44

Figura 3- Representação esquemática do protocolo contínuo, mostrando um teste de esforço físico do tipo rampa, composto por período de repouso (1 minuto), carga livre, incremento progressivo (rampa) e fase de recuperação..... 44

Figura 4- Gráfico apresentado na tela do sistema de análise ergoespirométrica CPX/D durante a execução de um teste de esforço físico..... 45

Figura 5- Cardiofrequencímetro utilizado para monitorização da frequência cardíaca no teste de caminhada de seis minutos.. 48

Figura 6- Aplicação do teste de caminhada de seis minutos..... 49

Figura 7- Recrutamento dos voluntários portadores de Insuficiência aórtica..... 52

Figura 8- Comparação entre as idades médias dos grupos GC, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 57

Figura 9- VO_2 no repouso, em ml/min e em ml/Kg/min, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 60

Figura 10- Frequência cardíaca de repouso, em bpm, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 60

Figura 11- Pressão arterial sistólica e diastólica de repouso, em mmHg, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 61

Figura 12- Pressão de pulso, em mmHg, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 61

Figura 13- VO_2 no LA, em ml/min. e em ml/Kg/min., nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 63

Figura 14- Porcentagem (%) do VO_2 pico atingida pelo VO_2 no LA nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 63

Figura 15- Frequência cardíaca no LA, em bpm, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 64

Figura 16- Potência no LA, em bpm, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 64

Figura 17- Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica no LA, em mmHg, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 65

Figura 18- VO_2 pico, em ml/min. e em ml/Kg/min., nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 66

Figura 19- Frequência cardíaca pico, em bpm, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 67

Figura 20- Ve pico, em L/min, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 67

Figura 21- Potência pico, em watts, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 68

Figura 22- Reserva da freqüência cardíaca, em bpm, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 68

Figura 23- Pressão arterial sistólica e diastólica, em mmHg, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 69

Figura 24- Pressão de pulso, em mmHg, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 69

Figura 25- Comparação entre VO_2 pico predito e VO_2 pico real, em ml/min, nos grupos: controle (A), IAo leve (B), IAo moderada (C) e IAo grave (D)..... 71

Figura 26- Porcentagem do VO_2 pico predito atingido nos grupos: controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 72

Figura 27- Comparação entre VO_2 pico predito e VO_2 pico real, em ml/Kg/min, nos grupos: controle (A), IAo leve (B), IAo moderada (C) e IAo grave (D)..... 73

Figura 28- Ve/VCO_2 slope nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 74

Figura 29- Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES), grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 75

Figura 30- Pulso de Oxigênio, em ml/batimento, grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 76

Figura 31- Frequência cardíaca basal, em bpm, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos..... 78

Figura 32- Pressão arterial sistólica basal e pressão arterial diastólica basal, em mmHg, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos..... 78

Figura 33- Frequência cardíaca pico, em bpm, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos..... 79

Figura 34- Pressão arterial sistólica pico e pressão arterial diastólica pico, em mmHg, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos..... 80

Figura 35- Distância percorrida, em metros, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos..... 80

Figura 36- Taxação do esforço percebido (BORG 0-10) comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos..... 81

Figura 37- Frequência cardíaca na recuperação, em bpm, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos..... 82

Figura 38- Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica na fase de recuperação, em mmHg, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos..... 82

Figura 39- Análise de correlação das variáveis FC basal e FC pico, em bpm, na amostra de pacientes portadores de insuficiência aórtica crônica pura..... 83

Figura 40- Análise de correlação das variáveis DP, em metros, e taxação do esforço percebido (BORG 0-10) na amostra de pacientes portadores de insuficiência aórtica crônica pura..... 84

Figura 41- Análise de correlação das variáveis VO_2 pico obtida no TCP, em ml/Kg/min, DP, em metros, na amostra de pacientes portadores de insuficiência aórtica crônica pura..... 84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características antropométricas e classe funcional dos pacientes portadores de Insuficiência aórtica..... 53

Tabela 2- Caracterização da etiologia da insuficiência valvar aórtica..... 54

Tabela 3- Medicações usadas pelos pacientes portadores de insuficiência aórtica..... 55

Tabela 4- Características antropométricas e co-morbidades identificadas nos voluntários saudáveis..... 56

Tabela 5- Medidas obtidas através da Ressonância Magnética Cardíaca..... 58

Tabela 6- Duração do esforço, em minutos, e incremento de carga, em w/min, nos grupos: controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 59

Tabela 7- Variáveis obtidas no período de repouso do teste de esforço cardiopulmonar, nos grupos: controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 62

Tabela 8- Variáveis obtidas no esforço submáximo (limiar de anaerobiose), no teste de esforço cardiopulmonar, nos grupos: controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 65

Tabela 9- Variáveis obtidas no pico do esforço, no teste de esforço cardiopulmonar, nos grupos: controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave..... 70

Tabela 10- Medidas de VO_2 pico predito pelo sistema de análise metabólica e VO_2 pico real, obtido pelo teste de esforço cardiopulmonar, em ml/min..... 72

Tabela 11- Medidas de VO_2 pico predito pelo sistema de análise metabólica e VO_2 pico real, obtido pelo teste de esforço cardiopulmonar, em ml/Kg/min..... 74

Tabela 12- Variáveis Ve/VCO_2, pulso de O_2 e OUES obtidas no teste de esforço cardiopulmonar..... 76

Tabela 13- Comportamento da curva de pulso de O_2 no pico do esforço no teste de esforço cardiopulmonar..... 76

Tabela 14- Variáveis do período de repouso obtidas no teste de caminhada de seis minutos..... 78

Tabela 15- Variáveis do pico do esforço obtidas no teste de caminhada de seis minutos..... 81

Tabela 16- Variáveis do período de recuperação obtidas no teste de caminhada de seis minutos..... 83

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	adenosina trifosfato
bpm	batimentos por minuto
CO_2	dióxido de carbono
DC	débito cardíaco
DDFVE	diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DP	distância percorrida
DSFVE	diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECG	eletrocardiograma
FC	frequência cardíaca
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GC	grupo controle
IAo	insuficiência aórtica
LA	limiar de anaerobiose
LAV	limiar de anaerobiose ventilatório
MET	equivalente metabólico
ml/bat	mililitros por batimento
mmHg	milímetros de mercúrio
NYHA	New York Heart Association
O_2	oxigênio

PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
RER	quociente de trocas gasosas
RMC	ressonância magnética cardíaca
TCP	teste cardiopulmonar
TC6’	teste de caminhada de seis minutos
TC6’- 1	primeiro teste de caminhada
TC6’- 2	segundo teste de caminhada
TFA	treinamento físico aeróbico
VCO_2	produção de dióxido de carbono
VDF	volume diastólico final
Ve	ventilação pulmonar
Ve/VO_2	equivalente ventilatório de O_2
VE	ventrículo esquerdo
VO_2	consumo de oxigênio
VS	volume sistólico
VSF	volume sistólico final
W	watts

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 22

1.1 Exercício físico dinâmico 22

1.2 Teste de esforço cardiopulmonar 24

1.2.1 Principais parâmetros mensuráveis no teste de esforço cardiopulmonar 25

1.2.1.1 Consumo de Oxigênio (VO_2) 25

1.2.1.2 Ventilação pulmonar (Ve) 27

1.2.1.3 Produção de dióxido de carbono (VCO_2) 28

1.2.1.4 Razão de trocas gasosas (RER) 29

1.2.1.5 Limiar de anaerobiose (LA) 30

1.2.1.6 Pulso de Oxigênio 31

1.2.1.7 Ve/VCO_2 slope 32

1.2.1.8 Oxygen Uptake efficiency slope (OUES) 32

1.3 Teste de caminhada de seis minutos 33

1.4 Insuficiência Aórtica 33

2 0BJETIVOS 37

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS 38

3.1 Seleção dos voluntários estudados 38

3.2 Ressonância Magnética Cardíaca 39

3.3 Distribuição da amostragem 41

3.4 Teste de esforço cardiopulmonar 41

3.4.1 Coleta dos gases em repouso 42

3.4.2 Prova de esforço 43

3.4.3 Cálculo das variáveis analisadas em repouso 46

3.5 Teste de caminhada de seis minutos 47

3.6 Grupo Controle 50

3.7 Análise estatística 50

4 RESULTADOS 52

4.1 Características gerais das amostras 52

4.2 Teste de esforço cardiopulmonar (TCP) 58

4.2.1 Comparação intergrupos das variáveis obtidas a partir do teste de esforço cardiopulmonar 59

4.2.1.1 Período de repouso 59

4.2.1.2 Esforço submáximo (limiar de anaerobiose) 62

4.2.1.3 Esforço pico 65

4.2.2 Comparação VO_2 pico predito x VO_2 pico obtido pelo TCP (real). 70

4.2.3 Ve/VCO_2 slope 74

4.2.4 (OUES) oxygen uptake efficiency slope 75

4.2.5 Pulso de Oxigênio 75

4.3 Teste de caminhada de seis minutes (TC6') 77

4.3.1 Comparação intergrupos das variáveis obtidas a partir do Teste de caminhada de seis minutos 77

4.3.1.1 Período de repouso 77

4.3.1.2 Pico do teste 79

4.3.1.3 Fase de recuperação 81

4.3.2 Reprodutibilidade do teste de caminhada de seis minutos na amostra de pacientes portadores de insuficiência aórtica crônica pura 83

4.3.3 Correlação VO_2 pico (TCP) x distância percorrida (TC6') 84

5 DISCUSSÃO 85

5.1 O Teste de esforço cardiopulmonar 85

5.2 O Teste de caminhada de seis minutos 97

5.3 Limitações do estudo 100

6 CONCLUSÃO 102

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 104

APÊNDICE A 121

ANEXO A 126

ANEXO B 130

1 INTRODUÇÃO

1.1 Exercício físico dinâmico

O exercício físico dinâmico requer a interação de mecanismos fisiológicos que permitam aos sistemas cardiovascular e respiratório suportar a demanda de energia aumentada dos músculos em contração. As respostas de cada sistema devem ser integradas e associadas à respiração celular para preservar o estado de homeostase (Figura 1) (SANTIN, 1969; WASSERMAN et al 2004).

Figura 1. Mecanismos de troca gasosa que envolvem a respiração pulmonar e celular. As engrenagens representam a interdependência funcional dos componentes fisiológicos do sistema. Neder & Nery, 2003. Adaptado de Wasserman K et al (2004). Principles of Exercise Testing and Interpretation. Lippincott Williams & Wilkins, Maryland, USA.

O principal objetivo do sistema respiratório é prover um meio de troca gasosa entre o ambiente externo e o corpo, isto é, ele fornece ao indivíduo um meio de repor o O_2 e remover o dióxido de carbono (CO_2) do sangue e, com isso, desempenha importante papel na regulação do equilíbrio ácido-básico durante o exercício. Esta troca ocorre em conseqüência da ventilação, que se refere à mobilização do ar dentro dos pulmões, e da difusão, que é o movimento das

moléculas de O_2 e CO_2 de uma área de elevada concentração para uma área de menor concentração. A partir daí, a maior parte do O_2 é transportado no sangue através de sua ligação à hemoglobina, proteína contida nos eritrócitos. Já o CO_2 é transportado sob três formas: dissolvido no sangue (10%); ligado à hemoglobina (carboxiemoglobina) (20%); e como bicarbonato (70%) (POWERS et al., 2006; McARDLE et al., 2008).

Durante o exercício intenso, a demanda de O_2 pelos músculos pode ser 15 a 25 vezes maior do que em repouso. Para que esta demanda aumentada seja satisfeita, devem ser efetuados dois ajustes no fluxo sanguíneo: aumento do débito cardíaco e redistribuição do fluxo sanguíneo. O débito cardíaco, que desempenha papel fundamental no fornecimento de O_2, aumenta com o início do exercício em função do aumento do volume ejetado por sístole (VS) e da frequência cardíaca (FC). A princípio, a FC eleva-se devido à diminuição do tônus vagal. Logo após, ocorre a ativação β-adrenérgica, à medida que a contribuição vagal declina exponencialmente. Já o VS eleva-se pelo aumento do inotropismo cardíaco e do retorno venoso. À medida que o exercício continua, o aumento do débito é mantido predominantemente pela FC, permanecendo o VS relativamente constante. A relação entre débito cardíaco e a porcentagem de captação máxima de O_2 é essencialmente linear (NEDER et al., 2003; WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006).

A extração de O_2 pelos tecidos durante o exercício reflete a diferença entre o conteúdo de O_2 das artérias e o conteúdo de O_2 das veias, produzindo típica diferença arterio-venosa sistêmica mista (dif a – v) O_2, em repouso de 4 - 5 ml de O_2/100ml. Durante exercício, esta diferença se amplia à medida que os tecidos ativos extraem quantidades maiores de O_2; o conteúdo de O_2 venoso alcança níveis muito baixos e a diferença (a – v) O_2 pode chegar a 16 - 18 ml de O_2/100ml. De forma simplificada, a equação de Fick demonstra que o consumo de O_2 (VO_2) é igual ao produto do débito cardíaco e da diferença (a – v) O_2; isso significa que o aumento de um ou de outro eleva o VO_2 (FROELICHER et al., 1998; WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006; ALBOUAINI et al., 2007).

Para que a demanda aumentada de O_2 dos músculos esqueléticos durante o exercício seja satisfeita é necessário o aumento do fluxo sanguíneo muscular, e concomitante redução do fluxo para outros órgãos, que podem ser privados temporariamente de fluxo, como o fígado, os rins e o trato gastrointestinal, entre outros. No repouso, aproximadamente 15 a 20% do débito cardíaco total é direcionado para os músculos esqueléticos. Durante o exercício máximo, 80 a 85% do débito total vão para os músculos esqueléticos que estão se contraindo. Para o encéfalo, o fluxo sanguíneo absoluto é levemente superior ao valor do repouso, e embora a porcentagem do débito cardíaco total que chega ao miocárdio seja a mesma durante o exercício máximo e no repouso, o fluxo sanguíneo coronariano total se eleva devido ao aumento do débito cardíaco durante o exercício. Tal mecanismo de redistribuição de fluxo durante o exercício depende da resposta do sistema nervoso autônomo e do controle humoral local (ZOBL et al., 1965; SJOGAARD et al., 1988; SMOLANDER et al., 1991; WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006).

Finalmente, todos estes mecanismos ocorrem com um objetivo específico: fornecer energia na forma de ATP (trifosfato de adenosina) aos músculos esqueléticos que se contraem. A contribuição relativa dos diferentes sistemas de transferência de energia difere acentuadamente na dependência da intensidade e da duração do exercício, assim como do estado específico de aptidão do indivíduo (POWERS et al., 2006; McARDLE et al., 2008).

1.2 Teste de esforço cardiopulmonar

O teste de esforço cardiopulmonar (TCP) é, atualmente, uma ferramenta não invasiva de avaliação global da integridade dos ajustes cardiovasculares, respiratórios, musculoesqueléticos, neurofisiológicos, humorais e hematológicos do organismo frente ao esforço físico. Oferece ao investigador a oportunidade de avaliar simultaneamente as respostas envolvendo esses sistemas em condições de estresse metabólico precisamente controlado, e em estado de equilíbrio (*steady-state).* Devido à necessidade de uma resposta cardiopulmonar integrada

durante o exercício para suportar o aumento na demanda energética muscular, medidas de troca gasosa são fundamentais para a compreensão dos mecanismos de limitação do esforço. E, embora essas medidas sejam realizadas a partir dos gases expirados, o aumento no VO_2 reflete a utilização do O_2 pelas células musculares durante o exercício (WASSERMAN et al., 2004; ALBOUAINI et al., 2007).

O TCP tem mudado profundamente a abordagem de avaliação funcional, relacionando aptidão física e parâmetros fisiológicos ao substrato metabólico subjacente, e fornecendo descritores de capacidade de esforço altamente reprodutíveis. Por fornecer uma medida acurada e objetiva da capacidade funcional, bem como da integridade dos sistemas cardiovascular e respiratório, o TCP tem sido indicado na avaliação de intolerância ao esforço, diagnóstico diferencial, prescrição de exercício e avaliação das adaptações ao treinamento, especialmente em programas de reabilitação cardíaca e em atletas de alto rendimento. Além disso, tem sido usado na avaliação de risco peri-operatório para cirurgias de grande porte e avaliação da eficácia de terapias, sejam elas farmacológicas ou não. Ressalta-se, ainda, sua importância como ferramenta na avaliação prognóstica e estratificação de risco de doenças dos sistemas respiratório e cardiovascular, como a insuficiência cardíaca crônica, doença arterial coronariana e cardiomiopatia hipertrófica. (MANCINI et al., 1991; SHARMA, 2000; WASSERMAN et al., 2004; MYERS, 2005; BARD et al., 2006; ALBOUAINI et al., 2007; ARENA et al., 2007; AIJAZ, 2009; GUAZZI, 2012; CAHALIN, 2013).

1.2.1 Principais parâmetros mensuráveis no teste de esforço cardiopulmonar

1.2.1.1 Consumo de Oxigênio (VO_2)

O VO_2 é uma medida objetiva da potência aeróbica que representa a capacidade do sistema cardiopulmonar em manter fluxo sanguíneo adequado às necessidades metabólicas do músculo esquelético em atividade, ou seja, é uma estimativa confiável do consumo periférico de O_2 pelos tecidos. Reflete o volume de O_2 extraído do ar inspirado pela ventilação pulmonar. E, embora as medidas sejam realizadas a partir dos gases expirados durante o TCP, o aumento no VO_2 reflete a maior utilização do O_2 pelas células musculares durante o exercício (NEDER et al., 2003; WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006).

É previsível que o organismo possua um limite de utilização do O_2 (VO_2 máximo), que depende de um grande número de fatores, particularmente, da integridade do sistema cardiovascular e do grau de condicionamento físico. O VO_2 máximo é determinado pelo produto do débito cardíaco máximo e da diferença (a – v) de O_2, além da redistribuição preferencial de fluxo para os músculos esqueléticos em atividade, músculos respiratórios e músculo cardíaco, em detrimento de outros órgãos e tecidos, e preservação do fluxo cerebral. Pesquisas recentes também enfatizam a importância do sistema nervoso, e seu controle central e periférico do sistema cardiovascular, no transporte de O_2 em exercício físico (WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006; MEZZANI et al., 2009; BURNSIDE and SNOWDEN, 2014).

Se a curva de VO_2 demonstra um platô, no qual o VO_2 apresenta um achatamento, apesar do aumento da carga, em um teste de esforço incremental, então o VO_2 é chamado VO_2 máximo. O VO_2 pico é definido como o maior VO_2 atingido no qual o indivíduo alcança o limite máximo de sustentação da carga. Neste ponto pressupõe-se um esforço máximo durante um teste de esforço incremental, que pode ou não ser igual ao VO_2 máximo. Evidências disponíveis sugerem que estes dois conceitos sejam substancialmente análogos. O VO_2 é o melhor e mais reprodutível índice de condicionamento físico, e pode ser expresso em valor absoluto (ml/min) ou corrigido pelo peso (ml/Kg/min) (NEDER et al., 2003; WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006; MEZZANI et al., 2009; BURNSIDE and SNOWDEN, 2014).

Normalmente, o VO_2 máximo diminui com a idade. Em geral, a partir dos 20 anos, ocorre redução de cerca de 8% a 10% por década em indivíduos não atletas, e de aproximadamente 5% em indivíduos treinados que continuam a praticar exercício vigoroso. Em qualquer idade, o VO_2 máximo apresenta-se 10% a 20% maior no homem do que na mulher, em parte devido à maior concentração de hemoglobina, maior massa muscular e maior volume sistólico em homens. O VO_2 máximo deve ser considerado diminuído quando sua medida alcança menos de 85% do valor predito por fórmulas baseadas em idade, sexo e altura (NEDER et al., 2003; WASSERMAN et al., 2004; MILANI et al., 2006).

Um VO_2 máximo menor que o predito pode refletir problemas com o transporte de O_2 (débito cardíaco, capacidade carreadora de O_2), limitação pulmonar (mecânica, controle da respiração ou troca gasosa), extração de O_2 pelos tecidos (perfusão tecidual, difusão), limitações neuromusculares ou musculoesqueléticas, e, é claro, grau de esforço realizado (NEDER et a.l, 2003; WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006).

1.2.1.2 Ventilação Pulmonar (Ve)

A ventilação pulmonar representa o volume de ar, por unidade de tempo, que se movimenta para dentro e fora dos pulmões. É usualmente expressa em litros/minuto, e pode ser determinada pelo produto da frequência respiratória (FR) e do volume corrente (VC) (NEDER et al., 2003; WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006).

Durante o repouso, a FR, em um ambiente termoneutro é, em média, de 12 incursões por minuto e o VC médio de 0,5L por incursão respiratória; consequentemente, o volume de ar por minuto é igual a 6L. Durante o exercício vigoroso, adultos jovens e sadios aumentam prontamente a FR para 35 a 45 incursões por minuto, podendo levar a VC de 2L; e esses aumentos de FR e VC podem elevar a ventilação minuto do exercício para 100L ou mais (cerca de 17 a 20 vezes o valor do repouso) (NEDER et al., 2003; WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006; McARDLE et al., 2008).

Os efeitos combinados e talvez simultâneos de vários estímulos químicos e neurais iniciam e modulam a ventilação alveolar do exercício. Continuam a existir controvérsias sobre qual dos fatores é o principal responsável pelo controle ventilatório durante o exercício, porém evidências crescentes sugerem que o estímulo primário para aumento da ventilação se deva ao estímulo nervoso dos centros cerebrais superiores (comando central) ao centro de controle respiratório. Além disso, o fato de a PCO_2 ser rigorosamente regulada durante o exercício submáximo sugere que os quimiorreceptores humorais e a retroalimentação nervosa aferente dos músculos em atividade atuam para realizar a sintonia fina, a fim de que a respiração seja adequada à taxa metabólica, e consequentemente, para manter a PCO_2 arterial praticamente constante (FORSTER et al., 1991; DEMPSEY et al., 1994; POWERS et al., 2006).

No exercício extenuante, estímulos centrais e reflexos provenientes dos principais co-produtores do metabolismo muscular aumentado – concentração de dióxido de carbono e íons hidrogênio (H^+) - modulam as pressões dos gases alveolares; o próprio ânion lactato, além da acidose lática, contribui com um estímulo adicional para aumentar a ventilação nesta fase, levando a um aumento não linear da Ve. Baseando-se nesse achado, é comum os pesquisadores avaliarem o limiar de lactato de forma não invasiva, pela mensuração do limiar ventilatório. Reflexos relacionados ao fluxo sanguíneo pulmonar e ao movimento mecânico dos pulmões e dos músculos respiratórios também proporcionam um influxo regulador durante o exercício. Essa aparente redundância dos mecanismos não é surpreendente considerando-se a importância da respiração na sustentação da vida e na manutenção de um estado estável durante o exercício (FORSTER et al., 1991; DEMPSEY et al., 1994; POWERS et al., 2006).

1.2.1.3 Produção de dióxido de carbono (VCO_2)

A VCO_2 aumenta durante o exercício devido ao aumento da atividade metabólica dos músculos ativos. O dióxido de carbono (CO_2) produzido pelo organismo durante o exercício progressivo, expresso em litros/minuto, é gerado a

partir de duas fontes: a primeira, o CO_2 metabólico, é o produto final do metabolismo aeróbico. Aproximadamente 75% do O_2 consumido pelo organismo é convertido em CO_2, que é eliminado pelos pulmões. Uma segunda fonte, chamada CO_2 não metabólico, resulta do tamponamento do ácido láctico pelo bicarbonato de sódio no sangue, como resultado do início e aumento do metabolismo anaeróbico muscular, que ocorre em níveis mais elevados de exercício. Como produto dessa reação química forma-se CO_2, que é prontamente detectado por quimiorreceptores, vias aferentes, núcleos bulbares e vias eferentes, os quais reflexamente aumentam a ventilação pulmonar. Deste modo, a VCO_2 mantém-se proporcional ao ácido láctico produzido, o que impede o aparecimento da acidose metabólica, até níveis intensos de esforço físico - é a chamada fase isocápnica do transporte de gases. Valores isolados de VCO_2 no exercício apresentam escassa importância prática (WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006).

1.2.1.4 Razão de trocas gasosas (RER)

Determinada pela razão entre VCO_2 e o VO_2 dos gases expirados, recebe também a designação de quociente respiratório (QR) e seu valor deve ser semelhante ao dos tecidos, nas condições de equilíbrio. É dependente, em parte, do substrato energético predominantemente usado pelo metabolismo celular e, indiretamente, das diferenças químicas inerentes à composição da dieta, em termos qualitativos e quantitativos (carboidratos, gorduras e proteínas). Também sofre influência do balanço neuro-hormonal vigente em esforço; isso porque são necessárias quantidades diferentes de oxigênio para oxidação completa dos átomos de carbono e hidrogênio, conforme o tipo de substrato energético utilizado no músculo (MILANI et al, 2006; ALBOUAINI et al, 2007; McARDLE et al, 2008; BURNSIDE and SNOWDEN, 2014).

Por outro lado, os níveis do RER estão diretamente relacionados ao acúmulo de lactato muscular e, por isso, essa medida tem sido utilizada como uma forma objetiva de se quantificar a intensidade do esforço. Assim, valores menores que 1,0 geralmente indicam esforço de pequena à média intensidade e

valores próximos ou acima de 1,1 indicam esforço muito intenso ou mesmo máximo (MILANI et al, 2006; ALBOUAINI et al, 2008; BURNSIDE and SNOWDEN, 2014).

1.2.1.5 Limiar de Anaerobiose (LA)

O limiar de anaerobiose (LA) representa o nível de exercício acima do qual a produção de energia aeróbia é suplementada por mecanismos anaeróbicos. Também conhecido como limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) ou 1º LAV, é definido como o maior valor de VO_2 ou de potência alcançada, sem o aumento sustentado na concentração do lactato sanguíneo e da razão lactato/piruvato nos músculos e no sangue arterial. Ocorre tipicamente entre 47% e 64% do VO_2 máximo em indivíduos saudáveis sedentários e, geralmente, em níveis percentuais superiores nos indivíduos que realizam treinamento aeróbico de média a longa duração ou em atletas médio-fundistas e fundistas (JEUKENDRUP et al., 2004; WASSERMAN et al., 2004; MILANI et al., 2006).

Os principais métodos de identificação do LA durante um TCP incremental tratam da modificação do comportamento de diferentes variáveis ventilatórias em esforço, a saber: 1- perda da linearidade da Ve e, principalmente da VCO_2, em relação ao tempo, enquanto o VO_2 continua a se elevar de modo aproximadamente linear, com referência à potência aplicada; 2- início da elevação do equivalente ventilatório do O_2 (Ve/VO_2) em relação ao tempo; 3- início da elevação da pressão parcial de O_2 ao final da expiração (PET O_2); 4- mudança da inclinação da VCO_2/VO_2 (*V SLOPE*) (WASSERMAN et al., 1964; BEAVER et al., 1986; WASSERMAN et al., 2004; POWERS et al., 2006).

A identificação do LA é muito útil na prescrição do exercício em programas de treinamento físico aeróbico (TFA). Quando o TFA é prescrito em níveis abaixo do LAV, as fibras de contração recrutadas são do tipo lenta (tipo I), com alta capacidade oxidativa, e os níveis de lactato sanguíneo permanecem baixos e praticamente constantes, o que permite que o exercício possa ser sustentado por longos períodos, limitado apenas pelo substrato energético disponível e eventuais

sobrecargas musculoesqueléticas. Em contrapartida, quando prescrito acima do LA, também são recrutadas fibras de contração rápida (tipo II), com baixa capacidade oxidativa, o que aumenta os níveis de lactato sanguíneo, e com o aumento da potência atingida contribui para a redução da duração do exercício executado, devido o aparecimento da fadiga muscular (MILANI et al., 2004; WASSERMAN et al., 2004).

Pesquisas recentes têm ainda apontado o papel do LAV na determinação prognóstica, especialmente de doenças cardíacas. Um VO_2 no LAV abaixo de 11 ml/kg/min e/ou isquemia presente no eletrocardiograma de esforço tem sido usada para identificar alto risco de morte peri-operatória em pacientes idosos submetidos à cirurgias de grande porte. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, o VO_2 no LAV abaixo de 11 ml/kg/min tem se mostrado um forte prognosticador de mortalidade em seis meses, especialmente quando associado a outros parâmetros, como o Ve/VCO_2 slope (OLDER et al., 1999; GITT et al., 2002; MILANI et al., 2006; BURNSIDE and SNOWDEN, 2014).

1.2.1.6 Pulso de oxigênio

A resposta do VS no exercício é considerada um dos mais importantes índices de função cardíaca, entretanto a medida direta durante o exercício requer cateterização intravascular e, portanto, é raramente usada na prática clínica. Desta forma, métodos de estimar o VS no exercício têm sido propostos, sendo o pulso de O_2 uma variável obtida a partir do TCP pelo cálculo da razão entre VO_2 e FC (KOIKE et al., 1989; WASSERMAN et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2011).

O pulso de O_2 tem demonstrado ser um forte preditor de mortalidade em pacientes com doenças cardiovasculares e um poderoso aliado no diagnóstico de doenças cardíacas que cursem com alteração da função de bomba do ventrículo esquerdo durante o exercício. Entretanto, essa aplicação diagnóstica do TCP continua sendo pouco utilizada. (BELARDINELLI et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2011; DE SANTI et al.; 2013; BURNSIDE and SNOWDEN, 2014).

1.2.1.7 Ve/VCO_2 *slope*

Por se tratar de uma medida de eficiência ventilatória, a relação entre ventilação e produção de CO_2 (Ve/VCO_2 *slope*) tem sido bastante estudada atualmente, e se mostra de grande utilidade na avaliação da capacidade funcional por ser obtida em intensidade submáxima de esforço, o que elimina a dependência da motivação e/ou da necessidade de se alcançar o esforço pico ou máximo por parte do indivíduo estudado (VEIRE et al., 2006; ARENA et al., 2007; SARULLO et al., 2010).

Numerosos estudos unicêntricos e multicêntricos têm relatado ser o Ve/VCO_2 slope um marcador prognóstico independente de mortalidade e hospitalizações, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca, no qual a eficiência ventilatória pode estar comprometida e a capacidade funcional reduzida (VEIRE et al., 2006; ARENA et al., 2007; SARULLO et al., 2010; CAHALIN et al., 2013).

1.2.1.8 Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES)

Com o objetivo de desenvolver uma medida de reserva cardiopulmonar submáxima que não fosse dependente do esforço do indivíduo, Baba et. al. (1996) propuseram o oxygen uptake efficiency slope (OUES), derivado da relação logarítmica entre o VO_2 e a Ve ($\log_{10}$ Ve) durante o teste de esforço incremental. Esta nova medida representa o quão efetivamente o oxigênio é captado pelos pulmões e utilizado na periferia. Pode ser calculada a partir de um conjunto de dados de análise de gases em esforço submáximo, independendo da variabilidade inter e intra-observador (BABA et al., 1996; LAETHEM et al., 2005).

Inicialmente, a medida do OUES foi proposta para pacientes pediátricos com cardiopatia e em adultos saudáveis, sendo atualmente testada em pacientes cardiopatas crônicos, como na insuficiência cardíaca e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (BABA et al., 1996; HOLLENBERG and TAGER,

2000; LAETHEM et al., 2005; BARRON et al., 2015; BARRON et al., 2016) . Porém, relatos da avaliação do OUES em valvopatias inexistem na literatura.

1.3 Teste de Caminhada de seis minutos

A avaliação da capacidade de esforço submáxima tem sido amplamente incorporada no arsenal das novas ferramentas, especialmente no manejo das doenças cardíacas e pulmonares. O teste de caminhada de seis minutos (TC6'), pela sua ampla disponibilidade, segurança e facilidade de execução, está sendo utilizado, cada vez mais, como uma alternativa ao TCP, na avaliação da capacidade funcional. Ele é considerado um teste de esforço submáximo que mimetiza as atividades de vida diária, traduzindo, portanto, as manifestações da doença diante de limitações rotineiramente vivenciadas pelos doentes e que, por muitas vezes, geram um ciclo de inatividade e descondicionamento (BAJRAKTARI et al., 2011; CARVALHO et al., 2011; FORMAN et al., 2012; GREEN et al., 2013; ANDRIANOPOULOS et al., 2015).

Apesar de relativamente simples, a distância percorrida durante o TC6' é considerada, atualmente, preditora independente de mortalidade e reinternações em pacientes com insuficiência cardíaca. Adicionalmente, o aumento da distância percorrida em seis minutos tem-se mostrado um índice sensível para avaliar a resposta a intervenções terapêuticas em pacientes portadores da insuficiência cardíaca (BITTNE et al., 1993; CAHALIN et al., 1996).

Geralmente bem tolerado pelos pacientes, possui a vantagem de ser bem simples e passível de realização em ambientes ambulatoriais onde uma avaliação armada não poderia ser aplicada.

1.4 Insuficiência Aórtica

A insuficiência aórtica (IAo) crônica é uma lesão regurgitante, caracterizada pelo fluxo retrógrado de sangue durante a diástole, levando a uma dilatação

gradual do ventrículo esquerdo. Desenvolve-se, geralmente, de maneira lenta e insidiosa, sendo usualmente bem tolerada e com uma morbidade muito baixa durante uma longa fase assintomática (BONOW et al., 1983; BONOW et al., 1991; TARASOUTCHI et al., 2003; KUSUNOSE et al., 2014).

Dentre as principais causas podem-se incluir: dilatação idiopática da aorta, síndrome de Marfan, calcificação degenerativa, endocardite infecciosa, hipertensão arterial sistêmica e anormalidades congênitas como a valva aórtica bicúspide (TARASOUTCHI et al., 2003; BONOW et al., 2005; PARKER e THOMPSON, 2011).

Pacientes com lesão discreta ou moderada têm excelente prognóstico, com taxas de sobrevida em dez anos de 85 a 95%. Em pacientes com IAo crônica grave, principalmente de etiologia reumática, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal e assintomáticos, cerca de 50% permanecem assintomáticos com função ventricular normal ao final de 10 anos. Entretanto, dentre os pacientes assintomáticos que desenvolvem disfunção ventricular, a taxa de progressão para sintomas pode chegar a 25% ao ano (BONOW et al., 1991; TARASOUTCHI et al., 2003).

A natureza insidiosa da IAo permite que muitos indivíduos permaneçam assintomáticos até que a função sistólica decline significantemente, embora alguns pacientes possam desenvolver precocemente sintomas como dispneia, angina, arritmias ventriculares e síndrome de baixo débito. Apesar de ainda ser tema controverso, as recomendações das atuais diretrizes determinam que a presença de sintomas e o grau de disfunção ventricular esquerda (FEVE ≤ 50%, dimensão diastólica do VE ≥ 75 mm e dimensão sistólica do VE ≥ 55 mm) sinalizam o momento em que a evolução natural da doença precisa ser interrompida. Caso contrário, 30% evoluem a óbito em um ano; 65% no segundo ano e 87% até o sétimo (BONOW et al., 2005; PARKER e THOMPSON, 2011; KUSUNOSE et al., 2014; NISHIMURA, 2014).

Do ponto de vista fisiopatológico, a IAo determina sobrecarga volumétrica e pressórica no ventrículo esquerdo (VE). O volume regurgitante acarreta a

dilatação progressiva da cavidade ventricular de modo a acomodá-lo. Paralelamente, visando à manutenção de um débito cardíaco efetivo, há aumento da força contrátil com base na Lei de Frank-Starling. Este aumento na contratilidade é reforçado pelo progressivo aumento da massa ventricular, levando a uma hipertrofia excêntrica. Em longo prazo, a dilatação ventricular permite sustentar uma adequada perfusão tecidual periférica ao compensar e manter o volume efetivamente ejetado. Quando o limite de compensação é atingido, há redução do volume sistólico e, provavelmente, sintomas irão surgir (PARKER e THOMPSON, 2011; IIDA et al., 2012).

A presença de marcadores objetivos, como os parâmetros ecocardiográficos, possibilita a caracterização precisa do momento atualmente considerado ideal para realizar a intervenção corretiva (KUSUNOSE et al., 2014; NISHIMURA, 2014). Contudo, não é infrequente que pacientes com tais parâmetros estejam completamente assintomáticos, ou em casos onde sintomas estão presentes, tais índices, reconhecidamente relacionados com o prognóstico, não estejam presentes, levando a subestimar ou superestimar a severidade da regurgitação aórtica. Além disso, uma vez presentes a dilatação do VE e a redução da FEVE, essas lesões serão irreversíveis, podendo não haver melhora após a correção cirúrgica (BONOW, 2011; KUSUNOSE et al., 2014).

A maioria dos estudos em IAo avaliam a função sistólica ventricular no repouso. Entretanto, em virtude da doença estar associada à redução da reserva da pré carga do ventrículo, a capacidade funcional poderá estar marcadamente reduzida em pacientes cujo desempenho ventricular no repouso é preservado. Além disso, como os sintomas se desenvolvem lenta e progressivamente nas condições de cronicidade, muitos pacientes não se conscientizam das sutis mudanças na tolerância ao esforço (PICANO et al., 2009; PARKER e THOMPSON, 2011; NISHIMURA, 2014).

A utilização do exercício físico como forma de exploração das repercussões funcionais, caracterização da gravidade da IAo e determinação da classe funcional objetivamente tem sido recomendada pelas diretrizes mais recentes como forma de aprimorar a indicação cirúrgica (BONOW, 2005;

NISHIMURA, 2014). Bonow et al. (1980) identificaram que a duração do esforço físico era melhor indicador de resultado cirúrgico que a FEVE. Misra et al. (1987) identificaram que alterações no eletrocardiograma (ECG) de esforço podem ser indicativos de maior gravidade. Importante ressaltar que, nas valvopatias, o teste de esforço com estresse físico é preferível ao estresse farmacológico, uma vez que é possível avaliar a presença dos sintomas e resposta da pressão arterial sistêmica (PICANO et al., 2009).

Atualmente, a função cardíaca pode ser avaliada através da medida de trocas gasosas durante o teste de esforço máximo, uma vez que o consumo de oxigênio (VO_2) durante o exercício depende do débito cardíaco máximo, ou seja, da reserva funcional do VE. Por exemplo, em pacientes com disfunção do VE ou insuficiência cardíaca, o VO_2 máximo pode comprometer a tolerância ao exercício, prognóstico e refletir em presença de sintomas (SCRIVEN, 1990; MANCINI, 1991; BARD, 2006). Desse modo, a identificação de parâmetros funcionais capazes de identificar o estágio clínico-funcional na IAo é bastante atraente.

2 OBJETIVOS

1. Avaliar a capacidade funcional dos indivíduos portadores de insuficiência aórtica crônica através do teste de esforço cardiopulmonar e do teste de caminhada de seis minutos, subdivididos de acordo com a gravidade da regurgitação da válvula.

2. Comparar o desempenho desses portadores de insuficiência aórtica crônica no teste de esforço cardiopulmonar a um grupo de voluntários aparentemente saudáveis.

3. Testar a reprodutibilidade do teste de caminhada de seis minutos nessa amostra de portadores de insuficiência aórtica crônica.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado na Divisão de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP – USP).

3.1 Seleção dos voluntários estudados

Para inclusão no estudo, foram selecionados pacientes portadores de Insuficiência Aórtica Crônica pura, independente da sua etiologia, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 75 anos.

Para a busca de indivíduos com perfil adequado ao estudo foram revisados prontuários de pacientes acompanhados no ambulatório de valvopatias do Hospital das Clínicas da FMRP – USP. Para o recrutamento foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- Doença arterial coronariana
- Outra valvopatia concomitante
- Doença de Parkinson
- Aneurisma de aorta com indicação cirúrgica
- Miocardiopatia dilatada
- Tromboembolismo pulmonar
- Osteoporose
- Doença osteomioarticular causando impedimento à realização de esforço físico dinâmico (osteoartrose)
- Co-morbidade que contra-indique esforço máximo

- Fibrilação atrial
- Doença renal crônica em diálise
- Miocardiopatia hipertrófica
- Síndrome velocardiofacial
- Tabagismo atual
- Obesidade mórbida

Os voluntários foram esclarecidos e orientados a respeito do protocolo a ser utilizado. Após concordarem em participar do estudo, todos os voluntários assinaram termo de consentimento pós-informação (APENDICE A). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Plataforma Brasil, Parecer nº 774.090 em 13/08/2014 (ANEXO A).

3.2 Ressonância Magnética Cardíaca

Inicialmente, os pacientes foram submetidos ao exame de ressonância magnética cardíaca (RMC). A avaliação pela RMC foi realizada em aparelho Phillips Achieva 1,5T com bobinas cardíacas de oito canais. Os pacientes foram estudados em decúbito dorsal com monitoração eletrocardiográfica contínua para sincronização de imagens. As sequências foram obtidas com o paciente em apnéia expiratória.

Após as sequências localizadoras serem realizadas, um conjunto de imagens com a sequência cine SSFP foi obtida através de todo o tórax para acesso da anatomia. Posteriormente, foram obtidas imagens dinâmicas pela cine SSFP nos planos de 2, 3 e 4 câmaras padrão e eixo curto, sendo esta sequência utilizada para cálculo de volumes cardíacos, massa ventricular esquerda e fração de ejeção. Os volumes diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) e sistólico final do VE (VSFVE) foram medidos pelo tracejamento manual das bordas do VE nas imagens de eixo curto cobrindo todo o VE, da base ao ápice. O volume de

ejeção do VE foi calculado pela diferença entre o VDFVE e o VSFVE e a fração de ejeção do VE resultava da divisão do volume de ejeção pelo VDFVE. A cine SSFP usou os seguintes parâmetros: TR/TE= 2,7/1,4; matriz= 240x240; *flip angle*= 60; fases por ciclo= 30; espessura do corte= 8mm e espaçamento= 2mm.

Imagens da aorta ascendente foram obtidas a partir das imagens axiais nas seguintes projeções, para permitir visualizar e facilitar o planejamento dos fluxos na aorta: aorta ascendente, coronal oblíqua através da valva aórtica, trato da via de saída do VE, folhetos valvares aórticos. Na projeção do trato da via de saída do VE, o corte de imagem perpendicular à direção do fluxo aórtico na raiz da aorta foi posicionado a 0,5 cm acima da valva aórtica. Neste local a curva do fluxo aórtico anterógrado e retrógrado foi obtida utilizando-se a sequência de contraste de fase. Após a aquisição da sequência de contraste de fase, era delimitada a área de interesse, no caso a área transversa da aorta pelo tracejamento de sua borda interna, em todas as imagens adquiridas, para construção das curvas dos fluxos anterógrado e retrógrado aórticos. O volume regurgitante aórtico era resultado da área sob a curva do fluxo retrógrado aórtico durante a diástole ventricular. O volume sistólico total do VE era medido como a área sob a curva do fluxo anterógrado durante a sístole ventricular. A fração regurgitante era obtida pela relação do volume regurgitante com o volume sistólico total do VE. Os parâmetros da imagem pela sequência contraste de fase foram: TR/TE= 5,1/3,1; matriz= 192:192; fases por ciclo= 20, *flip angle*= 12.

Foram analisadas as seguintes variáveis:

Gerais:

1. Diâmetro diastólico final do VE
2. Diâmetro sistólico final do VE
3. Diâmetro do átrio esquerdo
4. Fração de ejeção do VE pela regra de Simpson
5. Massa ventricular esquerda
6. Volume diastólico final do VE
7. Volume sistólico final do VE

Específicas para regurgitação valvar aórtica:

1. Volume regurgitante aórtico
2. Fração regurgitante aórtica

3.3 Distribuição da amostragem

Os pacientes foram distribuídos em grupos distintos, de acordo com o volume regurgitante obtido em exame de ressonância magnética, a saber:

- IAo leve: < 30 ml
- IAo moderada: 31 a 59 ml
- IAo grave: ≥ 60ml

3.4 Teste de Esforço Cardiopulmonar

Os TCP foram realizados no Laboratório de Fisiologia do Exercício da Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP. Todos os testes foram realizados no período da tarde para uniformizar o efeito da alteração circadiana nas variáveis fisiológicas que foram coletadas. Além disso, o prazo máximo de 2 semanas da realização da RMC e do Doppler-ecocardiograma foi estabelecido para a realização do TCP.

O laboratório era preparado previamente, de modo a permitir que a temperatura ambiente fosse mantida ao redor de 22°C e a umidade relativa estivesse na faixa de 45 a 60%. Neste período também eram realizadas a estabilização e calibração de todos os equipamentos utilizados na aquisição, processamento e armazenamento dos sinais biológicos, colhidos durante os protocolos experimentais.

Todos os voluntários foram orientados a comparecer com um traje adequado para pedalar na bicicleta, realizar uma refeição leve, no mínimo, duas horas antes do início de cada teste. Os mesmos foram orientados a não praticar,

na véspera e no dia do teste, atividades físicas intensas e também não ingerir alimentos ou bebidas estimulantes que pudessem influenciar as variáveis cardiovasculares e respiratórias, como chocolate, café, chá e bebidas alcoólicas.

Após a chegada ao laboratório, o indivíduo era mantido em posição supina, quando então eram realizados os procedimentos necessários para a monitorização eletrocardiográfica do mesmo, como tricotomia da pele na região do tórax, higiene do local com álcool e colocação dos eletrodos descartáveis.

A monitorização eletrocardiográfica foi realizada usando-se 12 derivações (DI, DII, DIII, aVF, aVR, aVL, V1, V2, V3, V4, V5 e V6). O sinal eletrocardiográfico foi obtido por meio de um polígrafo *Hewllet-Packard,* modelo HP7754 com um pré-amplificador bioelétrico universal modelo 8111A. O sinal captado era enviado a três outros sistemas para condicionamento e armazenamento por meio de uma caixa de distribuição de sinais: 1 – microcomputador (Pentium III) com sistema de conversão analógico-digital *(DI-400, Data Q Instruments)*, com *software* Windaq, para aquisição dos sinais de eletrocardiograma e frequência cardíaca instantânea; 2 – microcomputador (Pentium II) com sistema de conversão analógico-digital *(National Instruments)*, com *software* específico (STEF) para aquisição e armazenamento da frequência cardíaca e dos intervalos R-R do sinal eletrocardiográfico (SILVA et al, 1994); 3 – sistema computadorizado de análise ergoespirométrica CPX/D (Medical Graphics, Saint Paul, MN, US*A)*, utilizando-se *software* BreezeEX, para aquisição e armazenamento das variáveis cardiorrespiratórias.

3.4.1 Coleta dos gases em repouso

Após a preparação dos pacientes, devidas orientações, monitorização e colocação da peça bucal, todos os indivíduos foram submetidos à coleta de gases expirados, para aquisição e armazenamento das variáveis cardiorrespiratórias, na posição sentada, por um período de 8 minutos.

3.4.2 Prova de esforço

Todos os voluntários estudados foram submetidos a um protocolo de esforço contínuo do tipo rampa e o incremento de carga foi estabelecido através da equação de Wasserman (GALLO et al., 1995; WASSERMAN et al., 2004):

$$VO_{2\ carga\ livre}\ (ml/min) = 150 + (6 \times peso,\ kg)$$

$$VO_{2\ pico}\ (ml/min) = (altura,\ cm - idade,\ anos) \times 20$$

Incremento de Potência (watts/min) $= VO_{2\ pico} - VO_{2\ carga\ livre} / 100$, apenas acrescentando uma correção do resultado final da fórmula, em watts/minuto, no sentido de arredondar o valor para a decimal mais próxima.

O protocolo contínuo compreendeu a realização de esforço dinâmico em um cicloergômetro de frenagem eletromagnética (CORIVAL 400 – Quinton), na posição sentada (Figura 2). O cicloergômetro era comandado (pré-programado) pelo sistema CPX/D e os voluntários foram orientados a pedalar em velocidade constante, ao redor de 60 rotações por minuto (rpm). Os mesmos permaneciam, inicialmente, 1 minuto em repouso e iniciavam o período de carga livre (ao redor de 3-4 Watts) por 4 minutos. A seguir, o exercício progressivo em rampa era imposto até a intensidade final, limitada pela exaustão física, quando então os voluntários passavam a pedalar numa menor potência por mais 4 minutos (recuperação) (Figura 3).

O esforço era iniciado após comando verbal e os voluntários foram encorajados durante todo o teste a alcançarem o esforço máximo com frases de incentivo. O teste era conduzido até a exaustão cardiorrespiratória e/ou presença de critérios de interrupção, a saber: (1) arritmias complexas; (2) depressão segmento ST ≥ 3 mm; (3) queda anormal da pressão arterial sistólica – queda ≥ 20 mmHg do valor de repouso; (4) aumento anormal da pressão arterial sistólica > 230 mmHg; (5) dor precordial, tontura ou palidez cutânea (GOFORTH et al., 1984).

Imediatamente após o término do teste, todos os voluntários foram solicitados a atribuírem um valor ao grau de percepção da intensidade do esforço

realizado, no ponto de exaustão física, utilizando-se a Escala de Percepção da Intensidade de Esforço de Borg (CR-10) (BORG, 1999).

Figura 2. Ilustração do procedimento experimental de um teste de esforço físico contínuo no Laboratório de Fisiologia do Exercício, Divisão de Cardiologia HCFMRP-USP.

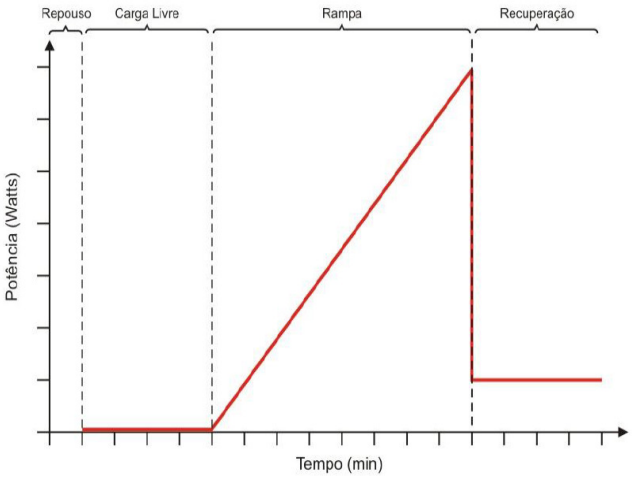

Figura 3. Representação esquemática do protocolo contínuo, mostrando um teste de esforço físico do tipo rampa, composto por período de repouso (1 minuto), carga livre, incremento progressivo (rampa) e fase de recuperação.

O sistema computadorizado de análise ergoespirométrica CPX/D MedGraphics foi utilizado durante o esforço dinâmico. Esse sistema utilizou o *software BreezeEx* para captação (conversor analógico-digital), armazenamento, processamento e impressão, na forma de tabelas e gráficos, das variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas em exercício. O volume corrente foi obtido usando-se um pneumotacógrafo de Pitot conectado ao sistema CPX/D e acoplado a uma peça bucal, com coletor de saliva. Usava-se um clipe para a oclusão nasal. Foi adaptado um suporte especial de plástico e látex, para aliviar o peso da peça bucal e diminuir a força necessária à preensão desta.

O sistema CPX/D fazia a análise de O_2 por meio de um eletrodo de zircônio e de CO_2 por um sensor infravermelho, bem como fornecia, em tempo real, os valores de potência (tipo rampa) aplicada (Watts), da velocidade de pedalagem (rpm), além dos valores de respiração à respiração, do consumo de O_2 (VO_2), da produção de CO_2 (VCO_2), da ventilação pulmonar (Ve) e da FC. Também foram calculados e armazenados, para posterior análise e emissão de tabelas e gráficos, os equivalentes ventilatórios do O_2 (Ve/VO_2) e do CO_2 (Ve/VCO_2), as pressões parciais ao final da expiração do O_2 (PET O_2) e do CO_2 (PET CO_2), o quociente de trocas respiratórias (VCO_2/VO_2), o volume corrente (VC) e a frequência respiratória (FR) (Figura 4).

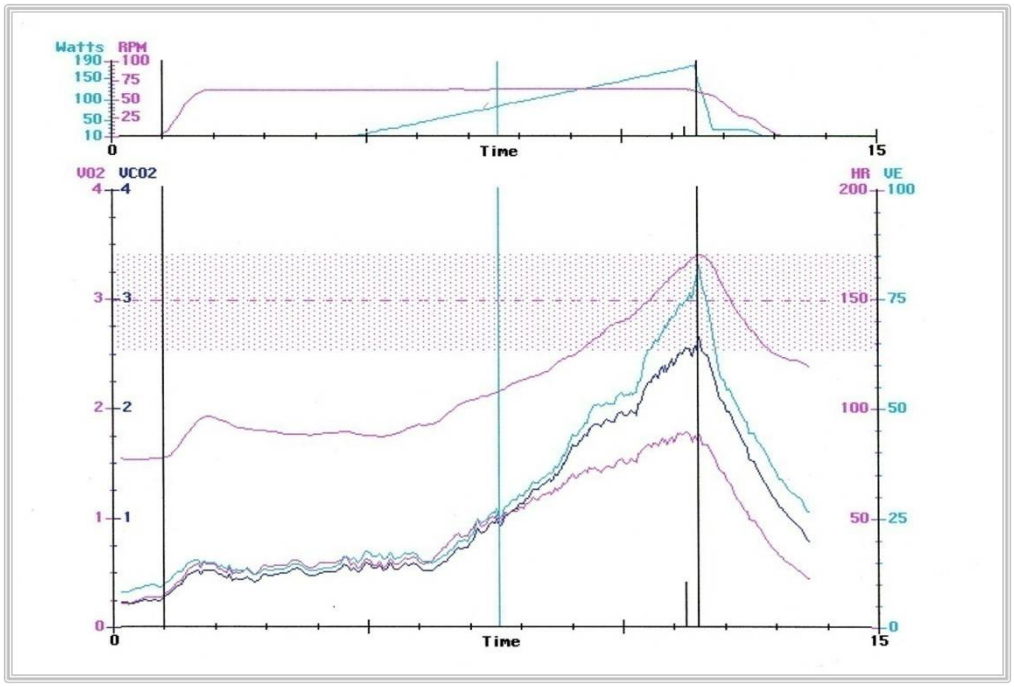

Figura 4. Gráfico apresentado na tela do sistema de análise ergoespirométrica CPX/D durante a execução de um teste de esforço físico. Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio (VO_2) em litros por minuto, ventilação pulmonar (VE) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (time) em minutos.

O sistema CPX/D dispõe de um microcomputador (Celeron), com uma placa analógico-digital configurada para permitir uma amostragem de 250 valores por segundo, por canal *(Service Manual MedGraphics)*; ele possibilita a emissão gráfica em vários formatos, exibindo as variáveis respiratórias em função do tempo ou em função do VO_2.

3.4.3 Cálculo das variáveis analisadas no teste cardiopulmonar

As medidas de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram obtidas ao final dos 8 minutos de repouso e a cada 2 minutos no período de esforço, até o final do TCP. A pressão de pulso (PP) foi realizada através do cálculo: PP = PAS – PAD.

Para análise do período de repouso, das medidas coletadas em oito minutos, foram excluídos o primeiro e o último minuto, e selecionado o período de maior estabilidade da variável VO_2 repouso e o período correspondente para FC repouso e RER repouso. A média desses pontos representou as medidas de repouso.

O primeiro limiar de anaerobiose ventilatório (LA) foi determinado a partir da análise visual dos gráficos plotados pelo sistema ergoespirométrico durante a prova de esforço, por três examinadores experientes. Os critérios seguidos foram: 1- perda da linearidade da Ve e, principalmente da VCO_2, em relação ao tempo, enquanto o VO_2 continua a se elevar de modo aproximadamente linear, com referência à potência aplicada; 2- início da elevação do equivalente ventilatório do O_2 (Ve/VO_2), em relação ao tempo; 3- início da elevação da pressão parcial de O_2 ao final da expiração (PET O_2); 4- mudança da inclinação da VCO_2/VO_2 (*V SLOPE*). A partir do ponto determinado como LA, foram selecionados cinco

pontos acima e cinco pontos abaixo, na planilha, e a média desses pontos representou as medidas VO_2 no LA, Potência no LA, RER no LA, FC no LA.

Para análise do esforço pico, foram selecionados os últimos 10 valores e calculada a média das variáveis plotadas nas planilhas, a saber: VO_2 pico, potência pico, RER pico, FC pico, Ve pico. A reserva da FC foi obtida pelo cálculo: FC pico – FC repouso. Redução na capacidade funcional foi definida como VO_2 pico < 84% do predito (*AMERICAN THORACIC SOCIETY*, 2003).

O Ve/VCO_2 *slope* foi obtido pela análise de regressão linear da relação entre Ve e VCO_2 a partir do início da rampa de potência, até o ponto de compensação respiratória (GITT et al., 2002).

Utilizando os índices descritores da insuficiência cardíaca já documentados na literatura, característica prognóstica relevante que determinasse capacidade funcional reduzida foi atribuída aos valores de VO_2 pico < 14 ml/kg/min (MANCINI et al, 1991), VO_2 no LA < 11 ml/kg/min (GITT et al., 2002) e Ve/VCO_2 *slope* > 34 (GUAZZI et al., 2005; GITT et al., 2002).

A relação entre VO_2 e Ve é expressa pelo oxygen uptake efficiency slope (OUES). Este índice é descrito pela curva logarítmica usando a equação: $VO_2 = a \times \log Ve + b$, em que a constante *a* representa a taxa de aumento do VO_2 em resposta ao incremento da Ve. O OUES foi calculado de toda a duração do teste (BABA et al., 1996).

O pulso de O_2 foi obtido pelo cálculo: pulso $O_2 = VO_2/FC$ (MESSIKA-ZEITOUN et al., 2006). A análise do comportamento da curva de pulso de O_2 foi realizada pelos mesmos três avaliadores que determinaram o LA e foram classificados os comportamentos das curvas, ao pico do esforço, em: curva ascendente; curva em platô e curva descendente.

3.5 Teste de Caminhada de seis minutos

Após aproximadamente uma semana do TCP, os pacientes foram submetidos ao TC6'.

Os TC6' foram aplicados pelo mesmo examinador em um corredor plano de 30 metros, com marcações a cada 5 metros, para exata determinação da distância percorrida (ATS, 2002; CARVALHO et al, 2011).

Os pacientes foram monitorizados pelo cardiofrequencímetro Polar® RS800sd, com registro instantâneo e armazenamento dos valores de FC (Figura 5); os valores da pressão arterial foram obtidos pelo método auscultatório (esfigmomanômetro aneróide) antes do teste, imediatamente após o término, no segundo e quarto minutos de recuperação, e o índice de percepção da intensidade de esforço de Borg (CR10) foi obtido no início e no final do teste. A FC pico foi obtida na análise posterior dos dados armazenados pelo *software* POLAR® *Precision Performance SW*.

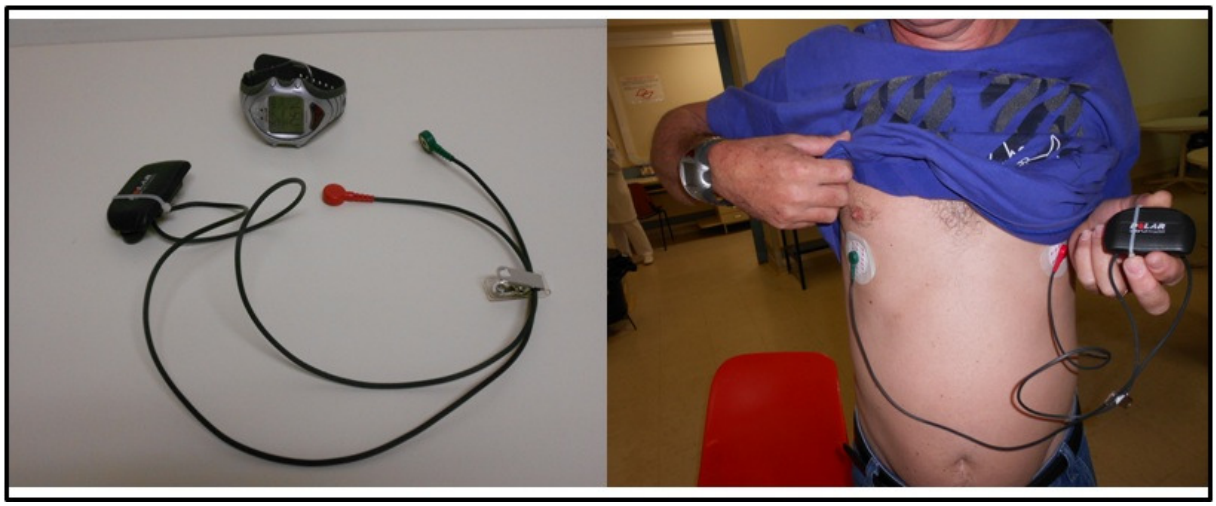

Figura 5. Cardiofrequencímetro utilizado para monitorização da frequência cardíaca no teste de caminhada de seis minutos.

Os pacientes foram orientados a caminhar a maior distância possível durante os 6 minutos do teste; se necessário eles poderiam parar para descansar e em seguida retomar ao teste. Os examinadores utilizaram frases de incentivo para que os pacientes mantivessem o mesmo ritmo de caminhada até o final do

teste, e ao final de 6 minutos foi medida a distância percorrida (DP). Após um intervalo mínimo de 30 minutos e máximo de 45 minutos, os pacientes repetiram o teste de caminhada, seguindo o mesmo método (Figura 6).

A FC foi analisada *offline* pelo *software* da POLAR®. As medidas de FC basal, PAS basal e PAD basal foram obtidas imediatamente antes do TC6'. Imediatamente o final do TC6', foram coletadas as medidas de FC pico, PAS e PAD pico e taxação de esforço percebido (BORG). Após 4 minutos de repouso, as variáveis FC recuperação, PAS e PAD recuperação foram coletadas.

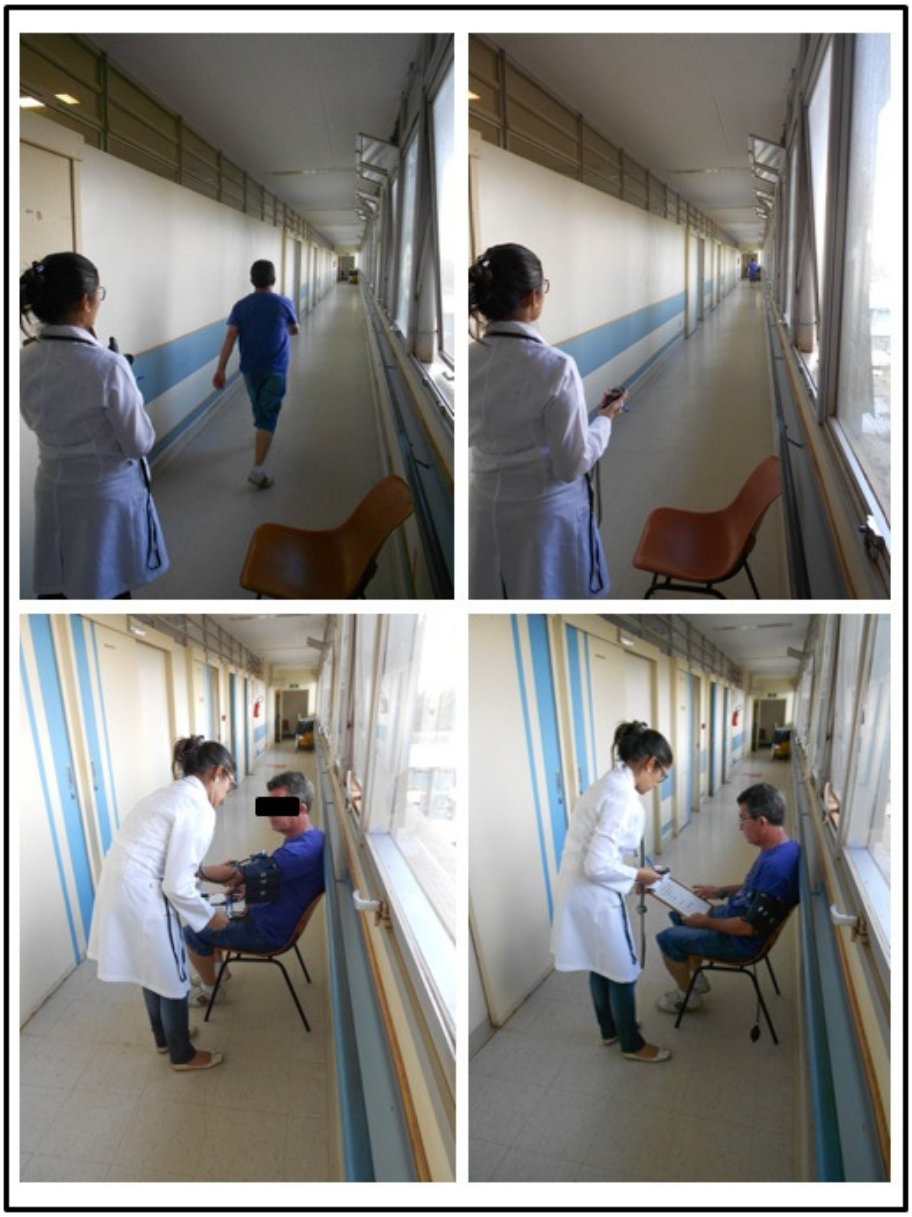

Figura 6. Aplicação do teste de caminhada de seis minutos.

3.6 Grupo Controle

Para efeito de comparação, outro grupo composto de 12 de voluntários saudáveis foi incluído e denominado grupo controle (GC).

Este grupo foi selecionado a partir de banco de dados do laboratório de fisiologia do exercício da Divisão de Cardiologia do HCFMRP – USP, sendo estes voluntários participantes de um projeto de pesquisa que antecedeu o presente projeto, ocasião em que foram submetidos ao mesmo protocolo de TCP.

Para inclusão no estudo, todos foram submetidos a uma avaliação clínica realizada por um médico cardiologista e ainda um eletrocardiograma convencional de repouso, a fim de descartar qualquer doença cardíaca assintomática, bem como história pregressa de doença cardíaca ou pulmonar; ou alguma limitação ortopédica. Não foram incluídos indivíduos tabagistas e/ou etilistas; em uso de medicações, como anti-hipertensivos ou beta bloqueadores, ou qualquer outra medicação que alterasse a resposta do organismo frente ao esforço físico.

Os voluntários foram esclarecidos e orientados a respeito do protocolo a ser utilizado. Após concordarem em participar do estudo, todos os voluntários assinaram termo de consentimento pós-informação. Tal estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP – USP, Processo HCRP n° 1593/2009 (ANEXO B).

3.7 Análise Estatística

As variáveis quantitativas estão apresentadas em média ± desvio padrão.

Para comparação das médias de duas amostras pareadas foi realizado o teste não paramétrico da Soma de Postos de Wilcoxon (análise intragrupo). Para a comparação das médias de duas amostras não pareadas foi utilizado o teste de ANOVA com pós teste de Tukey (análise intergrupo). Esta análise foi realizada por meio do software *GraphPad InStat*, versão 3.05 e *Graph Pad Prism,* versão 3.0.

Para a análise de correlação foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Esta análise foi realizada por meio do software *GraphPad InStat*, versão 3.05. A medida da correlação foi baseada em:

- Coeficiente de correlação, positivo ou negativo, > 0,9 = muito forte
- Coeficiente de correlação, positivo ou negativo, 0,7 a 0,9 = forte
- Coeficiente de correlação, positivo ou negativo, 0,5 a 0,7 = moderada
- Coeficiente de correlação, positivo ou negativo, 0,3 a 0,5 = fraca
- Coeficiente de correlação, positivo ou negativo, 0 a 0,3 = desprezível

O nível de significância foi estabelecido em 5%.

4 RESULTADOS

Foram revisados 1644 prontuários de pacientes acompanhados no ambulatório de valvopatias do Hospital das Clínicas da FMRP – USP. Destes, 241 eram portadores de Insuficiência aórtica; 199 pacientes foram excluídos por apresentarem algum critério de exclusão e 17 pacientes recusaram participar do estudo ou não foram localizados nos endereços de correspondência (Figura 7).

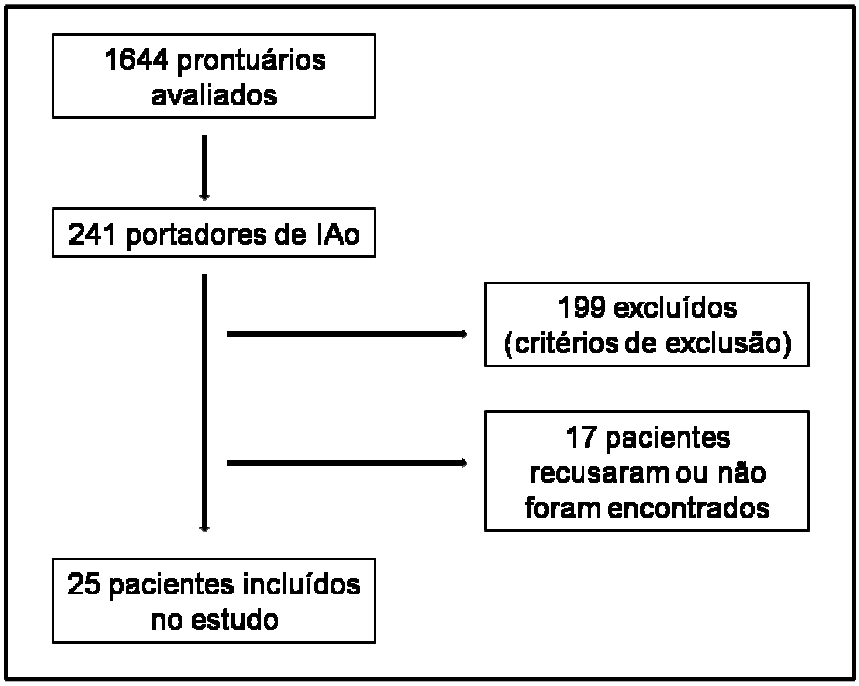

Figura 7. Recrutamento dos voluntários portadores de Insuficiência aórtica.

4.1 Características gerais das amostras

Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão.

Para a realização do estudo foram recrutados 25 indivíduos portadores de IAo crônica pura, sendo 6 portadores de IAo leve (idade média 54 ± 18 anos); 9 portadores de IAo moderada (idade média 51 ± 14 anos) e 10 portadores de IAo grave (idade média 45 ± 18 anos). As características antropométricas da amostra do estudo estão apresentadas na tabela 1.

Nesse estudo, todos os voluntários eram portadores de Insuficiência aórtica crônica, independente da gravidade da regurgitação da valva aórtica, e apresentavam-se assintomáticos, em classe funcional I (NYHA) (Tabela 1).

Tabela 1. Características antropométricas e classe funcional dos pacientes portadores de insuficiência aórtica (IAo).

	IAo leve	**IAo moderada**	**IAo grave**
	n= 6	**n= 9**	**n= 10**
Idade (anos)	54 ± 18	51 ± 14	45 ± 18
Massa corporal (Kg)	76,9 ± 5,6	84 ± 13	75 ± 15
IMC (kg/m^2)			
≤ 24,9	1	1	4
25 – 29,9	4	5	5
≥ 30	1	3	1
Altura (m)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1
Gênero masculino (%)	83	100	70
Classe funcional I (NYHA) (%)	100	100	100

IMC= índice de massa corporal; NYHA= New York Heart Association

Caracterizando os grupos pela etiologia da doença, pudemos observar no grupo IAo leve: três pacientes com IAo originada pela doença da aorta, dois pacientes pela doença reumática e um paciente com a IAo originada por um defeito congênito; no grupo IAo moderada: a maioria dos doentes predominando como causa a doença reumática (n=5) e no grupo IAo grave uma distribuição heterogênea, sendo as principais causas da insuficiência aórtica nesse grupo a

doença da aorta (n=3), doença reumática (n=3) e valva aórtica bicúspide (n=2) (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização da etiologia da insuficiência valvar aórtica.

Insuficiência aórtica leve	**n= 6**
Doença da aorta	3
Doença reumática	2
Defeito congênito	1
Insuficiência aórtica moderada	**n= 9**
Doença da aorta	3
Doença reumática	5
Endocardite infecciosa	1
Insuficiência aórtica grave	**n= 10**
Doença da aorta	3
Doença reumática	3
Valva Bicúspide	2
Síndrome de Marfan	1
Displasia Valvar	1

Os pacientes eram seguidos em tratamento clínico no ambulatório da instituição e nenhuma droga foi alterada para a realização do estudo. Ao todo, oito pacientes não usavam nenhuma medicação no momento da avaliação. Dos pacientes que faziam uso de medicações, podemos observar no grupo IAo leve o predomínio do uso de diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina

(ECA) e bloqueadores de canal de cálcio; no grupo IAo moderada a maioria fazia uso de inibidores da ECA e no grupo IAo grave houve o predomínio do uso de diuréticos (Tabela 3).

Tabela 3. Medicações usadas pelos pacientes portadores de insuficiência aórtica.

MEDICAÇÕES	
Insuficiência Aórtica leve	**n= 6**
β-bloqueadores	1
Inibidores da ECA	2
Diuréticos	2
Bloqueadores de canal de cálcio	2
Inibidor receptor de angiotensina	-
AAS	-
Hipoglicemiante oral	1
Benzetacil	-
Outros (estatina, omeprazol, ranitidina, levotiroxina)	-
Insuficiência Aórtica moderada	**n= 9**
β-bloqueadores	1
Inibidores da ECA	5
Diuréticos	3
Bloqueadores de canal de cálcio	1
Inibidor receptor de angiotensina	2
AAS	2
Hipoglicemiante oral	-
Benzetacil	2
Outros (estatina, omeprazol, ranitidina, levotiroxina)	2
Insuficiência Aórtica grave	**n= 10**
β-bloqueadores	1

"continua"

“continuação”

MEDICAÇÕES	
Insuficiência Aórtica grave	**n= 10**
Inibidores da ECA	1
Diuréticos	5
Bloqueadores de canal de cálcio	1
Inibidor receptor de angiotensina	2
AAS	1
Hipoglicemiante oral	-
Benzetacil	1
Outros (estatina, omeprazol, ranitidina, levotiroxina)	2

ECA= enzima conversora de angiotensina; AAS= ácido acetilsalicílico.

Foram ainda incluídos 12 voluntários aparentemente saudáveis para comporem o grupo controle (GC), com idade média de 47 ± 4,5 anos. Este grupo foi selecionado a partir de uma pesquisa prévia realizada pela mesma equipe. Na avaliação clínica para inclusão no estudo, apenas um indivíduo apresentou dislipidemia; 31,2% (n= 5) apresentaram IMC entre 25 e 29,9 Kg/m^2 e 31,2% (n= 5) apresentaram IMC ≥ 30 Kg/m^2 (Tabela 4). Desses, apenas um voluntário fazia uso de estatina e outros dois indivíduos faziam uso de protetor gástrico.

Tabela 4. Características antropométricas e co-morbidades identificadas nos voluntários saudáveis.

Grupo controle	**n= 12**
Idade (anos)	47 ± 4,5
Massa corporal (Kg)	82 ± 15,9
IMC (kg/m^2)	

“continua”

“continuação”

Grupo controle	**n= 12**
≤ 24,9	2
25 – 29,9	5
≥ 30	5
Altura (m)	1,7 ± 0,1
Masculino (%)	100
Co-morbidades identificadas	
Hipertensão Arterial (%)	-
Dislipidemia (%)	1
Diabetes Melito (%)	-
Tabagismo (%)	-

Comparando as médias de idade entre os grupos GC, IAo leve, IAo moderada e IAo grave não observamos diferença estatisticamente significante ($p > 0,05$) (Figura 8).

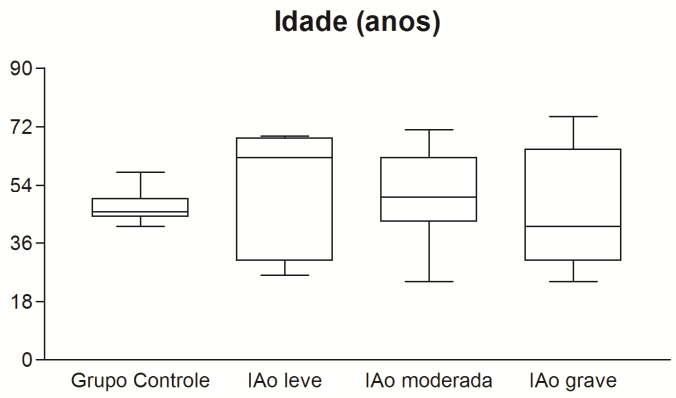

Figura 8. Comparação entre as idades médias dos grupos GC, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Através da RMC pudemos identificar que os indivíduos do grupo IAo leve apresentavam dimensões de câmaras cardíacas e função ventricular esquerda dentro da normalidade. Os pacientes do grupo IAo moderada apresentaram tanto o VSF VE quanto o VDF VE acima dos limites da normalidade (88,4 ± 38,3 e 210,9 ± 68,7 ml, respectivamente). O grupo IAo grave apresentou, além do VSF VE e do VDF VE aumentados (107,9 ± 37,7 e 259,7 ± 66,3 ml, respectivamente), também o débito cardíaco aumentado (9,6 ± 2 L/min) (Tabela 5).

Tabela 5. Medidas obtidas através da Ressonância Magnética Cardíaca.

	IAo leve	**IAo moderada**	**IAo grave**
Ressonância Magnética Cardíaca			
VSF VE (ml)	53,5 ± 17,9*	88,4 ± 38,3	107,9 ± 37,7*
VDF VE (ml)	154,1 ± 45,1*	210,9 ± 68,7	259,7 ± 66,3*
FE (%)	65,3 ± 4,6	58,8 ± 6,3	58,9 ± 6,6
DC (L/min)	6,6 ± 1,6*	8,1 ± 2,1	9,6 ± 2,0*
Massa do VE (g)	130,5 ± 14,5*	187,9 ± 40,5	212,2 ± 48,4*
FC (bpm)	67 ± 4	67 ± 5	64 ± 7
Dimensão do AE (cm)	4 ± 0,5	3,9 ± 0,6	3,8 ± 0,5

Dados apresentados como média ± desvio padrão. VDF VE= volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSF VE= volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FE= fração de ejeção; DC= débito cardíaco; VE= ventrículo esquerdo; FC= frequência cardíaca; AE= átrio esquerdo. * *p<0,05*

4.2 Teste de esforço cardiopulmonar (TCP)

Todos os voluntários portadores de IAo, assim como o GC, interromperam o esforço por exaustão e nenhum paciente relatou angina ou dispneia. Nenhuma

arritmia complexa, alteração do segmento ST ou anormalidade da resposta da pressão arterial foi observada.

Respectivamente nos grupos GC, IAo leve, IAo moderada e IAo grave, a média de duração do esforço foi: 9' 12'' (variando de 7' 25'' a 11' 12''); 6' 54'' (variando de 5' 55'' a 8' 41''); 7' 33'' (variando de 5' 06'' a 11' 52''); 6' 36'' (variando de 3' 15'' a 8' 27''). O incremento de carga, em w/min, foi, em média, de 20 ± 1; 17 ± 5; 19 ± 4 e 18 ± 5 w/min, para GC, IAo leve, IAo moderada e IAo grave, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6. Duração do esforço, em minutos, e incremento de carga, em w/min, nos grupos: controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

	Duração média do esforço (minutos)	**Incremento médio de carga (w/min)**
Grupo Controle	9' 12''	20
IAo leve	6' 54''	17
IAo moderada	7' 33''	19
IAo grave	6' 36''	18

4.2.1 Comparação intergrupos das variáveis obtidas a partir do teste de esforço cardiopulmonar

4.2.1.1 Período de repouso

Na análise do período de repouso, não encontramos diferença estatisticamente significante dos valores de VO_2 em ml/min, entre os grupos estudados. Quando comparamos os valores de VO_2 corrigido pela massa

corporal, observamos um maior valor no grupo IAo grave, comparado ao GC (3,9 ± 0,3 e 3,2 ± 0,5 ml/Kg/min, respectivamente, p< 0,01) (Figura 9, Tabela 7).

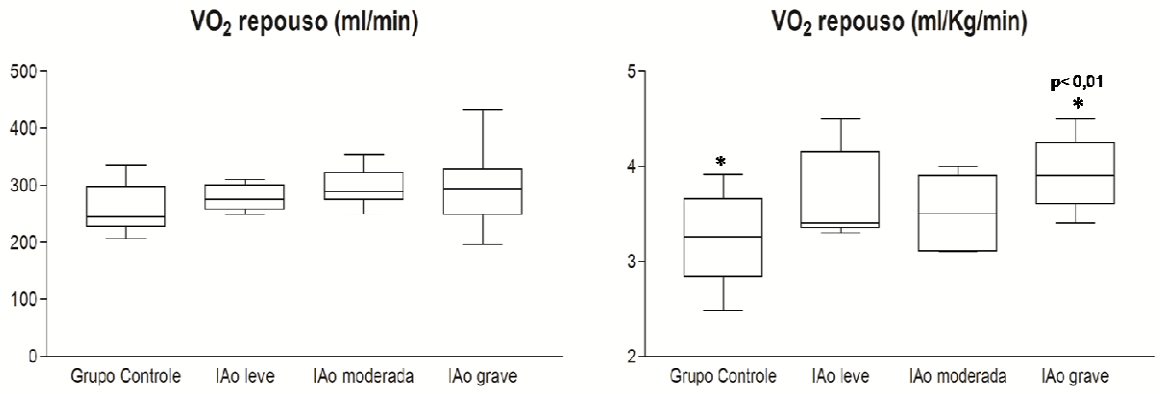

Figura 9. VO_2 no repouso, em ml/min e em ml/Kg/min, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

A FC de repouso não foi diferente entre os grupos avaliados (77 ± 14 bpm para GC; 77 ± 18 bpm para IAo leve; 77 ± 6 bpm para IAo moderada e 80 ± 12 bpm para IAo grave; p>0,05) (Figura 10, Tabela 7).

A PAS de repouso foi menor no GC, quando comparada ao grupo IAo grave (120 ± 13 e 141 ± 15 mmHg, respectivamente, p< 0,05). Entre os demais grupos não houve diferença estatisticamente significante. Também não foi encontrada diferença nos valores de PAD, entre os grupos estudados (Figura 11, Tabela 7).

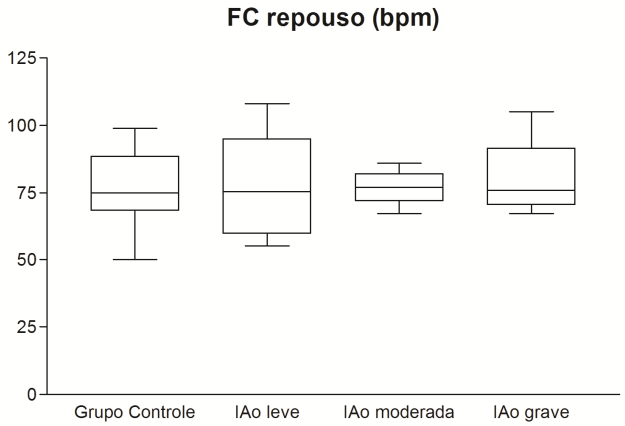

Figura 10. Frequência cardíaca de repouso, em bpm, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

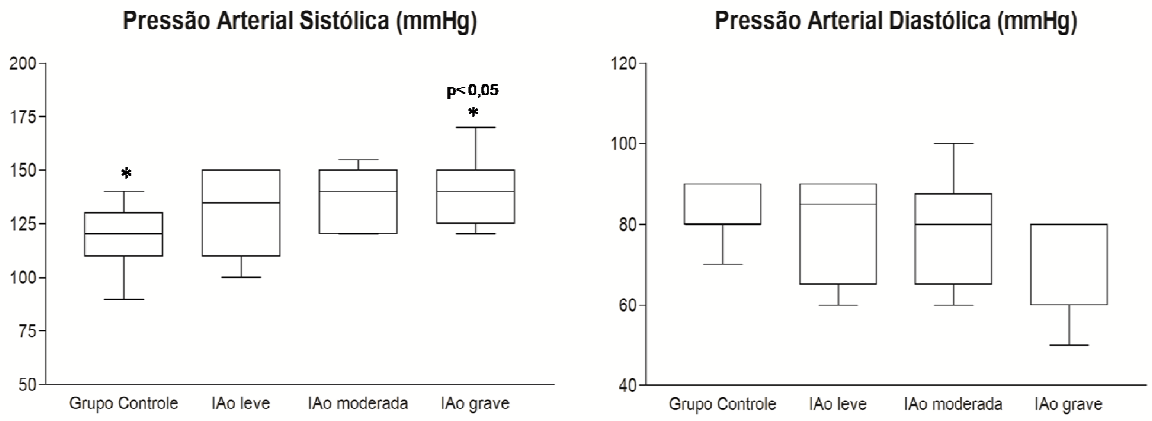

Figura 11. Pressão arterial sistólica e diastólica de repouso, em mmHg, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Em repouso, observamos maior pressão de pulso (PP) no grupo IAo moderada, comparado ao GC (58 ± 12 mmHg e 38 ± 12 mmHg, respectivamente, p<0,01). Assim como foi maior a PP no grupo IAo grave quando comparado ao GC (69 ± 14 mmHg e 38 ± 12 mmHg, respectivamente, p<0,001) (Figura 12, Tabela 7).

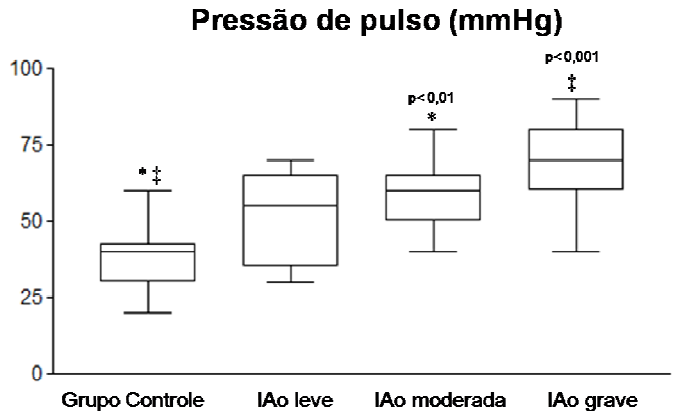

Figura 12. Pressão de pulso, em mmHg, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Tabela 7. Variáveis obtidas no período de repouso do teste de esforço cardiopulmonar, nos grupos: controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

	Grupo Controle	IAo leve	IAo moderada	IAo grave
Período de repouso				
VO_2 (ml/min)	259,6 ± 42,3	277,7 ± 21,2	294,9 ± 34,3	296,8 ± 63,6
VO_2 (ml/Kg/min)	3,2 ± 0,5*	3,6 ± 0,5	3,5 ± 0,4	3,9 ± 0,3*
RER	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1
FC (bpm)	77 ± 14	77 ± 18	77 ± 6	80 ± 12
PAS (mmHg)	120 ± 13*	132 ± 21	136 ± 14	141 ± 15*
PAD (mmHg)	82 ± 7	80 ± 13	78 ± 14	72 ± 11
Pressão de pulso (mmHg)	38 ± 12*‡	52 ± 15	58 ± 12*	69 ± 14‡

Dados apresentados como média ± desvio padrão. IAo= Insuficiência aórtica; VO_2= consumo de oxigênio; RER= quociente de trocas gasosas; FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica. *‡ *p<0,05.*

4.2.1.2 Esforço submáximo (limiar de anaerobiose)

Medindo a capacidade de exercício em esforço submáximo, considerado no limiar de anaerobiose ventilatório (LA), não encontramos diferença estatisticamente significante nos valores de VO_2, em valor absoluto (ml/min), assim como não houve diferença nos valores de VO_2, corrigido pela massa corporal (ml/Kg/min), entre os grupos estudados (Figura 13, Tabela 8).

O VO_2 no LA esteve abaixo de 11 ml/Kg/min em seis voluntários do GC, dois voluntários do grupo IAo leve, três do IAo moderada e dois do IAo grave. Este representou 45% do VO_2 pico no GC, 61% do VO_2 pico no IAo leve, 53% no IAo moderada e 61% no IAo grave (Figura 14).

Não encontramos diferença estatisticamente significante nos valores de FC, ao nível do LA, entre os grupos estudados (103 ± 13 bpm para GC; 118 ± 8

bpm para IAo leve; 103 ± 9 bpm para IAo moderada e 116 ± 15 bpm para IAo grave; p>0,05) (Figura 15, Tabela 8).

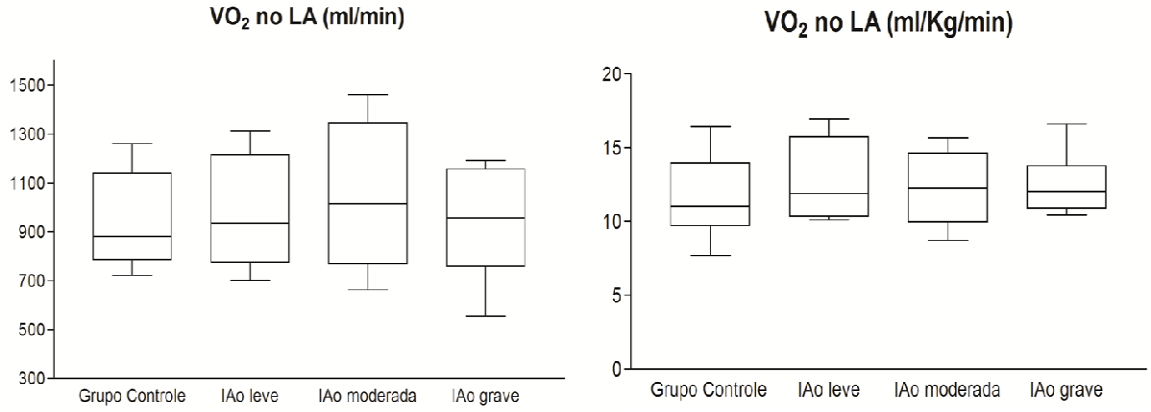

Figura 13. VO_2 no LA, em ml/min. e em ml/Kg/min., nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

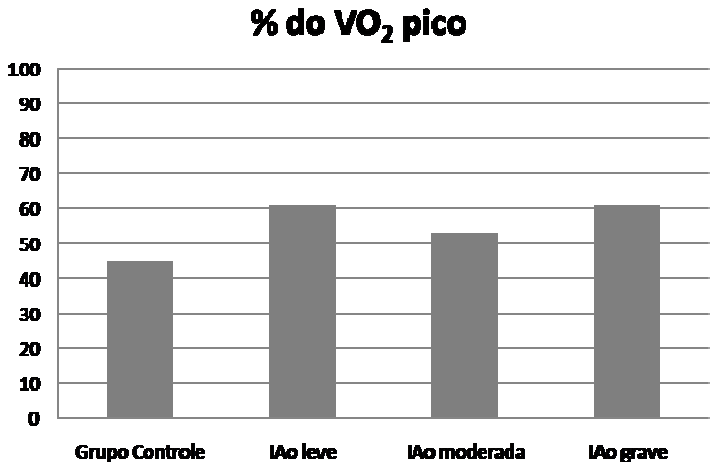

Figura 14. Porcentagem (%) do VO_2 pico atingida pelo VO_2 no LA nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

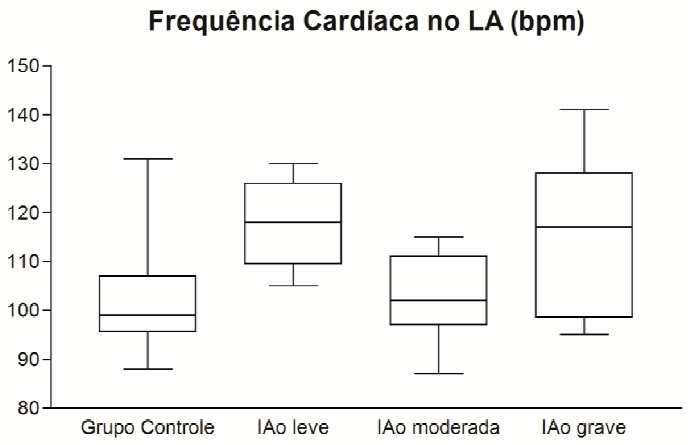

Figura 15. Frequência cardíaca no LA, em bpm, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

A potência, em watts, atingida no nível do LA, foi menor no grupo IAo grave quando comparada ao GC (44,8 ± 21,8 e 66,4 ± 15,7 W, respectivamente, $p< 0,05$). Entre os demais grupos não houve diferença estatisticamente significante (figura 16, tabela 8).

A PAS medida no esforço submáximo (LA) foi menor no grupo controle, comparada ao grupo IAo moderada (139 ± 16 e 171 ± 25 mmHg, respectivamente, $p< 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significante entre os demais grupos. Assim como ocorreu na PAD, no qual não encontramos diferença entre os grupos, nos valores ao nível do LA (Figura 17, Tabela 8).

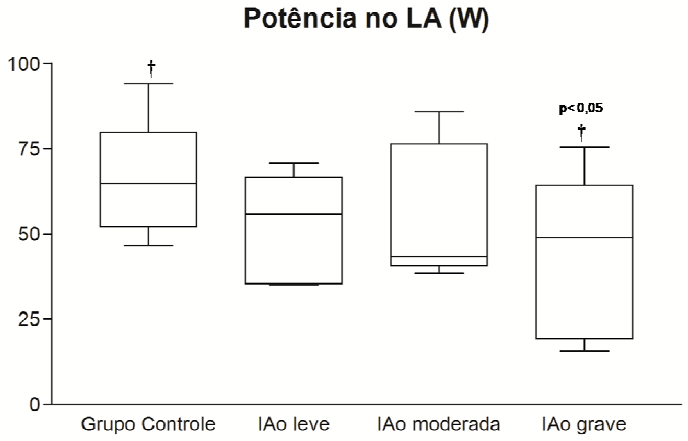

Figura 16. Potência no LA, em watts, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

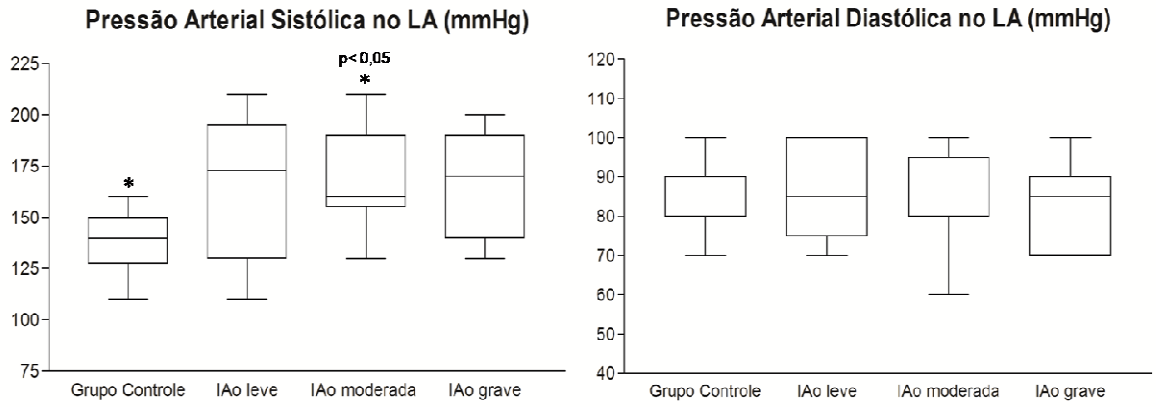

Figura 17. Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica no LA, em mmHg, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Tabela 8. Variáveis obtidas no esforço submáximo (limiar de anaerobiose), no teste de esforço cardiopulmonar, nos grupos: controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

	Grupo Controle	**IAo leve**	**IAo moderada**	**IAo grave**
Esforço submáximo (limiar de anaerobiose)				
VO_2 (ml/min)	943,4 ± 191,7	973,5 ± 219,8	1041,4 ± 298	934,5 ± 214,5
VO_2 (ml/Kg/min)	11,8 ± 2,9	12,6 ± 2,6	12,3 ± 2,5	12,4 ± 1,9
RER	0,86 ± 0,05	0,94 ± 0,05	0,92 ± 0,03	0,91 ± 0,03
FC (bpm)	103 ± 13	118 ± 8	103 ± 9	116 ± 15
Potência (W)	66,4 ± 15,7†	52,5 ± 14,8	57 ± 19,3	44,8 ± 21,8†
PAS (mmHg)	139 ± 16*	166 ± 34	171 ± 25*	167 ± 25
PAD (mmHg)	84 ± 8	87 ± 12	83 ± 12	83 ± 11

Dados apresentados como média ± desvio padrão. IAo= Insuficiência aórtica; VO_2= consumo de oxigênio; RER= quociente de trocas gasosas; FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica. * † *p<0,05*

4.2.1.3 Esforço pico

Observamos, através da medida do RER, que todos os grupos atingiram o esforço máximo, com RER ≥ 1,1 (Tabela 9).

Na análise da potência aeróbia máxima medida no pico do esforço, não constatamos diferença estatisticamente significante entre as medidas de VO_2 pico, seja em valor absoluto (ml/min) ou corrigido pela massa corporal (ml/Kg/min), entre os grupos controle e IAo leve, IAo moderada e IAo grave (Figura 18, Tabela 9).

Apenas no grupo IAo grave encontramos 3 pacientes com VO_2 pico < 14 ml/Kg/min. Uma paciente do grupo IAo grave apresentou queda na curva de VO_2 no pico do esforço, sem outros sinais ou sintomas associados.

A FC pico foi maior no GC quando comparado ao grupo IAo leve (164 ± 12 e 137 ± 12 bpm, respectivamente, p< 0,01), assim como foi maior no GC quando comparado ao IAo moderada (164 ± 12 e 147 ± 15 bpm, respectivamente, p< 0,05) (Figura 19, Tabela 9).

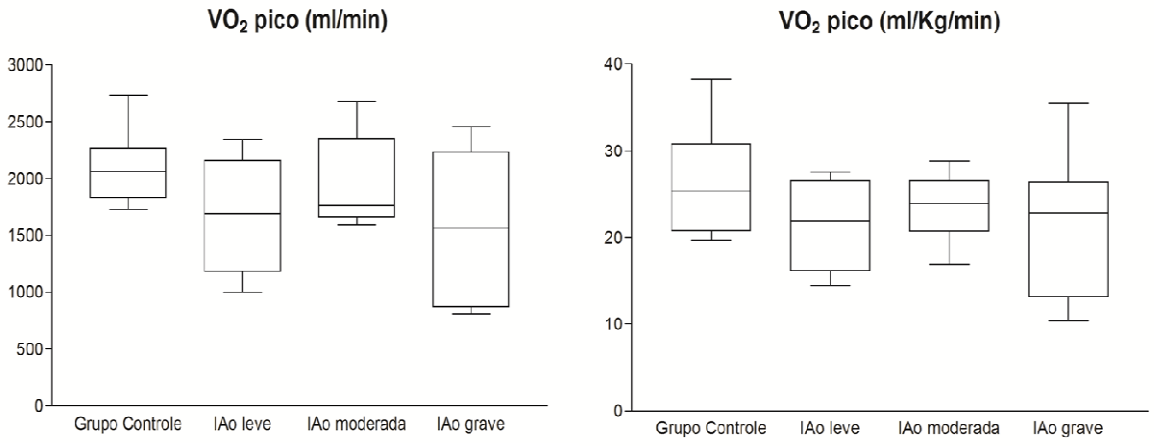

Figura 18. VO_2 pico, em ml/min. e em ml/Kg/min., nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

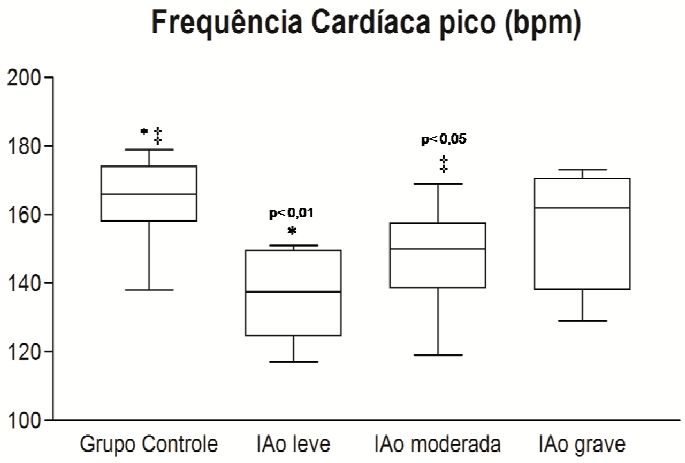

Figura 19. Frequência cardíaca pico, em bpm, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

A Ve (L/min) no pico do esforço foi menor no grupo IAo grave quando comparado ao grupo controle (56,4 ± 17,8 e 75,4 ± 13,0 L/min, respectivamente, p<0,05) (Figura 20, Tabela 9).

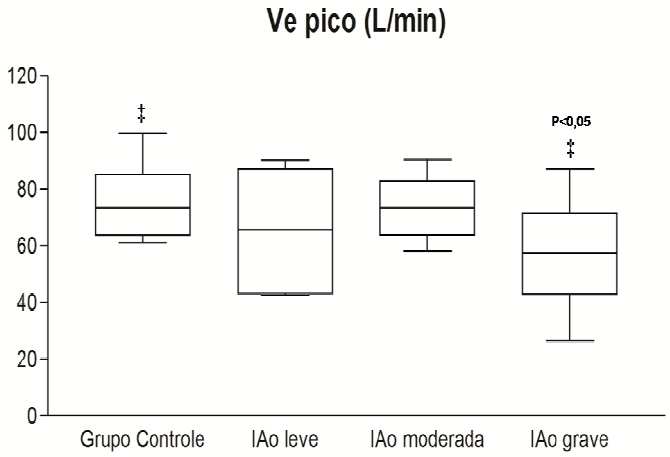

Figura 20. Ve pico, em L/min, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

A potência alcançada no pico do esforço foi maior no GC comparado aos grupos IAo leve (177,3 ± 22,6 e 107,6 ± 38,6 W, respectivamente, p< 0,01), IAo

moderada (177,3 ± 22,6 e 128,6 ± 23,3 W, respectivamente, p< 0,05) e IAo grave (177,3 ± 22,6 e 101,7 ± 52,7 W, respectivamente, p< 0,001) (Figura 21, Tabela 9).

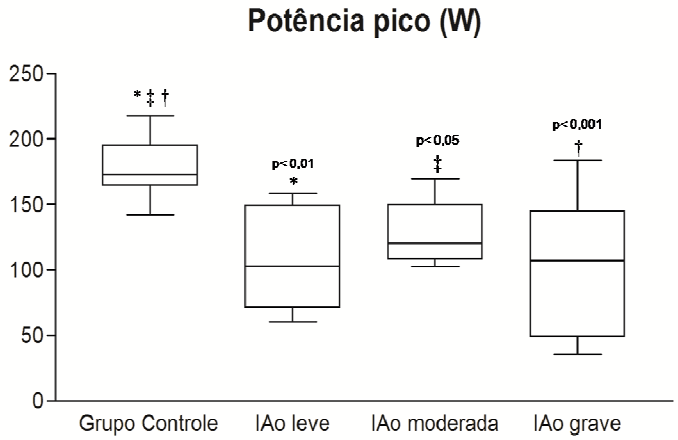

Figura 21. Potência pico, em watts, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

A reserva da FC, calculada pela subtração entre FC pico e FC de repouso, foi maior no grupo controle, comparado ao grupo IAo leve (87 ± 17 e 60 ± 17 bpm, respectivamente, p< 0,05) (Figura 22, Tabela 9).

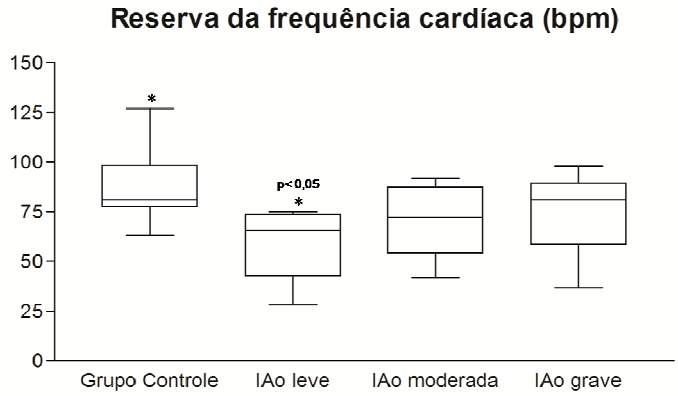

Figura 22. Reserva da frequência cardíaca, em bpm, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Na comparação dos valores de PAS no pico do esforço, não encontramos diferença estatisticamente significante entre os grupos, assim como também não encontramos diferença na análise da PAD pico entre os grupos (Figura 23, Tabela 9).

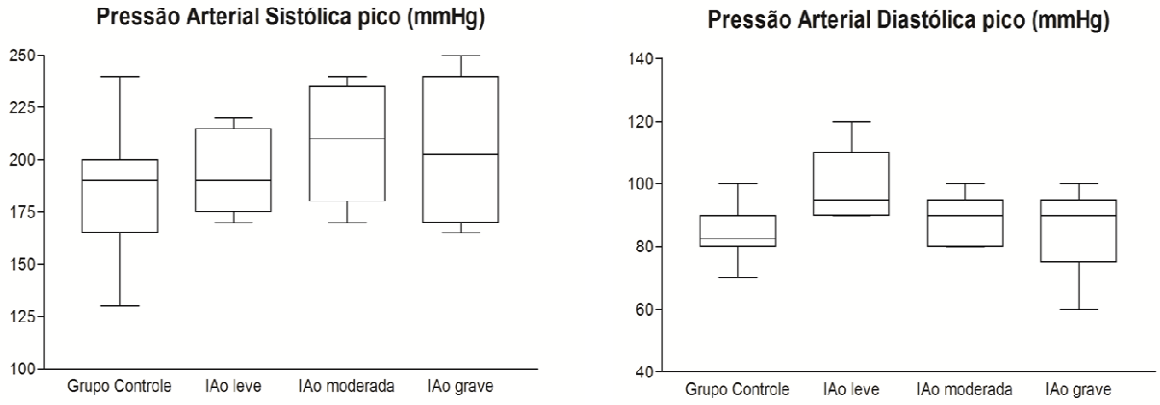

Figura 23. Pressão arterial sistólica e diastólica, em mmHg, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Não encontramos diferença estatisticamente significante nos valores de PP nas comparações intergrupos, no esforço pico (98 ± 28 mmHg para o GC; 95 ± 19 mmHg para IAo leve; 119 ± 26 mmHg para IAo moderada e 120 ± 28 mmHg para IAo grave, p>0,05) (Figura 24, Tabela 9).

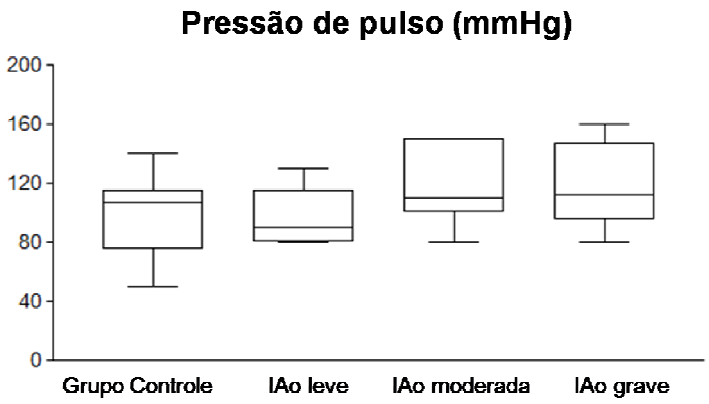

Figura 24. Pressão de pulso, em mmHg, nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Tabela 9. Variáveis obtidas no pico do esforço, no teste de esforço cardiopulmonar, nos grupos: controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

	Grupo Controle	IAo leve	IAo moderada	IAo grave
Esforço pico				
VO_2 (ml/min)	2110,0 ± 335,8	1676,6 ± 489,9	1962,1 ± 398,4	1563,4 ± 649,2
VO_2 (ml/Kg/min)	26,5 ± 6,4	21,5 ± 4,9	23,5 ± 3,7	20,9 ± 7,7
RER	1,17 ± 0,09	1,2 ± 0,11	1,23 ± 0,12	1,19 ± 0,14
FC (bpm)	164 ± 12*‡	137 ± 12*	147 ± 15‡	156 ± 16
Ve (L/min)	75,4 ± 13,0‡	65,1 ± 19,7	73,4 ± 10,6	56,4 ± 17,8‡
Potência (W)	177,3 ± 22,6*‡†	107,6 ± 38,6*	128,6 ± 23,3‡	101,7 ± 52,7†
PAS (mmHg)	183 ± 33	193 ± 20	207 ± 26	204 ± 35
PAD (mmHg)	85 ± 9	98 ± 12	88 ± 8	85 ± 13
Reserva da FC (bpm)	87 ± 17*	60 ± 17*	71 ± 18	76 ± 19
Pressão de pulso (mmHg)	98 ± 28	95 ± 19	119 ± 26	120 ± 28
BORG (0-10)	7 ± 1,6	6,5 ± 1,9	7,5 ± 1,9	6,5 ± 1,6

Dados apresentados como média ± desvio padrão. IAo= Insuficiência aórtica; VO_2= consumo de oxigênio; RER= quociente de trocas gasosas; FC= frequência cardíaca; Ve= ventilação; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; reserva da FC= FC pico – FC repouso. * †‡ *p<0,05.*

4.2.2 Comparação do VO_2 pico predito x VO_2 pico obtido pelo TCP (real)

Baseadas em características e medidas antropométricas fornecidas ao equipamento de análise metabólica, obtivemos as medidas de VO_2 pico predito.

Comparando, no GC, a medida de VO_2 pico predito e VO_2 pico real obtido a partir do TCP máximo, em valor absoluto (ml/min), não houve diferença estatisticamente significante (2399,1 ± 280,5 e 2110 ± 335,8 ml/min, respectivamente, p= 0,07) (Figura 25A, Tabela 10). Comportamento semelhante

ocorreu ao compararmos o VO_2 pico predito e o VO_2 pico real nos grupos IAo leve (2141,8 ± 816,7 e 1676,6 ± 490 ml/min, respectivamente, p= 0,06) (Figura 25B, Tabela 10) e IAo moderada (2355,6 ± 471,3 e 1962,1 ± 398,4 ml/min, respectivamente, p= 0,0547) (Figura 25C, Tabela 10).

Já no grupo IAo grave, pudemos observar um menor valor de VO_2 pico real comparado ao VO_2 pico predito, e esta diferença foi estatisticamente significante (1563,4 ± 649,2 e 2228 ± 664,4 ml/min, respectivamente, p= 0,002 (Figura 25D, Tabela 10).

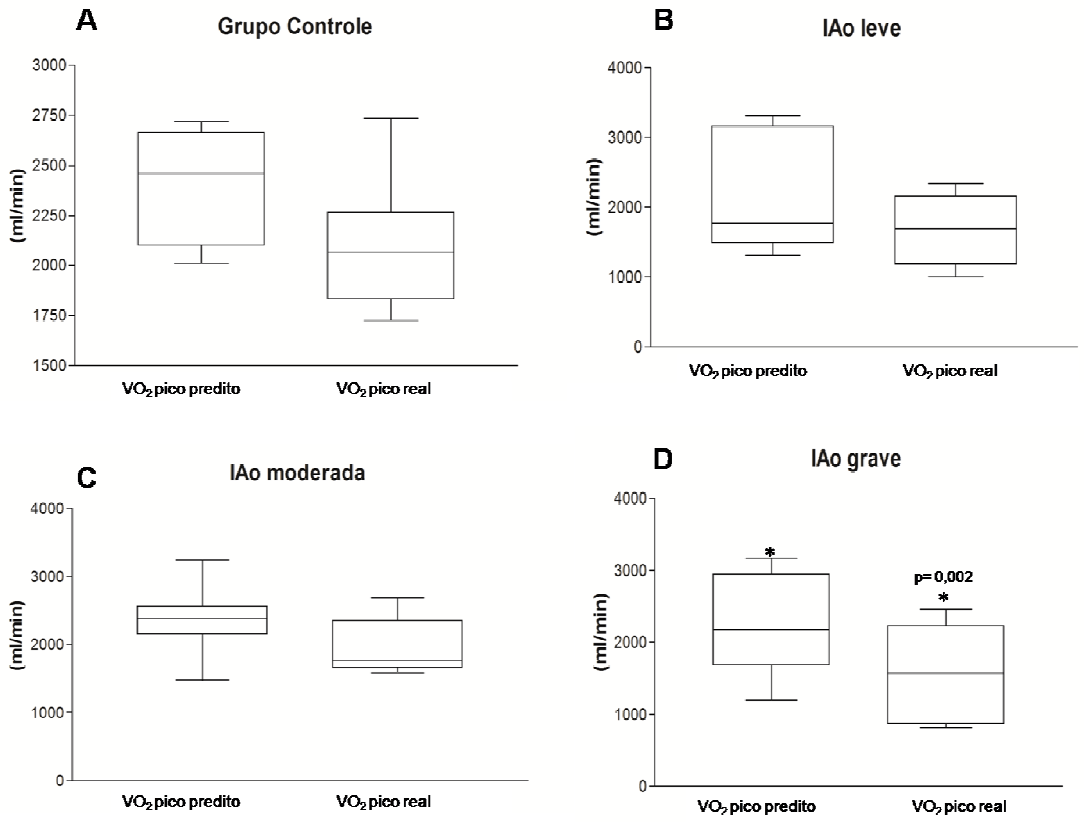

Figura 25. Comparação entre VO_2 pico predito e VO_2 pico real, em ml/min, nos grupos: controle (A), IAo leve (B), IAo moderada (C) e IAo grave (D).

Analisando em porcentagem, o grupo IAo grave atingiu cerca de 77% do VO_2 pico predito; o grupo IAo moderada atingiu 87%, IAo leve 85% e o GC atingiu aproximadamente 89% do VO_2 pico predito (Figura 26).

Tabela 10. Medidas de VO_2 pico predito pelo sistema de análise metabólica e VO_2 pico real, obtido pelo teste de esforço cardiopulmonar, em ml/min.

	VO_2 pico predito (ml/min)	**VO_2 pico real (ml/min)**	***p< 0,05***
Grupo Controle	2399,1 ± 280,5	2110 ± 335,8	
IAo leve	2141,8 ± 816,7	1676,6 ± 490	
IAo moderada	2355,6 ± 471,3	1962,1 ± 398,4	
IAo grave	2228 ± 664,4	1563,4 ± 649,2	*

Dados apresentados em média ± desvio padrão. VO_2= consumo de oxigênio; IAo= insuficiência aórtica. *$p< 0,05$

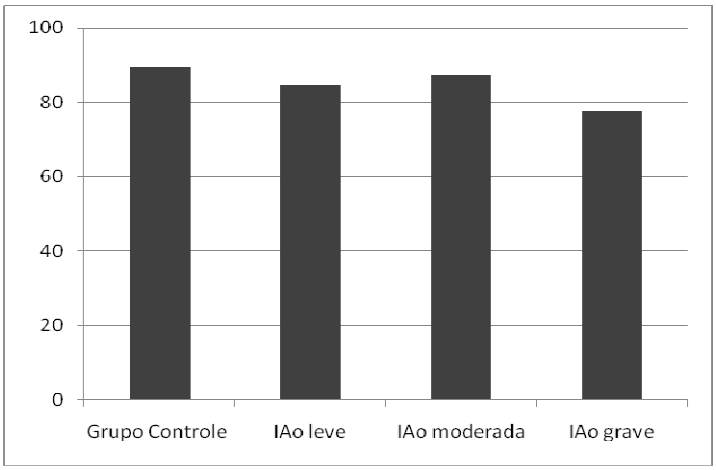

Figura 26. Porcentagem do VO_2 pico predito atingido nos grupos: controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Comportamento idêntico foi observado ao analisar as medidas de VO_2 pico corrigido pela massa corporal (ml/Kg/min). Comparando, no GC, a medida de VO_2 pico predito e VO_2 pico real, não foi encontrada diferença estatisticamente significante (29,7 ± 3,6 e 26,5 ± 6,4 ml/Kg/min, respectivamente, p= 0,12) (Figura 27A, Tabela 11). Assim como não foi encontrada diferença estatisticamente

significante entre o VO_2 pico predito e o VO_2 pico real nos grupos IAo leve (27,3 ± 8,5 e 21,5 ± 4,9 ml/Kg/min, respectivamente, p= 0,06) (Figura 27B, Tabela 11) e IAo moderada (28,4 ± 6,1 e 23,5 ± 3,8 ml/Kg/min, respectivamente, p= 0,0547) (Figura 27C, Tabela 11).

Como já observado, no grupo IAo grave houve menor valor de VO_2 pico real comparado ao VO_2 pico predito, e esta diferença foi estatisticamente significante (29,5 ± 6,3 e 20,9 ± 7,8 ml/Kg/min, respectivamente, p= 0,002 (Figura 27D, Tabela 11).

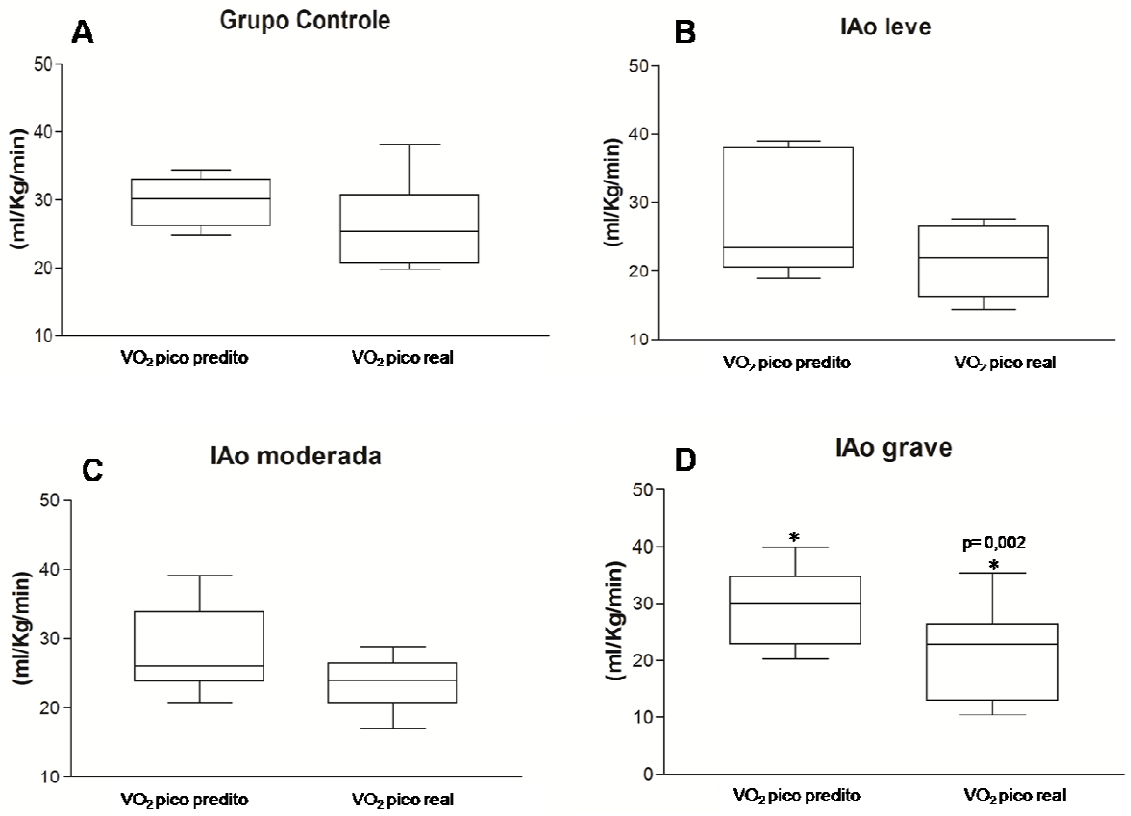

Figura 27. Comparação entre VO_2 pico predito e VO_2 pico real, em ml/Kg/min, nos grupos: controle (A), IAo leve (B), IAo moderada (C) e IAo grave (D).

Tabela 11. Medidas de VO_2 pico predito pelo sistema de análise metabólica e VO_2 pico real, obtido pelo teste de esforço cardiopulmonar, em ml/Kg/min.

	VO_2 pico predito (ml/min)	VO_2 pico real (ml/min)	*p<0,05*
Grupo Controle	29,7 ± 3,6	26,5 ± 6,4	
IAo leve	27,3 ± 8,5	21,5 ± 4,9	
IAo moderada	28,4 ± 6,1	23,5 ± 3,8	
IAo grave	29,5 ± 6,3	20,9 ± 7,8	*

Dados apresentados em média ± desvio padrão. VO_2= consumo de oxigênio; IAo= insuficiência aórtica. * *p< 0,05*

4.2.3 Ve/VCO_2 *slope*

A análise do Ve/VCO_2 *slope* foi realizada do início do esforço até o pico do exercício. Não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os grupos: GC, IAo leve, IAo moderada e IAo grave (26 ± 3, 29 ± 6, 28 ± 3 e 30 ± 8, respectivamente, p> 0,05) (Figura 28; Tabela 12).

Pontualmente, detectamos dois pacientes no grupo IAo leve e dois pacientes no grupo IAo grave apresentando Ve/VCO_2 *slope* > 34.

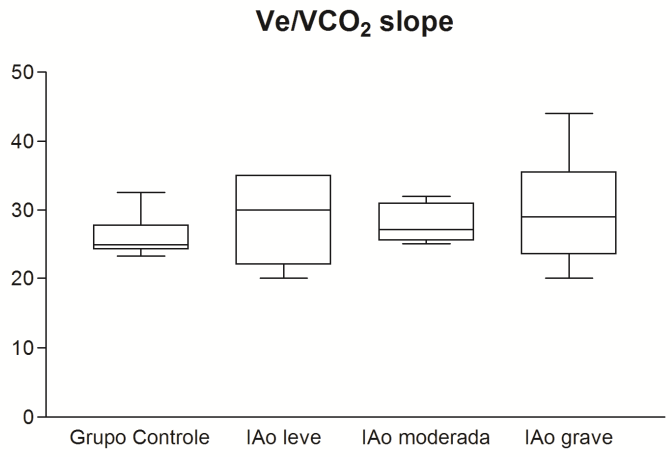

Figura 28. Ve/VCO_2 *slope* nos grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

4.2.4 OUES (oxygen uptake efficiency slope)

Não constatamos diferença estatisticamente significante nos resultados obtidos através da comparação da variável OUES entre os grupos estudados (2229 ± 266 para GC, 2050 ± 529 para IAo leve, 2174 ± 482 para IAo moderada e 1895 ± 687 para IAo grave, p> 0,05) (Figura 29, Tabela 12).

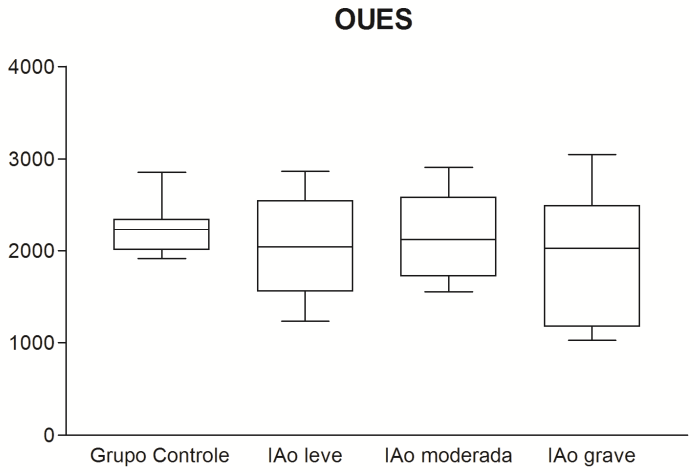

Figura 29. Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES), grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

4.2.5 Pulso de Oxigênio

Na análise do comportamento das curvas de pulso de O_2, realizada pelos especialistas, constatamos haver os três tipos de comportamento das curvas, a saber: curva ascendente, curva em platô e curva descendente em todos os grupos, sem relação com a gravidade da regurgitação aórtica (Tabela 13).

Comparando os valores de pulso de O_2 no pico do esforço, não encontramos diferença estatisticamente significante entre os grupos estudados (12,9 ± 2,6 ml/batimento para GC, 13,2 ± 2,7 ml/batimento para IAo leve, 12,8 ± 2,2 ml/batimento para IAo moderada e 10,6 ± 3,3 ml/batimento para IAo grave, p> 0,05) (Figura 30, Tabela 12).

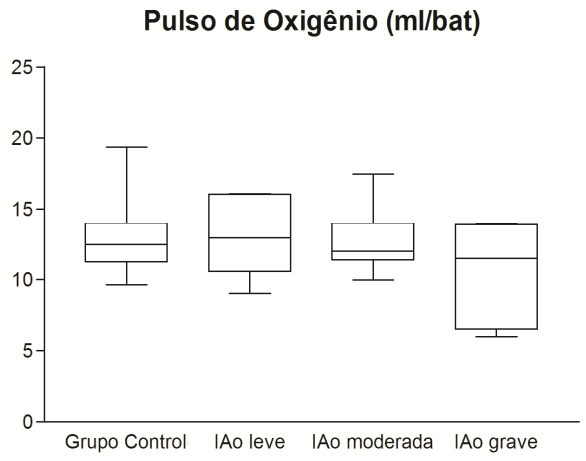

Figura 30. Pulso de Oxigênio, em ml/batimento, grupos controle, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Tabela 12. Variáveis Ve/VCO_2 *slope*, pulso de O_2 e OUES obtidas no teste de esforço cardiopulmonar.

	Grupo Controle	**IAo leve**	**IAo moderada**	**IAo grave**
Ve/VCO_2 *slope*	26 ± 3	29 ± 6	28 ± 3	30 ± 8
OUES	2229 ± 266	2050 ± 529	2174 ± 482	1895 ± 687
Pulso de O_2 (ml/bat)	12,9 ± 2,6	13,2 ± 2,7	12,8 ± 2,2	10,6 ± 3,3

Dados apresentados como média ± desvio padrão. IAo= Insuficiência aórtica; Ve/VCO_2= equivalente ventilatório do dióxido de carbono; O_2= oxigênio; ml/bat= mililitros por batimento; OUES= oxygen uptake efficiency slope.

Tabela 13. Comportamento da curva de pulso de O_2 no pico do esforço no teste de esforço cardiopulmonar.

	Grupo Controle (n=12)	**IAo leve (n=6)**	**IAo moderada (n=9)**	**IAo grave (n=10)**
Curva ascendente	8	5	6	6

"continua"

“continuação”

	Grupo Controle (n=12)	IAo leve (n=6)	IAo moderada (n=9)	IAo grave (n=10)
Curva em platô	3	-	2	3
Curva descendente	1	1	1	1

4.3 Teste de caminhada de seis minutos (TC6’)

4.3.1 Comparação intergrupos das variáveis obtidas a partir do Teste de caminhada de seis minutos

Para a comparação intergrupos foi usado o segundo teste de caminhada (TC6’- 2) em todos os casos. Lembrando que o GC não foi incluído nessa análise.

4.3.1.1 Período de repouso

Na comparação da FC basal, não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos IAo leve, IAo moderada e IAo grave (86 ± 20 bpm; 78 ± 8 bpm; 86 ± 14 bpm, respectivamente, $p>0,05$) (Figura 31, Tabela 14). Assim como não foi encontrada diferença entre os grupos, nas variáveis PAS basal (130 ± 14 mmHg para IAo leve; 133 ± 20 mmHg para IAo moderada e 131 ± 17 mmHg para IAo grave, $p>0,05$) e PAD basal (83 ± 10 mmHg para IAo leve; 79 ± 17 mmHg para IAo moderada e 70 ± 12 mmHg para IAo grave, $p>0,05$) (Figura 32, Tabela 14).

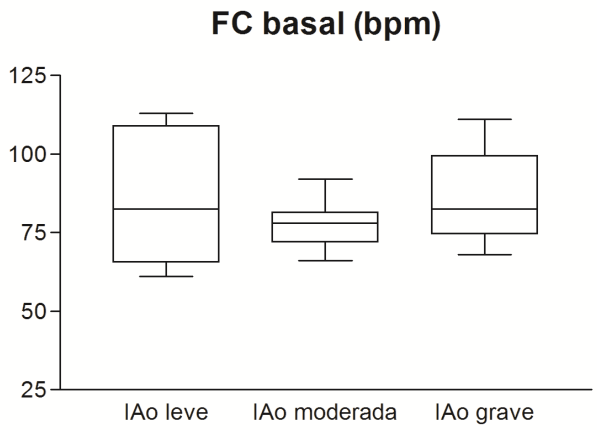

Figura 31. Frequência cardíaca basal, em bpm, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos.

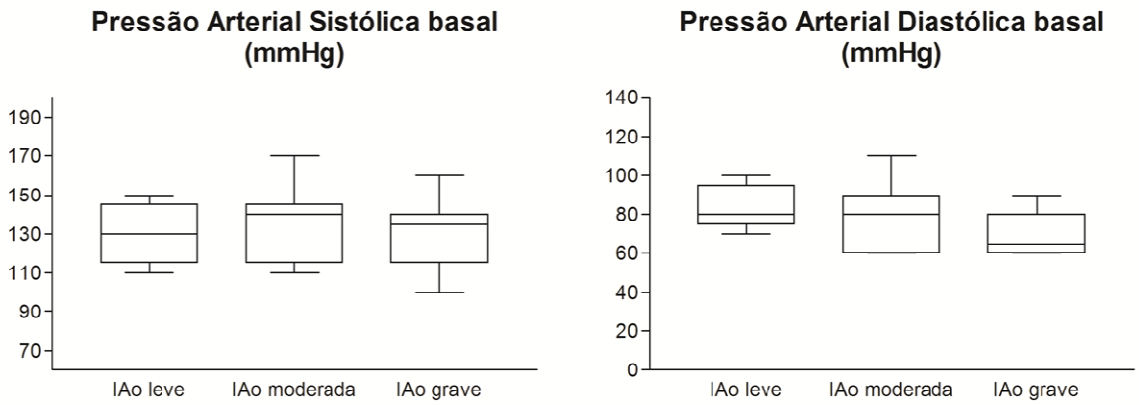

Figura 32. Pressão arterial sistólica basal e pressão arterial diastólica basal, em mmHg, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos.

Tabela 14. Variáveis do período de repouso obtidas no teste de caminhada de seis minutos.

	IAo leve	**IAo moderada**	**IAo grave**
	(n= 6)	**(n= 9)**	**(n= 10)**
FC basal (bpm)	86 ± 20	78 ± 8	86 ± 14

"continua"

“continuação”

	IAo leve (n= 6)	IAo moderada (n= 9)	IAo grave (n= 10)
PAS basal (mmHg)	130 ± 14	133 ± 20	131 ± 17
PAD basal (mmHg)	83 ± 10	79 ± 17	70 ± 12

Dados apresentados como média ± desvio padrão. IAo= Insuficiência aórtica; FC= frequência cardíaca; bpm= batimentos por minuto; PAS= pressão arterial sistólica; mmHg= milímetros de mercúrio; PAD= pressão arterial diastólica .

4.3.1.2 Pico do teste

Na análise da FC pico não constatamos diferença estatisticamente significante entre os grupos IAo leve, IAo moderada e IAo grave (136 ± 24 bpm, 112 ± 14 bpm, 126 ± 18 bpm, respectivamente, p>0,05) (Figura 33, Tabela 15). Também não encontramos diferença entre as medidas de PAS (168 ± 21 mmHg para IAo leve; 172 ± 17 mmHg para IAo moderada e 162 ± 21 mmHg para IAo grave, p>0,05) e PAD (83 ± 8 mmHg para IAo leve; 81 ± 23 mmHg para IAo moderada e 71 ± 12 mmHg para IAo grave, p>0,05) no pico do teste, entre os grupos estudados (Figura 34, Tabela 15).

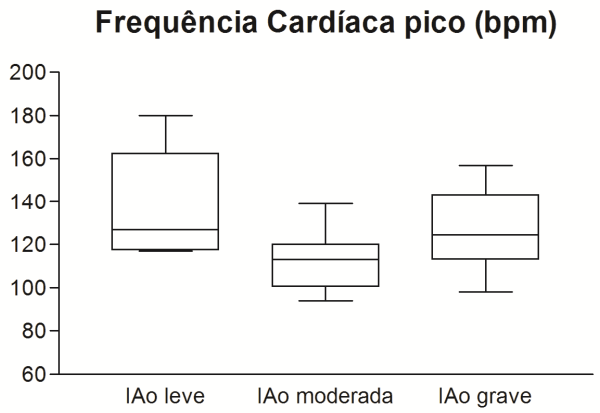

Figura 33. Frequência cardíaca pico, em bpm, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos.

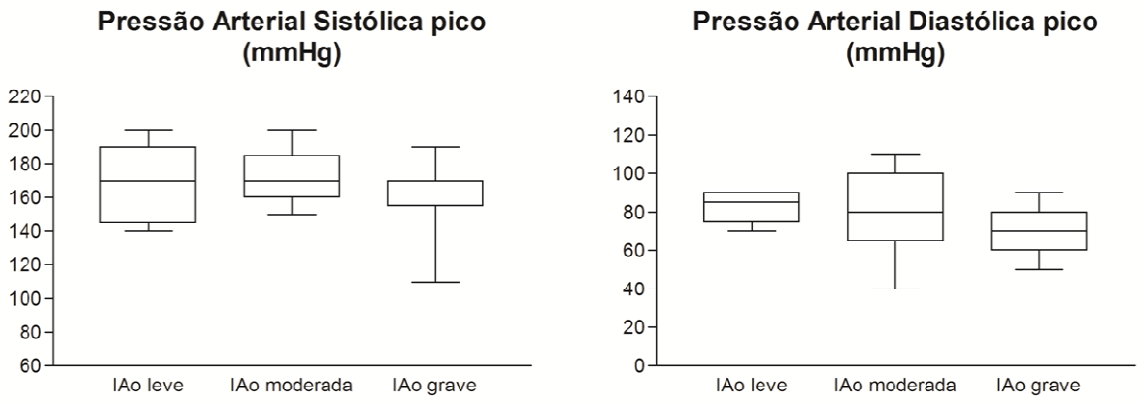

Figura 34. Pressão arterial sistólica pico e pressão arterial diastólica pico, em mmHg, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos.

Todos os grupos apresentam resposta satisfatória da DP, não demonstrando redução da capacidade funcional frente ao TC6'. Para as medidas de DP (649 ± 73 m para IAo leve; 598 ± 47 m para IAo moderada e 589 ± 99 m para IAo grave, p>0,05) (Figura 35, Tabela 15) e taxação do esforço percebido (BORG) (4 ± 2 para IAo leve; 3 ± 1 para IAo moderada e 4 ± 3 para IAo grave, p>0,05) (Figura 36, Tabela 15) não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os grupos.

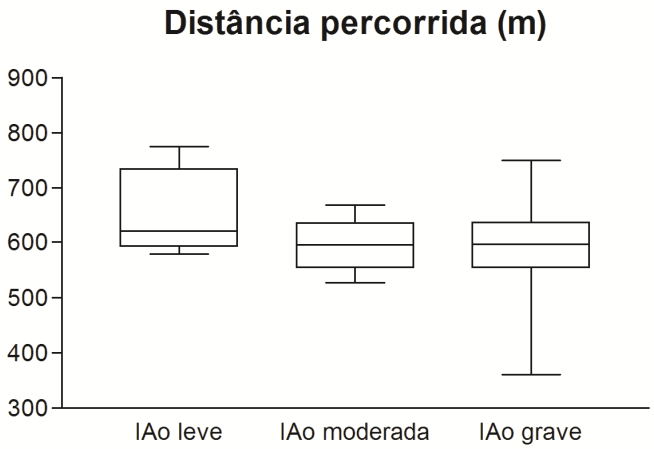

Figura 35. Distância percorrida, em metros, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos.

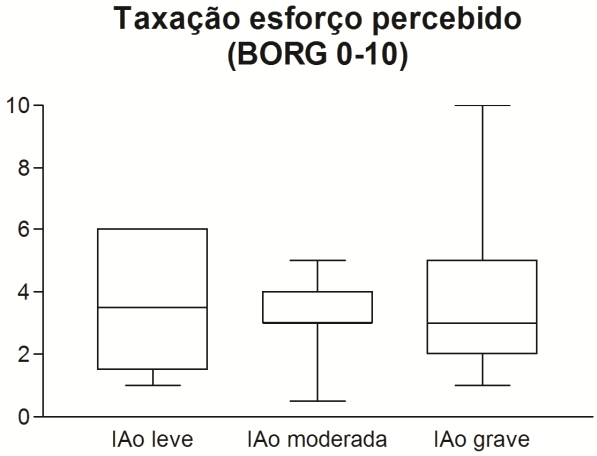

Figura 36. Taxação do esforço percebido (BORG 0-10) comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos.

Tabela 15. Variáveis do pico do esforço obtidas no teste de caminhada de seis minutos.

	IAo leve (n= 6)	**IAo moderada (n= 9)**	**IAo grave (n= 10)**
FC pico (bpm)	136 ± 24	112 ± 14	126 ± 18
PAS pico (mmHg)	168 ± 21	172 ± 17	162 ± 21
PAD pico (mmHg)	83 ± 8	81 ± 23	71 ± 12
Distância percorrida (metros)	649 ± 73	598 ± 47	589 ± 99
BORG (0-10)	4 ± 2	3 ± 1	4 ± 3

Dados apresentados como média ± desvio padrão. IAo= Insuficiência aórtica; FC= freqüência cardíaca; bpm= batimentos por minuto; PAS= pressão arterial sistólica; mmHg= milímetros de mercúrio; PAD= pressão arterial diastólica .

4.3.1.3 Fase de recuperação

Para a fase de recuperação foi considerado o quarto minuto após a finalização do TC6'.

Não observamos diferença estatisticamente significante na FC de recuperação entre os grupos IAo leve, IAo moderada e IAo grave (93 ± 20 bpm, 83 ± 8 bpm e 90 ± 14 bpm, respectivamente, p>0,05) (Figura 37,Tabela 16). Também não encontramos diferença entre as variáveis PAS (134 ± 14 mmHg para IAo leve; 142 ± 20 mmHg para IAo moderada e 140 ± 18 mmHg para IAo grave, p>0,05) e PAD (80 ± 9 mmHg para IAo leve; 80 ± 21 mmHg para IAo moderada e 73 ± 12 mmHg para IAo grave, p>0,05) no período de recuperação, entre os grupos estudados (Figura 38, Tabela 16).

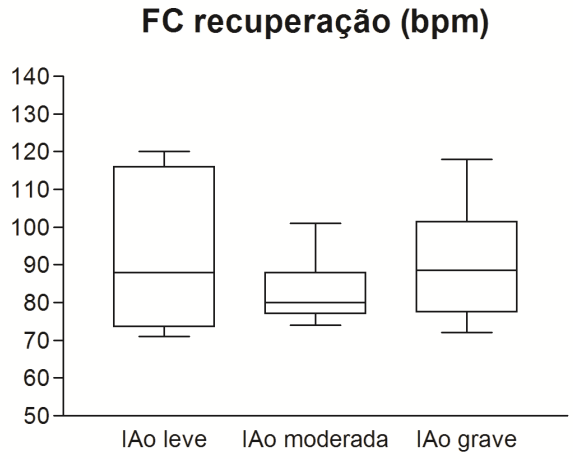

Figura 37. Frequência cardíaca na recuperação, em bpm, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos.

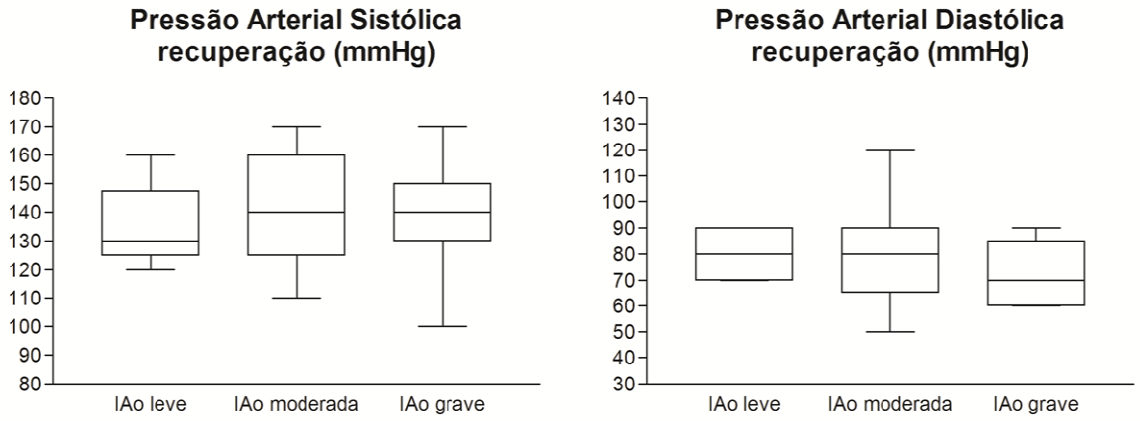

Figura 38. Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica na fase de recuperação, em mmHg, comparada entre os grupos: IAo leve, IAo moderada e IAo grave, no teste de caminhada de seis minutos.

Tabela 16. Variáveis do período de recuperação obtidas no teste de caminhada de seis minutos.

	IAo leve (n= 6)	IAo moderada (n= 9)	IAo grave (n= 10)
FC recuperação (bpm)	93 ± 20	83 ± 8	90 ± 14
PAS recuperação (mmHg)	134 ± 14	142 ± 20	140 ± 18
PAD recuperação (mmHg)	80 ± 9	80 ± 21	73 ± 12

Dados apresentados como média ± desvio padrão. IAo= Insuficiência aórtica; FC= freqüência cardíaca; bpm= batimentos por minuto; PAS= pressão arterial sistólica; mmHg= milímetros de mercúrio; PAD= pressão arterial diastólica .

4.3.2 Reprodutibilidade do teste de caminhada de seis minutos na amostra de pacientes portadores de insuficiência aórtica crônica pura

Com esta análise constatamos correlação muito forte entre TC6' - 1 e TC6' - 2 nas variáveis FC basal (r= 0,90; p<0,0001) e FC pico (r= 0,92; p<0,0001) (Figura 39).

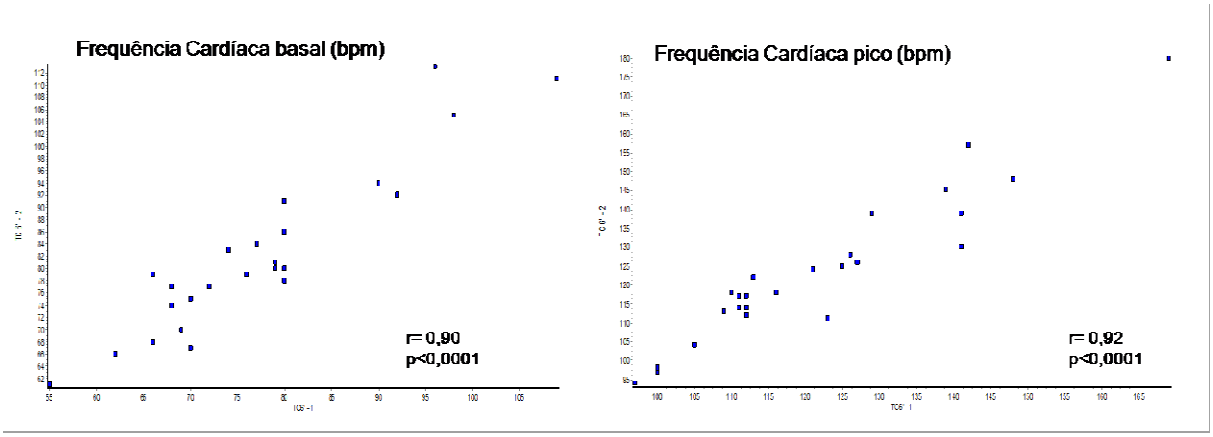

Figura 39. Análise de correlação das variáveis FC basal e FC pico, em bpm, na amostra de pacientes portadores de insuficiência aórtica crônica pura.

Também pudemos observar correlação muito forte entre TC6' - 1 e TC6' - 2 nas medidas de DP (r= 0,95; p<0,0001) e taxação do esforço percebido (r= 0,90; p<0,0001) (Figura 40).

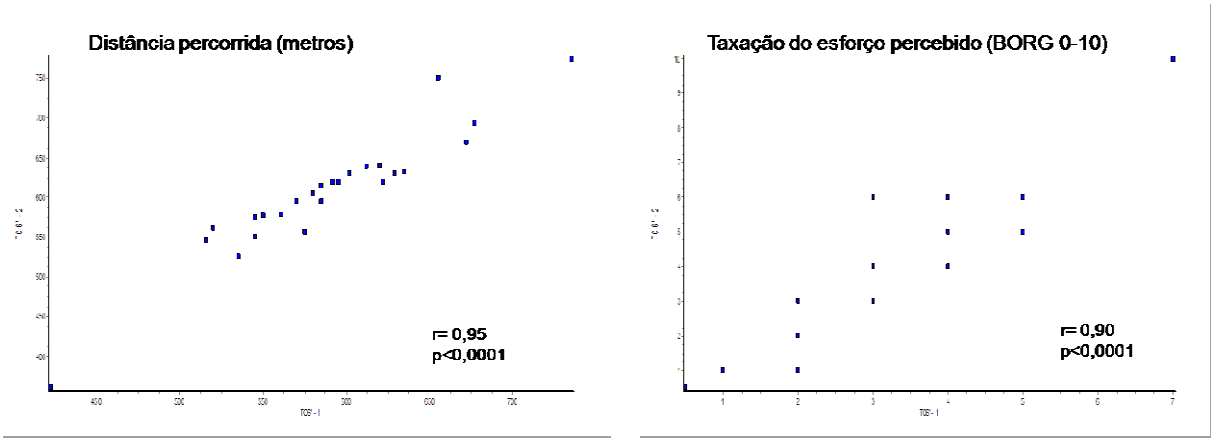

Figura 40. Análise de correlação das variáveis distância percorrida, em metros, e taxação do esforço percebido (BORG 0-10) na amostra de pacientes portadores de insuficiência aórtica crônica pura.

4.3.3 Correlação VO_2 pico (TCP) x distância percorrida (TC6')

Na análise da correlação entre VO_2 pico obtido no TCP e DP do TC6'-2 foram incluídos todos os pacientes portadores de IAo, independente da gravidade da regurgitação da válvula. Observamos fraca correlação (r= 0,45), esta estatisticamente significante (p=0,02) (Figura 41).

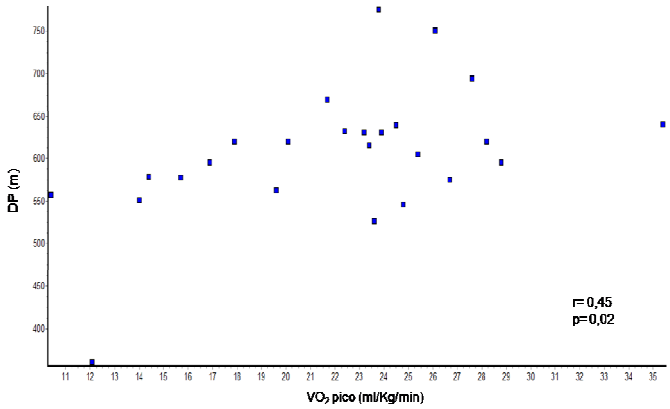

Figura 41. Análise de correlação entre as variáveis VO_2 pico obtida no TCP, em ml/Kg/min, e DP, em metros, na amostra de pacientes portadores de insuficiência aórtica crônica pura.

5 DISCUSSÃO

5.1 O Teste de esforço cardiopulmonar

Pacientes portadores de IAo crônica assintomáticos apresentam um problema de difícil condução clínica em virtude da sobrecarga volumétrica no ventrículo esquerdo ser bem tolerada, apesar da significativa degeneração miocárdica que ocorre em associação às adaptações à sobrecarga de volume. Como consequência, após a cirurgia de troca da válvula, a função ventricular esquerda pode estar permanentemente comprometida, alterando o curso clínico da doença. Desse modo, ferramentas que avaliem de forma não invasiva o desempenho do ventrículo esquerdo são importantes no manejo clínico e evolutivo desses pacientes com regurgitação aórtica (BOUCHER et al., 1983; BONOW et al., 1991; HEDMAN et al., 2012).

Recentemente, novas recomendações para a aplicação do TCP em populações específicas foram publicadas. Nessas recomendações, consta a indicação, bem como o algoritmo para utilização das medidas prognósticas obtidas no TCP nas doenças cardíacas valvares como a insuficiência mitral, estenose aórtica e estenose pulmonar (GUAZZI et al., 2016). O presente estudo é o primeiro a avaliar, de forma objetiva e quantitativa, a capacidade funcional dos indivíduos portadores de IAo crônica pura assintomáticos (classe funcional I – NYHA), nas formas leve, moderada e grave, através do VO_2 obtido pelo TCP, além de explorar as principais medidas prognosticadoras de outras entidades patológicas descritas na literatura.

Como se pôde observar pelo número de prontuários analisados, o trabalho na busca de pacientes com perfil para participar do estudo foi exaustivo e houve grande dificuldade na seleção desses voluntários em virtude dos critérios estritos de exclusão da pesquisa, especialmente a necessidade de valvopatia única. Diante de todo quadro de pacientes frequentadores do ambulatório de valvopatias da instituição, acreditamos que a grande maioria foi avaliada para possível inclusão no estudo.

De acordo com as recomendações da *American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)*, o primeiro passo para a confirmação diagnóstica e o manejo dos pacientes com IAo deve ser a ecocardiografia de repouso. Através desse exame de imagem poderão ser obtidas medidas de diâmetro ventricular, massa ventricular e função sistólica, que poderão ser acompanhadas e reavaliadas ao longo do tempo (BONOW et al., 1998). Por serem acompanhados sistematicamente no ambulatório de valvopatias, todos os pacientes que participaram desse estudo possuíam exame de ecocardiograma prévio.

Devido limitações observadas na utilização da ecocardiografia, como o grau de dependência relacionado ao avaliador, que imprime certa subjetividade na avaliação do índice de desempenho ventricular (FEVE), ou o fato dessa avaliação restringir-se ao estado de repouso, por exemplo (PARASKEVAIDIS et al., 2006), novas ferramentas de avaliação têm sido propostas para estudo das valvopatias e suas repercussões hemodinâmicas. Dentre estas, podemos citar a ecocardiografia de esforço, a ventriculografia nuclear, a ecocardiografia com doppler (MASSIE et al., 1958; BONOW et al., 1991; WAHI et al., 2000; SOKMEN et al., 2007; TAMÁS et al., 2009; HELIN et al., 2010; ISLA et al., 2013) e, mais recentemente, a ressonância magnética cardíaca (GABRIEL et al., 2011; SARA et al., 2014; AKO et al., 2015).

A fim de avaliar, nesse estudo, o grau de regurgitação da válvula aórtica, todos os voluntários foram submetidos ao exame de ressonância magnética cardíaca, que foi analisado e laudado por examinador especialista e que, com base no volume regurgitante da válvula aórtica, classificou os pacientes em: IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Pelo fato da ressonância magnética cardíaca (RMC) oferecer um elevado nível de acurácia para mensuração de volumes do VE e avaliação da gravidade da regurgitação aórtica (SONDERGAARD et al., 1993; CAWLEY and OTTO, 2009; GABRIEL et al., 2011), e para sanar as possíveis discordâncias na determinação do volume regurgitante da válvula aórtica nessa pesquisa, a RMC foi utilizada como método de referência. A medida do volume regurgitante pela

sequência de contraste de fase tem sido bem validada para quantificação da regurgitação aórtica, já sendo incluída como indicação classe I na diretriz brasileira de tomografia e ressonância cardiovascular para este fim (SARA et al., 2014).

Admite-se, atualmente, que pacientes com IAo crônica e função sistólica do VE preservada têm excelente prognóstico, com taxas de mortalidade menores que 0,5% ao ano (BONOW et al., 1991; VINEREANU et al., 2002). Além da fração de ejeção do VE (FEVE), o diâmetro sistólico final do VE é a medida mais utilizada para demonstrar disfunção do VE em pacientes com IAo, refletindo as consequências hemodinâmicas da regurgitação aórtica (BONOW et al., 1991; SOKMEN et al., 2007). Tais índices, quando aplicados nas avaliações iniciais da doença, ou em pacientes assintomáticos, fornecem informações valiosas sobre a probabilidade de que os sintomas, ou a disfunção ventricular, ou ambos, possam se desenvolver num período de 4 – 5 anos (BONOW et al., 1983; BONOW et al., 1991). Nesse estudo, demonstramos estar preservada a FEVE, no repouso, nos três grupos de pacientes portadores de IAo (leve, moderada e grave). Observamos, ainda, aumento dos volumes ventriculares nos grupos IAo moderada e IAo grave, especialmente destacados pelo VSF VE e VDF VE na RMC. Corroborando com os achados de Karaian et al., que em 1985 afirmavam que anormalidades hemodinâmicas severas ou depressão da FEVE são pouco prováveis em pacientes assintomáticos.

O desenvolvimento de sintomas tem importantes implicações prognósticas em pacientes com IAo, já que parece ocorrer em fase posterior ao remodelamento das câmaras cardíacas (BONOW et al., 1983; BONOW et al., 1991). Estudos da história natural da doença indicam que pacientes sintomáticos apresentam excessiva taxa de mortalidade, comparados aos pacientes assintomáticos, e a severidade dos sintomas no pré operatório é um forte determinante de sobrevida após a troca da válvula (KLODAS et al., 1997; DUJARDIN et al., 1999; KIM et al., 2003).

Por ser uma doença de desenvolvimento insidioso e progressivo, no qual os mecanismos compensatórios do coração limitam o aparecimento dos sintomas,

ao mesmo tempo em que o desenvolvimento de tecido fibrótico no músculo cardíaco ocorre silenciosamente, as diretrizes mais recentes têm enfatizado a importância do teste de esforço para fornecer evidências objetivas da capacidade funcional e demonstrar a presença de sintomas irreconhecíveis em repouso (BONOW et al., 1991; BEKEREDJIAN and GRAYBURN, 2005; PICANO et al., 2009; HEDMAN et al., 2012). Além disso, devido à regurgitação aórtica estar associada à redução da reserva da pré-carga, a capacidade de esforço pode estar marcadamente reduzida em pacientes cujo desempenho ventricular é normal. Portanto, pacientes ativos podem apresentar sintomas em estágios mais precoces da doença do que em indivíduos sedentários (PARKER and THOMPSON, 2011).

No manejo clínico da IAo, documentar as respostas do coração frente ao exercício parece ser de maior eficiência como índice preditor (LINDSAY et al., 1987; BORER et al., 1979; BORER et al., 1998). Wahi et al., em 2000, avaliaram a resposta cardíaca de portadores de IAo assintomáticos através da ecocardiografia de repouso e em esforço e documentaram ser a reserva de contratilidade do coração, assim como a redução do volume sistólico final do VE no esforço, melhores preditores de deterioração progressiva da função ventricular nessa amostra, comparada às medidas ecocardiográficas convencionais de repouso.

Bonow et al. (1991), num estudo em que acompanhou 104 pacientes portadores de IAo crônica grave durante 15 anos, documentaram correlação significante entre FEVE no esforço e a magnitude da variação da FEVE (repouso – exercício) com as medidas de severidade da dilatação ventricular esquerda, refletidas pelos DSFVE e DDFVE, que podem ser drasticamente influenciadas pelas mudanças súbitas da sobrecarga ventricular que ocorre durante o exercício.

O TCP tem provado ser uma ferramenta útil na avaliação da capacidade funcional de pacientes portadores das mais variadas entidades patológicas do sistema cardiovascular (MESSIKA-ZEITOUN et al., 2006; TAMÁS et al., 2009; GUAZZI et al., 2012; DHOBLE et al., 2014). Nesse estudo, usamos o exercício físico dinâmico, através do TCP máximo em cicloergômetro, como ferramenta

para avaliar a capacidade funcional e comparar os pacientes portadores de IAo crônica nas suas três formas de gravidade da regurgitação da valva (leve, moderada e grave) e, ainda, compará-los a uma amostra de voluntários aparentemente saudáveis. As variáveis metabólicas foram coletadas nas fases de repouso, esforço submáximo (ao nível do limiar de anaerobiose) e esforço pico.

Apesar da presença e do grau de regurgitação da válvula aórtica, observamos que as medidas de VO_2, RER e FC no repouso não demonstram diferença clinicamente relevante nos indivíduos portadores de IAo, independente da gravidade da regurgitação da válvula, assim como não foram diferentes dos indivíduos controle. Embora a maioria dos estudos disponíveis na literatura tenham usado o teste de esforço convencional para caracterizar a IAo, ou o teste de esforço tenha sido realizado em posição supina, que pode mudar a resposta hemodinâmica frente ao exercício (SHEN et al., 1985), o fato é que nossos dados corroboram com os achados de que esses pacientes portadores de IAo crônica assintomáticos apresentam medidas hemodinâmicas não invasivas essencialmente normais em repouso (MASSIE et al., 1985; BOUCHER et al., 1983; LEWIS et al., 1970; LEVINSON et al., 1970).

Os pacientes do grupo IAo grave demonstraram maior nível de PAS no repouso. Esses dados coincidem com o relato de Boucher et al., em 1983, que detectaram níveis de PAS em repouso de 160 mmHg em seu grupo de voluntários com IAo crônica severa assintomáticos e de 125 mmHg em seu grupo controle. Esse achado pode ser considerado devido à rápida ejeção do volume sistólico contra grandes vasos com complacência limitada e provavelmente resistência vascular sistêmica anormalmente elevada (GOFORTH et al., 1984). Ainda no período de repouso, a PP nos grupos IAo moderada e IAo grave foi maior, comparado ao GC. Bonow et al., em 1991, na seleção de pacientes para seu estudo sobre a história natural da IAo, dispensaram da realização do cateterismo para confirmação diagnóstica os pacientes que apresentavam achados clínicos compatíveis com a regurgitação aórtica grave isolada e PP de 70 mmHg ou mais.

Essas observações são compatíveis às alterações fisiopatológicas documentadas pela presença da IAo (GOFORTH et al., 1984; MASSIE et al.,

1985; SHEN et al., 1985; BONOW et al., 1991; BONOW et al., 2005). O aumento da pré carga e da pós carga repercutem no VE provocando modificações na estrutura protéica que vão culminar com a hipertrofia excêntrica do ventrículo no decorrer da evolução da IAo. Tais modificações preservam a função sistólica e a relação massa-volume por longo período, até mesmo na IAo grave. Uma remodelação tão complexa faz com que o ventrículo dilatado se adapte à sobrecarga de volume, tornando-se complacente, ou seja, capaz de acomodar grande volume com pressão diastólica praticamente normal. O aumento da espessura ventricular, por sua vez, mantém a disponibilidade energética suficiente para atender um maior trabalho cardíaco (TARASOUTCHI, 2005).

Diversos trabalhos sobre TCP propõem a utilização de medidas que avaliem o esforço em níveis submáximo, uma vez que a dependência pela motivação do indivíduo avaliado em alcançar o esforço máximo torna-se menor (OLDER and HALL, 1996; GITT et al., 2002; WASSERMAN et al., 2004). Nesse trabalho, o VO_2 no LA ocorreu dentro da expectativa de porcentagem em relação ao VO_2 pico (45 a 61% do VO_2 pico) (WASSERMAN et al., 2004; MILANI et al., 2006), e isso ocorreu no GC e também nos grupos IAo leve, IAo moderada e IAo grave. Não observamos diferença que fosse relevante nos parâmetros coletados em esforço submáximo entre os grupos de portadores de IAo (leve, moderada e grave), e desses com o GC. Exceto o fato de haver tendência de maiores níveis de PAS em esforço submáximo, apesar de não representar diferença estatística, nos grupos IAo leve e IAo grave, em relação ao GC.

Nossos dados corroboram com os achados de Boucher et al. (1983) que relataram desempenho no exercício e parâmetros ventilatórios similares entre pacientes portadores de IAo grave assintomáticos e indivíduos controle. Entretanto, nesse mesmo estudo no qual o TCP foi realizado concomitante à ventriculografia, os pacientes que se apresentaram com pior capacidade de exercício (26% da amostra com VO_2 pico < 16 ml/Kg/min) também foram identificados com menor FEVE em repouso, menor FEVE no nível do LA e no pico do esforço, sugerindo, nesses casos, a associação entre FEVE e VO_2.

Estudos que avaliaram o VO_2 no LA em um TCP como medida prognóstica, em amostra de voluntários idosos no preparo pré operatório e em portadores de insuficiência cardíaca, estabeleceram níveis menores que 11 ml/Kg/min como indicador de maior risco de mortalidade em curto prazo (6 meses) e longo prazo (2 anos) (OLDER and HALL, 1996; GITT et al., 2002). Nesse estudo, em todos os grupos de portadores de IAo, assim como no GC, identificamos indivíduos com VO_2 no LA < 11 ml/Kg/min, apesar da média ter acompanhado o limite inferior em todos os grupos (11,8 a 12,6 mL/Kg/min).

Outra medida que pode ser determinada em esforço submáximo e recentemente usada para prognosticar sobrevida em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e outras formas de doença cardíaca valvar como a estenose aórtica, insuficiência mitral e estenose pulmonar (TANABE et al, 1993; BANNING et al, 1995; IZUMO et al, 2011; DE MEESTER et al, 2014; DOMINGUEZ-RODRIGUEZ et al, 2014; LEVY et al, 2014; CHOWDHURY et al, 2015) , trata-se da eficiência ventilatória (Ve/VCO_2 *slope*). Chua et al. (1997) e Kleber et al. (2000) demonstraram o valor prognóstico do Ve/VCO_2 *slope* durante o exercício. Usando como *cutoff* o valor do Ve/VCO_2 *slope* > 34 (GITT et al., 2002), o mesmo usado para discriminar pacientes com alto e baixo risco de morte na insuficiência cardíaca, não identificamos diferença estatisticamente significante entre os grupos, sendo as médias abaixo de 34. Apenas dois pacientes no grupo IAo leve e dois pacientes no grupo IAo grave ultrapassaram o *cutoff,* com medidas de Ve/VCO_2 *slope* > 34.

Proposto em 1996 por Baba et al., o OUES (oxygen uptake efficiency slope) fornece um índice de função cardiopulmonar que pode ser mais facilmente alcançado, comparado ao limiar de anaerobiose ventilatório e menos influenciado pela motivação do indivíduo avaliado, como é o VO_2 pico. Laethem et al. (2005) propõem ainda, que este índice pode auxiliar a diferenciar pacientes cardiopatas com e sem disfunção ventricular, com importante papel como marcador prognóstico esforço-independente na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca. Nesse estudo não encontramos diferença estatisticamente significante

nos valores medidos de OUES entre os grupos: GC, IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

O VO_2 pico reflete a integridade do sistema cardiovascular em distribuir oxigênio de forma adequada aos músculos em atividade durante o exercício (NEDER et al., 2003; WASSERMAN et al, 2004; POWERS et al, 2006). Nosso estudo demonstrou que, apesar do grau de regurgitação da válvula aórtica e do remodelamento que configura a dilatação das câmaras cardíacas nos pacientes com IAo moderada e IAo grave, não houve redução do VO_2 pico nessa amostra de pacientes estudados. Assim como não houve diferença entre os pacientes e os voluntários do GC. Esses achados reforçam a impressão clínica de que, certamente, pacientes com IAo desenvolvam disfunção ventricular enquanto permanecem livres de sintomas e com capacidade de exercício aparentemente normal (GOLDSCHLAGER et al., 1973; BONOW et al., 1980; BONOW et al, 1991).

Diversos estudos em décadas passadas investigaram a resposta hemodinâmica do coração de portadores de IAo frente ao esforço físico. Apesar de, na época, a realidade sobre testes de esforço ser outra, Bonow et al., em 1980, já demonstraram que apenas o teste ergométrico em esteira, em pacientes portadores de IAo no pré operatório, não identificava os pacientes com disfunção ventricular severa e que a capacidade de exercício não se correlacionava com índices de função sistólica do VE em repouso, derivados do ecocardiograma, ou com a FEVE em repouso ou no exercício, derivadas da ventriculografia nuclear.

> *[...] de fato, alguns pacientes com maior prejuízo de função sistólica ventricular esquerda se exercitam por mais tempo, ou alcançam maiores níveis de frequência cardíaca e consumo de oxigênio, do que outros pacientes com função sistólica aparentemente normal (BONOW et al., 1980).*

Reforçando a inexistência de correlação entre capacidade de exercício e gravidade da IAo ou, reforçando a relação entre a capacidade de exercício à diversos outros fatores (GREWAL et al., 2009), Kusunose et al. em 2014, após avaliar pacientes portadores de IAo crônica grave, não puderam documentar

diferença na capacidade de exercício entre os portadores de IAo submetidos ou não ao tratamento cirúrgico, num seguimento de 12 meses.

Ainda avaliando portadores de IAo, porém neste caso pacientes pediátricos, Rhodes et al. (2000) também não puderam identificar correlação entre capacidade de exercício e a severidade da regurgitação aórtica. Porém identificaram, nesse caso, que os pacientes com capacidade de esforço diminuída apresentavam também PAD menor e PP alargada no repouso.

Scriven et al., em 1990, avaliaram 22 pacientes com IAo crônica grave e 14 voluntários controle com o intuito de identificar medidas de trocas gasosas que pudessem ser úteis na avaliação clínica de pacientes com regurgitação aórtica grave. Nesse, o teste de esforço foi realizado concomitante à ventriculografia nuclear e, como já documentado em outros estudos, não foi encontrada correlação entre as dimensões do VE, a FEVE e a capacidade de exercício ou o VO_2 pico. Contudo, as medidas de VO_2 pico e VO_2 no LA demonstraram uma tendência em direção à ordem de classificação da NYHA, ou seja, quanto maior a classe funcional, ou quanto mais sintomático o paciente fosse, menor o VO_2 pico e o VO_2 no LA.

Mais recentemente, Hedman et al. (2012), usando o TCP em cicloergômetro, também documentaram não haver correlação entre função sistólica do VE no repouso e VO_2 pico, em avaliações que foram distribuídas num seguimento de 6 meses e 49 meses após a troca da válvula aórtica, de pacientes portadores de IAo crônica grave.

Os estudos indicam que, em pacientes com IAo crônica compensados, o volume sistólico se mantenha normal durante o exercício, mantendo também a capacidade de esforço. Dados ecocardiográficos revelam que esta compensação é alcançada, parcialmente, pela dilatação do VE que permite maior acomodação do volume regurgitante. Ainda, a taquicardia e a vasodilatação periférica durante o exercício provavelmente causem redução do volume regurgitante absoluto (BOUCHER et al., 1983; STEINGART et al., 1983; MASSIE et al., 1985; THOMPSON et al., 1985).

Para somar às evidências, Kawanishi et al. em 1986., ao avaliar a resposta cardiovascular frente ao exercício dinâmico na posição supina em pacientes portadores de IAo crônica leve, moderada e grave, demonstraram que, quando os pacientes sintomáticos realizavam exercício, em níveis moderados, ocorria redução da resistência vascular sistêmica, sugerindo que a redução da pós carga contribui para o aumento do débito cardíaco, volume sistólico e redução da pressão de enchimento da artéria pulmonar no exercício.

Por outro lado, quando se trata da relação entre função ventricular e esforço, o estudo de Massie et al. em 1985 demonstrou que, no subgrupo de pacientes no qual a FEVE era mantida com o exercício máximo na posição supina, havia aumento significantemente maior do débito cardíaco e menor aumento da pressão de enchimento da artéria pulmonar, bem como maior tolerância ao exercício, sugerindo que a resposta da FEVE no esforço seja útil na avaliação do desempenho ventricular em um subgrupo de pacientes com IAo de difícil manejo, visto que apresentem poucos sintomas e função ventricular preservada no repouso, apesar da dilatação importante do VE. Outros dois estudos demonstraram que, em pacientes cuja FEVE no exercício declinava mais que 5%, comparado ao repouso, essa resposta estava associada a eventos adversos no curso clínico da doença (BONOW et al., 1983; BONOW et al., 1991).

Tal correlação entre capacidade de exercício e resposta da FEVE no esforço também foi relatada por Boucher et al. (1983) que, avaliando indivíduos portadores de IAo crônica severa assintomáticos em exercício físico dinâmico em cicloergômetro na posição supina, demonstraram que, de todas as variáveis analisadas, o melhor preditor da pressão de enchimento da artéria pulmonar foi o VO_2 pico, sendo portanto um indicador não invasivo de função ventricular esquerda em pacientes com IAo.

A capacidade de exercício avaliada pelo VO_2 pico é uma medida dinâmica e objetiva que avalia a reserva cardíaca e as adaptações periféricas que ocorrem frente ao remodelamento cardíaco mais acuradamente, comparada à classe funcional (NYHA). Em estudos prévios, o VO_2 pico de 14 ml/Kg/min ou menos (4 METs) foi definido como critério para selecionar pacientes portadores de

insuficiência cardíaca com indicação para transplante cardíaco (MANCINI et al., 1991; LIKOFF et al., 1987), além de estratificar o risco e prognosticar sobrevida em 1 e 2 anos nessa população (MANCINI et al., 1991). Nessa pesquisa, apesar de não demonstrar redução na média de VO_2 pico obtida no TCP nos portadores de IAo (leve, moderada ou grave), identificamos, apenas no grupo IAo grave, três pacientes com VO_2 pico < 14 ml/Kg/min.

O VO_2 pico pode ser considerado uma medida relativamente direta da reserva funcional cardíaca já que reflete a capacidade do coração como bomba (SCRIVEN et al., 1990). Documentado em estudo prévio desse laboratório, a disfunção sistólica do VE pode ser identificada durante o TCP através da queda na curva do VO_2 no pico do esforço, traduzindo a repercussão funcional da regurgitação aórtica (DE SANTI et al., 2011). Nesse estudo, um dos pacientes que compunha o grupo IAo grave apresentou, no pico do esforço, além do VO_2 pico menor que 14 ml/Kg/min, queda da curva de VO_2, embora os parâmetros hemodinâmicos tenham se mantido normais.

Segundo a *American Thoracic Society and The American College of Chest Physicians* (2003), valores de VO_2 pico inferiores a 84% do predito caracterizam redução importante da capacidade funcional. Embora o VO_2 pico ou as demais variáveis metabólicas coletadas no pico do esforço no TCP não representem distinção entre os grupos GC, IAo leve, IAo moderada e IAo grave, o VO_2 pico no grupo IAo grave atingiu somente 77% do predito, sendo essa diferença entre VO_2 pico real e VO_2 pico predito estatisticamente significante. Isso sugere que, nessa amostra, apesar de assintomáticos e de apresentarem modestos sinais de remodelamento ventricular esquerdo, os portadores de IAo grave apresentavam-se com capacidade funcional reduzida, podendo esta ser resultado do processo evolutivo da doença, diferente dos demais grupos IAo leve ou IAo moderada, e diferente do GC.

Nesse contexto, pode-se destacar a importância do TCP na detecção e classificação de reduções na capacidade funcional e no auxílio à definição das características da limitação cardíaca, traduzidas pelo comportamento das curvas

plotadas durante o exame pelo sistema de análise metabólica, como a queda do VO_2 e a queda do pulso de O_2.

O pulso de O_2, determinado pela razão VO_2/FC, é uma medida obtida a partir do TCP que diretamente se relaciona à função sistólica do VE, ou ao volume sistólico, além de estar associado à extração periférica de O_2 (BELARDINELLI et al., 2003; DE SANTI et al., 2011; BURNSIDE and SNOWDEN, 2014). Nesse estudo também foram avaliados os valores e o comportamento da curva de pulso de O_2 no pico do esforço durante o TCP. Houve certo predomínio do comportamento de curva em ascensão em todos os grupos, que caracteriza resposta adequada do volume sistólico e satisfatória extração de O_2 periférico frente ao exercício (BURNSIDE and SNOWDEN, 2014). Não houve diferença estatisticamente significante entre os valores médios obtidos do pulso de O_2 no pico do esforço, apesar de nitidamente haver uma tendência no grupo IAo grave de menor valor de pulso de O_2, comparado aos demais grupos. Contudo, identificamos, tanto nos grupos de portadores de IAo (leve, moderada e grave), quanto no GC, curvas de pulso de O_2 que se comportassem em platô ou com aspecto descendente.

Tem sido demonstrado em estudos recentes que o padrão da curva de pulso de O_2 em platô ou descendente pode ser considerado indicativo de queda do volume sistólico do VE secundária à isquemia miocárdica (BELARDINELLI et al., 2003; CHAUDHRY et al., 2009; KLAINMAN et al., 2002). Entretanto, o que poderia justificar o aparecimento desse comportamento do pulso de O_2 no GC ou nos grupos IAo leve e IAo moderada, comportamento esse anormal e inesperado, seria o fato de tal medida poder refletir outras condições, como doença pulmonar ou doença vascular periférica (BURNSIDE and SNOWDEN, 2014), o que exigiria uma avaliação mais detalhada para justificar tal resposta.

A troca da válvula aórtica em pacientes assintomáticos resultaria em risco de morte no intra-operatório ou complicações inerentes à válvula protética em pacientes que, conduzidos de forma conservadora, estariam livres de sintomas por anos. Por outro lado, quando apenas os sintomas são usados como critério para cirurgia, muitos pacientes que sobreviveriam com a troca da válvula,

desenvolverão descompensação progressiva do ventrículo esquerdo e morreriam meses após a cirurgia por insuficiência cardíaca (BONOW et al., 1980).

Embora os pacientes desse estudo não fossem severamente sintomáticos, muitas vezes torna-se difícil decidir entre o paciente ser enquadrado nas classes funcionais I ou II – NYHA. Em muitos casos, os sintomas relatados pelos doentes são vagos ou causados por fatores não cardíacos, como ansiedade, medo e falta de condicionamento físico. Isso é consistente com estudos prévios que sugerem que os sintomas são subjetivos e difíceis de ser avaliados (GOLDSCHLAGER et al., 1973; BOUCHER et al., 1983; KARAIAN et al., 1983).

Por se tratar de uma decisão que envolve tanta complexidade e por não haver um critério definitivamente claro que indique a melhor forma de manejo da doença ou ainda, o melhor momento cirúrgico, o TCP faz-se de grande valia como ferramenta de avaliação desses pacientes portadores de IAo, especialmente no que diz respeito à determinação da capacidade funcional e diferenciação de sintomas. No mesmo paciente, as medidas de trocas gasosas obtidas pelo sistema de análise metabólica durante o TCP, especialmente o VO_2 pico, são reprodutíveis e mínimas mudanças podem acontecer de um ano para outro. Portanto, essas medidas podem ser usadas para seriar o seguimento dos pacientes e alertar para as mínimas mudanças que podem acontecer em termos de estabilidade da doença e presença de sintomas.

5.2 O Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos (TC6') foi usado, inicialmente, como ferramenta para a mensuração da tolerância ao exercício em pacientes pneumopatas (BUTLAND et al., 1982). Em sequência, o TC6' foi rapidamente adotado na avaliação de cardiopatas, além de muitas outras especialidades (CAHALIN et al., 1996; CARVALHO et al., 2011; GREEN et al., 2013; CRESCIMANNO et al., 2015; SOARES et al., 2015).

A avaliação da capacidade submáxima de esforço através do TC6' vem sendo incorporada à prática clínica em razão da fácil aplicação, baixo custo e segurança. Esse teste tem se mostrado útil e confiável na avaliação da capacidade funcional, prognóstico e eficácia terapêutica de pacientes com diversas síndromes (BITTNE et al., 1993; CAHALIN et al., 1996; DE ARENAZA et al., 2010; CARVALHO et al., 2011; GREEN et al., 2013; CRESCIMANNO et al., 2015; SOARES et al., 2015; PALAU et al., 2016).

Dos trabalhos que investigaram a valvopatia usando o TC6' como ferramenta de avaliação da capacidade submáxima de esforço, a estenose aórtica foi escolhida como modelo (GOTZMANN, et al., 2010; BAGUR et al., 2011; GREEN et al., 2013). Trata-se, portanto, do primeiro estudo que investiga a capacidade funcional através do TC6' em portadores de IAo assintomáticos, especialmente comparando os indivíduos segundo a gravidade da regurgitação da válvula. Nessa análise, não foi detectada nenhuma diferença nas medidas obtidas em repouso, no pico do esforço ou no quarto minuto da recuperação entre os grupos IAo leve, IAo moderada e IAo grave.

Estudos prévios têm confirmado a presença de correlação entre classe funcional e a DP no TC6' em outras entidades patológicas, como a insuficiência cardíaca (BAJRAKTARI et al., 2011; FORMAN et al., 2012), o que reforça a importância da presença de sintomas para detecção de limitações funcionais pelo TC6'.

O TC6' não fornece informações específicas sobre a função de cada sistema envolvido no exercício ou os mecanismos de limitação do esforço, como é possível avaliar no TCP. Entretanto, ele avalia a tolerância ao exercício em nível submáximo, o que pode refletir melhor as atividades de vida diária (BITTNE et al., 1993; CAHALIN et al., 1996; CARVALHO et al., 2011).

Por se tratar da avaliação em nível submáximo de exercício, a maioria dos estudos tem considerado amostras de indivíduos sintomáticos (CAHALIN et al., 1996; GREEN et al., 2013; SHOEMAKER et al., 2013; PALAU et al., 2016). Nesse

caso, justifica-se a incapacidade em pontuar diferenças entre a gravidade da doença nessa amostra de pacientes com IAo crônica pura assintomáticos.

Uma variável de grande importância na avaliação prognóstica do TC6' é a máxima DP. Alguns estudos têm mostrado que um valor menor ou igual a 300 metros em seis minutos, em portadores de insuficiência cardíaca, indica pior prognóstico, em comparação com os pacientes que percorrem mais que 300 metros (CAHALIN et al., 1996; ROUL et al., 1998). Esse estudo demonstrou que duas variáveis críticas, a DP no TC6' e o VO_2 pico obtido no TCP, apresentam uma fraca correlação (r=0,45; p=0,02) em portadores de IAo crônica assintomáticos, independente do grau de regurgitação da válvula.

Estudos prévios confirmam nossos resultados mostrando fraca correlação entre essas medidas. No estudo de Lucas et al. (1999), conduzido com 307 pacientes com insuficiência cardíaca avançada (fração de ejeção < 35%), o VO_2 pico obtido no TCP sintoma limitado, aplicado num subgrupo de 213 pacientes com VO_2 pico entre 10 - 20 ml/Kg/min, exibiu uma baixa correlação com a DP no TC6' (r = 0,28). Em outro estudo, Roul et al. (1998), também conduzido em 121 pacientes com IC (classes funcionais NYHA- II - III, fração de ejeção 29,6% ± 13%), demonstraram baixa correlação entre VO_2 pico no TCP sintoma limitado e DP no TC6' (r = 0,24).

Entretanto, os resultados descritos na literatura não são homogêneos. Estudos prévios mostram boa correlação entre os resultados do TC6' e do TCP (CAHALIN et al., 1996; FAGGIANO et al., 1997; CARVALHO et al., 2011). Faggiano et al. (1997), em uma amostra de 26 pacientes com insuficiência cardíaca (NYHA II - IV), encontraram uma significante correlação entre a DP no TC6' e o VO_2 pico atingido no TCP (r = 0,63).

A ausência de pesquisas documentando o uso do TC6' em portadores de IAo nos faz remeter a discussão aos estudos com insuficiência cardíaca. O principal fator responsável pela aparente discordância entre os nossos resultados e os de outros investigadores, em contraposição com os resultados obtidos nos

estudos citados acima, pode residir nas características das amostras de cada estudo.

Um dos objetivos deste estudo foi analisar a reprodutibilidade da aplicação do TC6' em portadores de IAo crônica assintomática (classe funcional I, NYHA), mediante a realização de dois testes sequenciais para o mesmo paciente. Sob esse aspecto, os dados mostram que a análise das variáveis DP, FC basal, FC pico e taxação do esforço percebido (BORG 0-10) medidas nos dois TC6' (TC6'-1 e TC6'-2) tiveram correlação muito forte, evidenciando sua reprodutibilidade. Como consenso, a maioria dos trabalhos encontrados na literatura tem utilizado a aplicação de mais de um teste para determinar a distância percorrida, já que esse procedimento pode melhorar a familiarização da técnica pelo paciente (LUCAS et al., 1999; ZUGCK et al., 2000; OPASICH et al., 2001). Corroborando os nossos achados, Cahalin et al. (1996) testaram a reprodutibilidade do TC6' em 20 pacientes portadores de insuficiência cardíaca avançada e encontraram um coeficiente de correlação intra classe estimado de 0,96. Em outro estudo desse laboratório (CARVALHO et al., 2011), também foi identificada correlação forte na análise da reprodutibilidade do TC6' em 16 pacientes portadores de insuficiência cardíaca, classe funcional I – II (NYHA).

5.3 Limitações do estudo

Foram incluídos nesse estudo pacientes portadores de IAo crônica pura assintomáticos, classe funcional I (NYHA) e que fossem capazes e não apresentassem contra-indicação para realizar teste de esforço máximo em cicloergômetro. Pacientes incapazes de realizar o teste ou pacientes sintomáticos (classe funcional III – IV NYHA) não foram representados nessa pesquisa.

Não foi possível realizar o cálculo amostral, tampouco aumentar o tamanho da amostra obtida, apesar dos esforços para tal. A disponibilidade de pacientes com perfil que atendesse os critérios de inclusão e exclusão do estudo mostrou-se modesta no decorrer do estudo, o que repercutiu em tamanho amostral pequeno, limitando a generalização desses resultados. São necessários mais

estudos, com tamanho amostral representativo, para determinar a importância do TCP e do TC6' na caracterização da gravidade da regurgitação aórtica. Devemos, portanto, ressaltar que a busca por homogeneidade da amostra é necessária para que os resultados possam ser comparados, notadamente em um ambiente com múltiplas variáveis impossíveis de serem controladas.

Visto que os voluntários saudáveis incluídos nesse estudo foram obtidos em estudo realizado previamente, não foi possível a obtenção do TC6' para inclusão na análise.

6 CONCLUSÃO

Nosso estudo revelou que, em pacientes portadores de IAo crônica pura assintomáticos, as medidas de trocas gasosas e análise das respostas hemodinâmicas e metabólicas frente ao exercício físico dinâmico podem não caracterizar a gravidade da regurgitação da válvula. Entretanto, apesar de assintomáticos e de apresentarem modestos sinais de remodelamento ventricular esquerdo, os portadores de IAo grave apresentavam-se com capacidade funcional reduzida, podendo esta ser resultado do processo evolutivo da doença.

Nesse contexto, pode-se destacar a importância do TCP na detecção e classificação de reduções na capacidade funcional e no auxílio à definição das características da limitação cardíaca, traduzidas pelo comportamento das curvas plotadas durante o exame pelo sistema de análise metabólica, como a queda do VO_2 e a queda do pulso de O_2.

Por se tratar de uma decisão que envolve tanta complexidade e por não haver um critério definitivamente claro que indique a melhor forma de manejo da doença ou ainda, o melhor momento cirúrgico, o TCP faz-se de grande valia como ferramenta de avaliação desses pacientes portadores de IAo, especialmente no que diz respeito à determinação da capacidade funcional e diferenciação de sintomas. No mesmo paciente, as medidas de trocas gasosas obtidas pelo sistema de análise metabólica durante o TCP, especialmente o VO_2 pico, são reprodutíveis e mínimas mudanças podem acontecer de um ano para outro. Portanto, essas medidas podem ser usadas para seriar o seguimento dos pacientes e alertar para as mínimas mudanças que podem acontecer em termos de estabilidade da doença e presença de sintomas.

O TC6' não foi capaz diferenciar os pacientes portadores de IAo crônica pura assintomáticos quanto à gravidade da regurgitação da válvula, o que reforça a importância da presença de sintomas para detecção de limitações funcionais pelo TC6'.

Porém, esse teste mostrou ser reprodutível nessa amostra de pacientes com IAo, o que sugere ser essa ferramenta útil no seguimento desses pacientes e possível identificação de limitações funcionais que possam vir a surgir com a evolução da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIJAZ, B; SQUIRES, RW; THOMAS, RJ; JOHNSON, BD; ALLINSON, TG. Predictive value of heart rate recovery and peak oxygen consumption for long term mortality in patients with coronary heart disease. **Am J Cardiol**. 2009; 103:1641-1646.

AKO, E; BARBER, N; STEEDEN, J; WALKER, M; MUTHURANGU, V; CARDIAC, MR. A novel non-invasive method of assessing cardiovascular function using magnetic resonance augmented cardiopulmonary exercise testing. **J Am Coll Cardiol**. 2015; 65(10S): A1139.

AMERICAN THORACIC SOCIETY AND THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Statement on cardiopulmonary exercise testing. **Am J Respir Crit Care Med**. 2003; 167: 211-277.

ANDRIANOPOULOS, V; et al. Prognostic value of variables derived from six-minute walk test in patients with COPD: results from the ECLIPSE study. **Respiratory Medicine.** 2015; 109(9): 1138-1146.

ALBOUAINI, K; EGRED M; ALAHMAR, A; WRIGHT, DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. **Postgrad. Med. J.** 2007; 83: 675-682.

ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respr Crit Care Med.** 2002; 166:111-117.

ARENA, R; MYERS, J; ABELLA, J; PEBERDY, M A; BENSIMHON, D; CHASE, P; GUAZZI, M. Development of a Ventilatory Classification System in Patients with Heart Failure. **Circulation**. 2007; 115: 2410-17.

BABA, R; NAGASHIMA, M; GOTO, M; NAGANO, Y; YOKOTA, M; TAUCHI, N; NISHIBATA, K. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. **J Am Coll Cardiol.** 1996; 28: 1567-1572.

BAGUR, R; RODES-CABAU, J; DUMONT, E; LAROCHELLIERE, RD; DOYLE, D; BERTRAND, OF; COTE, M; POIRIER, P; PIBAROT, P. Exercise capacity in patients with severe symptomatic aortic stenosis before and six months after transcatheter aortic valve implantation. **Am J Cardiol.** 2011; 108: 258-264.

BAJRAKTARI, G; ELEZI, S; BERISHA, V; LINDQVIST, P; REXHEPAJ, N; HENEIN, MY. Left ventricular asynchrony and raised filling pressure predict limited exercise performance assessed by 6 minute walk test. **International Journal of Cardiology**. 2011; 146: 385–389.

BANNING, AP; LEWIS, NP; ELBORN, JS; HALL, RJ. Exercise ventilation after balloon dilatation of the mitral valve. **Br Heart J.** 1995; 74: 688.

BARD, RL; GILLESPIE BW; CLARKE, NS; EGAN, TG; NICKLAS, JM. Determining the best ventilator efficiency measure to predict mortality in patients with heart failure. **The journal of heart and lung transplantation**. 2006; 25: 589-95.

BARRON, A; FRANCIS, DP; MAYET, J; EWERT, R; OBST, A; MASON, M; ELKIN, S; HUGHES, AD; WENSEL, R. Oxygen uptake efficiency slope and breathing reserve, not anaerobic threshold, discriminate between patients with cardiovascular disease over chronic obstructive pulmonary disease. **J Am Coll Cardiol**. 2016; 4(4): 252-261.

BARRON, AJ; DHUTIA, NM; GLASER, S; KOCH, B; EWERT, R; OBST, A; DORR, M; VOLZKE, H; FRANCIS, DP; WENSEL, R. Physiology of oxygen uptake kinetics: insights from incremental cardiopulmonary exercise testing in the study of health in polmerania. **IJC Metabolic & Endocrine**. 2015; 7: 3-9.

BEAVER, WL.; WASSERMAN, K.; WHIPP, BJ.; A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. **J. Appl. Physiol**. 1986; 60: 202 – 207.

BELARDINELLI, R; LACALAPRICE, F; CARLE, F; MINNUCCI, A; CIANCI, G; PERNA, G; et al. Exercise induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. **Eur Heart J.** 2003; 24:1304-13.

BEKEREDJIAN, R; GRAYBURN, PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. **Circulation.** 2005; 112: 125-134.

BITTNE, V; WEINER, DH; YUSUF, S; ROGERS, WJ; MCINTYRE, KM; BANGDIWALA, SI; et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. For the SOLVD Investigartors. **JAMA**. 1993; 270(14): 1702-1707.

BONOW, RO. Aortic regurgitation: time to reassess timing of valve replacement? **J Am Coll Cardiol Imaging.** 2011; 4: 231-233.

BONOW, RO; BORER, JS; ROSING, DR; HENRY, WL; PERLMAN, AS; MCINTOSH, CL; et al. Preoperative exercise capacity in symptomatic patients with aortic regurgitation as a predictor of postoperative left ventricular function and long-term prognosis. **Circulation.** 1980;62(6):1280-1290.

BONOW , RB; CARABELLO, B; DE LEON, AC; et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). **Circulation.** 1998; 98: 1949-1984.

BONOW, RO; CHEITLIN, MD; CRAWFORD, MH; DOUGLAS, PS. 36th Bethesda Conference: Elegibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. **Journal of the American College of Cardiology.** 2005; 45(8): 1334-1340.

BONOW, RO; LAKATOS, E; MARON, BJ; EPSTEIN, SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. **Circulation.** 1991;84(4):1625-1635.

BONOW, RO; ROSING, DR; McINTOSH, CL; JONES, M; MARON, BJ; LAN, G; LAKATOS, E; BACHARACH, SL; GREEN, MV; EPSTEIN, SE. The natural history of asyntomatic patients with aortic regurgitation and normal left ventricular function. **Circulation.** 1983; 68(3): 509-517.

BORER, JS; HOCHREITER, C; HERROLD, EM; et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. **Circulation.** 1998; 97: 525-534.

BORER, JS; ROSING, DR; KENT, KM; et al. Left ventricular function at rest and during exercise after aortic valve replacement in patients with aortic regurgitation. **Am J Cardiol**. 1979; 44: 1297-1305.

BOUCHER, CA; KANAREK, DJ; OKADA, RD; HUTTER, AM; STRAUSS, AM; POHOST, GM. Exercise testing in aortic regurgitation: comparison of radionuclide left ventricular ejection with exercise performance at the anaerobic theshould and peak exercise. **Am J Cardiol**. 1983; 52: 801-808.

BOUCHER, CA; WILSON, RA; KANAREK, DJ; HUTTER Jr, AM; OKADA, RD; LIBERTHSON, RR; STRAUSS, W; POHOST, GM. Exercise testing in asymptomatic or minimally symptomatic aortic regurgitation: relationship of left ventricular ejection fraction to left ventricular filling pressure during exercise. **Circulation**. 1983; 67: 1091-1100.

BURNSIDE, WS; SNOWDEN, C. Physiological basis of preoperative cardiopulmonary exercise testing. **Surgery.** 2014; 32(2): 59-62.

BUTLAND, RJ; PANG, J; GROSS, ER; WOODCOCK, AA; GEDDES, DM. two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. **Br Med J (Clin Res Ed)** 1982; 284: 1607-1608.

CAHALIN, LP; CHASE, P; ARENA, R; MYERS, J; BENSIMHON, D; PEBERDY, MA; ASHLEY, E; WEST, E; FORMAN, DE; PINKSTAFF, S; LAVIE, CJ; GUAZZI, M. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. **Heart Fail Rev**. 2013; 18:79-94.

CAHALIN, LP; MATHIER, MA; SEMIGRAN, MJ; DEC, GW; DISALVO, TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. **Chest.** 1996;110(2): 325-32.

CARVALHO, EEV; COSTA, DC; CRESCÊNCI, JC; DE SANTI, GL; PAPA, V; MARQUES, F; SCHMIDT, A; MARIN-NETO, JA; SIMÕES, MV; GALLO JUNIOR, L. Insuficiência cardíaca: comparação entre o teste de caminhada de seis minutos e o teste cardiopulmonar. **Arq Bras Cardiol.** 2011; 97(1): 59-64.

CAWLEY, P,J; OTTO, CM. Valvular regurgitation: does cardiovascular magnetic resonance provide additional information compared to echocardiography? **Minerva cardioangiologica**. 2009; 57(4): 521-535.

CHAUDHRY, S; ARENA, R; WASSERMAN, K et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detect by cardiopulmonary exercise testing. **Am J Cardiol**. 2009; 103: 615-619.

CHOWDHURY, SM; HIJAZI, ZM; FAHEY, JT; RHODES, JF; KAR, S; MAKKAR, R; MULLEN, M; CAO, QL; SHIRALI, GS. Speckle-tracking echocardiographic measures of right ventricular function correlate with improvement in exercise function after percutaneous pulmonary valve implantation. **J Am Soc Echocardiogr.** 2015; 28: 1036–1044.

CHUA, TP; PONIKOWSKI, P; HARRINGTON, D.; et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol.** 1997; 29: 1585-1590.

CRESCIMANNO, G; MODICA, R; LO MAURO, R; MUSUMECI, O; TOSCANO, A; MARRONE, O. Role of the cardio-pulmonary exercise test and six minute walking test in the evaluation of exercise performance in patients with late-onset Pompe disease. **Neuromuscular Disorders**. 2015; 25: 542-547.

DE ARENAZA, DP; PEPPER, J; LEES, B; et al. Preoperative 6-minute walk test adds prognostic information to euroscore in patients undergoing aortic valve replacement. **Heart.** 2010; 96: 113-117.

DE MEESTER, P; BUYS, R; VAN DE BRUAENE, A; GABRIELS, C; VOIGT, JU; VANHEES, L; HERIJGERS, P; TROOST, E; BUDTS, W. Functional and haemodynamic assessment of mild-to-moderate pulmonary valve stenosis at rest and during exercise. **Heart.** 2014; 100: 1354–1359.

DEMPSEY, J.; FOSTER, H.; AINSWORTH, D. Regulation of hyperpnea, hyperventilation, and respiratory muscle recruitment during exercise. In: **Regulation of Breathing.** Ed. A. Pack and J. Dempsey, 1065-34. New York: Marcel Dekker, 1994.

DE SANTI, GL; CARVALHO, EEV; COSTA, DC; CRESCÊNCIO, JC; ROMANO, MMD; SCHMIDT, A; SIMÕES, MV; GALLO JUNIOR, L. Contribution of cardiopulmonary exercise testing of latent systolic dysfunction in chronic aortic regurgitation. **Rev Port Cardiol**. 2013; 32(5): 419-423.

DHOBLE, A; ENRIQUEZ-SARANO, M; KOPECKY, SL; et al. Cardiopulmonary responses to exercise and its utility in patients with aortic stenosis. **Am J Coll Cardiol.** 2014; 113: 1711-1716.

DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A, ABREU-GONZALEZ P, MENDEZ-VARGAS C, MARTIN-CABEZA M, GONZALEZ J, GARCIA-BAUTE MDEL C, DE LA ROSA A, LAYNEZ-CERDEÑA I. Ventilatory efficiency predicts adverse cardiovascular events in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. **Int J Cardiol.** 2014; 177: 1116–1118.

DUJARDIN, KS; ENRIQUEZ-SARANO, M; SCHAFF, HV; BAILEY, KR; SEWARD, JB; TAJIK, AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice: a long-term follow-up study. **Circulation**. 1999; 99: 1851-1857.

FAGGIANO, P; D'ALOIA, A; GUALENI, A; LAVATELLI, A; GIORDANO, A. Assessment of oxygen uptake during the six minute walk test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. **Am Heart J.** 1997; 134(2 Pt 1): 203-206.

FORMAN, DE; FLEG, JL; KITZMAN, DW; BRAWNER, CA; SWANK, AM; McKELVIE, RS; CLARE, RM; ELLIS, SJ; DUNLAP, ME; BITTNER, V. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. **J Am Coll Cardiol**. 2012; 60: 2653-2661.

FORSTER, H. and PAN, L. Exercise hyperpnea: characteristics and control. In: **The lung: scientific foundations**, vol. 2, ed. R. Crystal and J. West, 1553-64. New York: Raven Press, 1991.

GABRIEL, RS; RENAPURKAR, R; BOLEN, MA; VERHAERT, D; LEIBER, M; FLAMM, SD; et al. Comparison of severity of aortic regurgitation by cardiovascular magnetic resonance versus transthoracic echocardiography. **The American journal of cardiology.** 2011; 108(7): 1014-1020.

GALLO JR, L; MACIEL, BC; MARIN-NETO, JA; MARTINS, LEB.; LIMA-FILHO, EC; GOLFETTI, R; CHARCON-MIKAHIL, MPT; Foti, VAM. Control of heart rate during exercise in health and disease. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 1995; 28, 1179-1184.

GITT, A K; WASSERMAN, K; KILKOWSKI, C; KLEEMANN, T; KILKOWSKI, A; BANGERT, M; SCHNEIDER, S; SCHWARZ, A; SENGES, J. Exercise anaerobic threshold and ventilator efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. **Circulation**. 2002; 106: 3079-3084.

GOFORTH, D; JAMES, FW; KAPLAN, S; DONNER, R; MAYS, W. Maximal exercise in children with aortic regurgitation: an adjunct to noninvasive assessment of disease severity. **Am Heart J**. 1984; 108: 1306-1311.

GOLDSCHLAGER, N; PFEIFER, J; COHN, K; POPPER, R; SELZER, A. Natural history of aortic regurgitation. A clinical and hemodynamic study. **Am J Med**. 1973; 54: 577.

GOTZMANN, M; HEHEN, T; GERMING, A; LINDSTAEDT, M; YAZAR, A; LACZKOVICS, A; MUMME, A; MUGGE, A; BOJARA, W. Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on neurohormonal activation, quality of life and 6-minute walk test in severe and symptomatic aortic stenosis. **Heart.** 2010; 96: 1102-1106.

GREEN, P; et al. Relation Between Six-Minute Walk Test Performance and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the PARTNER Trial). **Am J Cardiol.** 2013;112:700-706.

GREWAL, J; McCULLY, RB; KANE, GC; LAM, C; PELLIKKA, PA. Left ventricular function and exercise capacity. **JAMA**. 2009; 301: 286-294.

GUAZZI, M. ADAMS, V; CONRAADS, V; et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Circulation.** 2012; 126: 2261-2274.

GUAZZI, M; ARENA, R; HALLE, M; PIEPOLI, MF; MYERS, J; LAVIE, CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. **Circulation.** 2016; 133: 1-19.

GUAZZI, M; MYERS, J; ARENA, R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. **J Am Coll Cardiol**. 2005; 46: 1883-90.

HEDMAN, K; TAMÁS, E; NYLANDER, E. Decreased aerobic capacity 4 years after aortic valve replacement in male patients operated upon for chronic aortic regurgitation. **Clin Physiol Funct Imaging**. 2012; 32: 167-171.

HELIN, LM; TAMÁS, E; NYLANDER, E. Preoperative longitudinal left ventricular function by tissue Doppler echocardiography at rest and during exercise is valuable in timing of aortic valve surgery in male aortic regurgitation patients. **J Am Soc Echocardiogr**. 2010; 23: 387-395.

HOLLENBERG, M; TAGER, IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. **J Am Coll Cardiol.** 2000; 36: 194-201.

IIDA, N; et al. Transmural compensation of myocardial deformation to preserve left ventricular ejection performance in chronic aortic regurgitation. **J Am Soc Echocardiography.** 2012; 25: 620-8.

ISLA, LP; ZAMORANO, J; FERNANDEZ-GOLFIN, C; CIOCARELLI, S; CORROS, C; SANCHEZ, T; FERREIRÓS, J; MARCOS-ALBERCA, P; ALMERIA, C; RODRIGO, JL; MACAYA, C. 3D color-doppler echocardiography and chronic aortic regurgitation: a novel approach for severity assessment. **International Journal of Cardiology**. 2013; 166: 640-645.

IZUMO, M; SUZUKI, K; MOONEN, M; KOU, S; SHIMOZATO, T; HAYASHI, A; AKASHI, YJ; OSADA, N; OMIYA, K; MIYAKE, F; OHTAKI, E; LANCELLOTTI, P. Changes in mitral regurgitation and left ventricular geometry during exercise affect exercise capacity in patients with systolic heart failure. **Eur J Echocardiogr.** 2011; 12: 54–60.

JEUKENDRUP, A. E.; WALLIS, G. A. Measurement of substrate oxidation during exercise by gas exchance measurements. **Int. J. Sports Med.** 2004; v. 25, p. 415 – 420.

KARAIAN, CH; GREENBERG, BH; RAHIMTOOLA, SH. The relationship between functional class and cardiac performance in patients with chronic aortic insufficiency. **CHEST**. 1985; 88(4): 553-557.

KAWANISHI, DT; McKAY, CR; CHANDRARATNA, PAN; NANNA, M; REID, CL; ELKAYAM, U; SIEGEL, M; RAHIMTOOLA, SH. Cardiovascular response to dynamic exercise in patients with chronic symptomatic mild-to-moderate and severe aortic regurgitation. **Circulation.** 1986; 73: 62-72.

KIM, HJ; PARK, SW; CHO, BR; HONG, SH; PARK, PW; HONG, KP. The role of cardiopulmonary exercise test in mitral and aortic regurgitation: it can predict post-operative results. **The Korean Journal of Internal Medicine**. 2003; 18: 35-39.

KLAINMAN, E; FINK, G; LEBZELTER, J; KRELBAUMM, T; KRAMER, MR. The relationship between left ventricular function assessed by multigated radionuclide test and cardiopulmonary exercise test in patients with ischemic heart disease. **Chest.** 2002; 121: 841-5.

KLEBER, FX; VIETZKE, G; WERNECKE, KD; et al. Impairment of ventilator efficiency in heart failure: prognostic impact. **Circulation.** 2000; 101: 2803-2809.

KLODAS, E; ENRIQUEZ-SARANO, M; TAJIK, AJ; et al. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. **J Am Coll Cardiol.** 1997; 30: 746-52.

KOIKE, A; ITOH, H; TANIGUCHI, K; HIROE, M. Detecting abnormalities in left ventricular function exercise by respiratory measurement. **Circulation.** 1989; 80: 1737-1746.

KUSUNOSE, K; AGARWAL, S; MARWICK, TH; GRIFFIN, BP; POPOVIÉ, ZB. Decision making in asymptomatic aortic regurgitation in the Era of guidelines – incremental values of resting and exercise cardiac dysfunction. **Circ Cardiovasc Imaging**. 2014; 7: 352-362.

LAETHEM, CV; BARTUNEK, J; GOETHALS, M; NELLENS, P; ANDRIES, E; VANDERHEYDEN, M. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. **Am Heart J.** 2005; 149:175-180.

LEVINSON, GE; FRANK, MJ; SCHWARTZ, CJ. The effect of rest and physical effort on the left ventricular burden in mitral and aortic regurgitation. **Am Heart J.** 1970; 80: 791-801.

LEVY F, FAYAD N, JEU A, CHOQUET D, SZYMANSKI C, MALAQUIN D, PELTIER M, TRIBOUILLOY C. The value of cardiopulmonary exercise testing in individuals with apparently asymptomatic severe aortic stenosis: a pilot study. **Arch Cardiovasc Dis.** 2014; 107: 519–528.

LEWIS, RP; BRISTOW, JD; GRISWOLD, HE. Exercise hemodinamics in aortic regurgitation. **Am Heart J.** 1970; 80: 171-176.

LIKOFF, MJ; CHANDLER, SL; KAY, HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. **Am J Cardiol**. 1987; 59: 634-638.

LINDSAY, J; SILVERMAN, A; VAN VOORTHEES, LB. et al. Prognostic implications of left ventricular function during exercise in asymptomatic patients with aortic regurgitation. **Angiology.** 1987; 38: 386-392.

LUCAS, C; STEVENSON, LW; JOHNSON, W; HARTLEY, H; HAMILTON, MA; WALDEN, J; et al. The 6-minute walk and peak oxygen consumption in advanced

heart failure: aerobic capacity and survival. **Am Heart J**. 1999; 138(4 Pt 1): 618-24.

MASSIE, BM; KRAMER, BL; LOGE, D; TOPIC, N; GREENBERG, BH; CHEITLIN, MD; BRISTOW, JD; BYRD, RC. Ejection Fraction response to supine exercise in asymptomatic aortic regurgitation: relation to simultaneous hemodynamic measurements. **J Am Coll Cardiol.** 1985; 5: 847-855.

MANCINI, D; EISEN, H; KUSSMAUL, W; MULL, R; EDMUNDS, L; WILSON, J. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation of ambulatory patients with heart failure. **Circulation**. 1991; 83: 778-86.

McARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do Exercício – Energia, nutrição e desempenho humano.** Guanabara – Koogan, 6ª Ed., 2008.

MESSIKA-ZEITOUN, D; DETAINT, D; LEYE, M; TRIBOUILLOY, C; MICHELENA, HI; PISLARU, S; et al. Comparison of semiquantitative and quantitative assessment of severity of aortic regurgitation: clinical implications. **Journal of the American Society of Echocardiography**. 2011; 24(11):1246-52.

MESSIKA-ZEITOUN, D; JOHNSON, BD; NKOMO, V; et al. Cardioppulmonary exercise testing determination of functional capacity in Mitral regurgitation. Physiologic and outcome implications. **J Am Coll Cardiol**. 2006; 47: 2521-7.

MEZZANI, A; AGOSTONI, P; COHEN-SOLAL, A; CORRÀ, U; JEGIER, A; KOUIDI, E; MAZIC,S; MEURIN, P; PIEPOLI, M; SIMON, A; LAETHEM, C. V.; VANHEES, L. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise physiology section of the european association for cardiovascular prevention and rehabilitation. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.** 2009; 16 (3):249-67.

MILANI, R V; LAVIE, C J; MEHRA, R M. Cardiopulmonary exercise testing: how do we differentiate the cause of dyspnea? **Circulation.** 2004; 110: e27-e31.

MILANI, R V; LAVIE, C J; MEHRA, R M; VENTURA, H O. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. **Mayo Clin Proc**. 2006; 81(12):1603-11.

MISRA, M; THAKUR, R; BHANDARI, K; PURI, VK. Value of the treadmill exercise test in asymptomatic and minimally symptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. **International journal of cardiology.** 1987;15(3):309-16.

MYERS, J. Application of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. **Int. J. Sports Med.** 2005; 26 (supp. 1): 49 – 55.

NEDER, JA.; NERY, LE. **Fisiologia Clínica do Exercício – Teoria e prática**. Artes médicas, 1ª Ed., 2003.

NISHIMURA, RA; et al. AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice Guidelines. **Circulation**. 2014; 129: 2440-2492.

NOAKES, TD. Testing for maximum oxygen consumption has produced a brainless model of human exercise performance. **Br J Sports Med**. 2008; 42:551-555.

OLDER, P; HALL, A. The role of cardiopulmonary exercise testing for the preoperative evaluation of the elderly. In: WASSERMAN, K, ed. **Exercise gas exchange in heart disease.** Armonk, New York: Futura Publishing Company, Inc; 1996: 287-298.

OLDER, P; HALL, A; HADER, R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly**. Chest**. 1999; 116: 355-362.

OLIVEIRA, RB; MYERS, J; ARAÚJO, CG; ABELLA, J; MANDIC, S; FROELICHER, V. Maximal exercise oxygen pulse as a predictor of mortality among male veterans referred for exercise testing. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**. 2009; 16:358-364.

OLIVEIRA, RB; MYERS, J; ARAÚJO, CGS. Long-term stability of the oxygen pulse curve during maximal exercise. **Clinics**. 2011; 66(2): 203-209.

OPASICH, C; PINNA, GD; MAZZA, A; FEBO, O; RICARDI, R; RICARDI, PG; et al. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure: is it a useful indicator in clinical practice? **Eur Heart J**. 2001; 22(6): 488-496.

PALAU, P; DOMÍNGUEZ, E; NÚÑEZ, E; SANCHIS, J; SANTAS, E; NÚÑEZ, J. Six-minute walk test in moderate to severe heart failure with preserved ejection fraction: useful for functional capacity assessment? **International Journal of Cardiology**. 2016; 203: 800-802.

PARASKEVAIDIS, IA; TSIAPRAS, D; KYRZOPOULOS, S; COKKINOS, P; ILIODROMITIS, EK; PARISSIS, J; KREMASTINOS, DT. The role of left ventricular long-axis contraction in patients with asymptomatic aortic regurgitation. **J Am Soc Echocardiogr**. 2006; 19: 249-254.

PARKER, MW; THOMPSON, PD. Exercise in valvular heart disease: risks and benefits. **Progress in Cardiovascular Diseases**. 2011; 53: 437-446.

PICANO, E; PIBAROT, P; LANCELLOTTI, P; MONIN, JL; BONOW, RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. **J Am Coll Cardiol.** 2009; 54: 2251-60.

POWERS, SK. and HOWLEY, ET. **Fisiologia do Exercício – Teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho**. Manole, 5ª Ed., 2006.

RHODES, J; FISCHBACH, PS; PATEL, H; HIJAZI, ZM. Factors affecting the exercise capacity of pediatric patients with aortic regurgitation. **Pediatr Cardiol.** 2000; 21: 328-333.

ROUL, G; GERMAIN, P; BAREISS, P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure. **Am Heart J**. 1998; 136(3): 449-57.

SANTIN, B. Physiological effects of physical conditioning. **Med Sci Sports**. 1969; 1: 50-56.

SARA, L; SZARF, G; TACHIBANA, A; SHIOZAKI, AA; VILLA, AV; OLIVEIRA, AC; ALBUQUERQUE, AS; ROCHITTE, CE; et al. II Diretriz de ressonância magnética e tomografia computadorizada cardiovascular da sociedade brasileira de cardiologia e do colégio brasileiro de radiologia. **Arq Bras Cardiol**. 2014; 103(6): 1-86.

SARULLO, F. M; FAZIO, G; BRUSCA, I; FASULLO, S; PATERNA, S; LICATA, P; NOVO, G; NOVO, S; Di PASQUALE, P. Cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: prognostic comparison from peak VO_2 and VE/VCO_2 slope. **The open cardiovascular medicine journal**. 2010; 4:127-134.

SCRIVEN, AJI; LIPKIN, DP; FOX, KM; POOLE-WILSON, PA. Maximal oxygen uptake in severe aortic regurgitation: a different view of left ventricular function. **Am Heart J.** 1990; 120: 902-909.

SHARMA, S; ELLIOTT, PM; WHYTE, G; MAHON, N; VIRDEE, MS; MIST, B; McKENNA, WJ. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. **J Am Coll Cardiol.** 2000; 36: 864-870.

SHEN, WF; FLETCHER, PJ; ROUBIN, GS; HARRIS, PJ; KELLY, DT. Relation between left ventricular functional reserve during exercise and resting systolic loading conditions in chronic aortic regurgitation**. Am J Coll Cardiol**. 1985; 58: 757-761.

SHEN, WF; ROUBIN, GS; FLETCHER, PJ; CHOONG, CY; HUTTON, BF; HARRIS, PJ; KELLY, DT. Effects of upright and supine position on cardiac rest and exercise response in aortic regurgitation. **Am J Cardiol**. 1985; 55:428-431.

SHOEMAKER, MJ; CURTIS, AB; VANGSNES, E; DICKINSON, MG. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. **Cardiopulmonary Physical Therapy Journal.** 2013; 24(3): 21-29.

SJOGAARD, G; SAUARD, G; JUEL, C. Muscle blood flow during isometric activity and its relation to muscle fatigue. **European Journal of Applied Physiology**. 1988; 57: 327-35.

SMOLANDER, J; SAALO, J; KORHONEN, O. Effect of workload on cutaneous vascular response to exercise. **Journal of Applied Physiology.** 1991; 71: 1614-19.

SOARES, SMTP; JANNUZZI, HPC; KASSAB, MFO; NUCCI, LB; PASCHOAL, MA. Investigation of the immediate pre-operative physical capacity of patients scheduled for elective abdominal surgery using the 6-minute walk test. **Physiotherapy.** 2015; 101: 292-297.

SONDERGAARD, L; LINDVIG, K; HILDEBRANDT, P; THOMSEN, C; STAHLBERG, F; JOEN, T; et al. Quantification of aortic regurgitation by magnetic resonance velocity mapping. **American heart journal**. 1993; 125(4): 1081-90.

SOKMEN, G; SOKMEN, A; DUZENLI, A; SOYLU, A; OZDEMIR, K. Assessment of myocardial velocities and global function of the left ventricle in asymptomatic patients with moderate-to-severe chronic aortic regurgitation: a tissue Doppler echocardiographic study. **Echocardiography**. 2007; 24: 609-614.

STEINGART, RM; YEE, C; WEINSTEIN, L; SCHEUER, J. Radionuclide ventriculographic study of adaptations to exercise in aortic regurgitation. **Am J cardiol.** 1983; 51: 483-488.

TAMÁS, E; BROQVIST, M; OLSSON, E; FRANZÉN, S; NYLANDER, E. Exercise radionuclide ventriculography for predicting post-operative left ventricular function in chronic aortic regurgitation. **J Am Coll Cardiol Img**. 2009; 2: 48-55.

TANABE, Y; SUZUKI, M; TAKAHASHI, M; OSHIMA, M; YAMAZAKI, Y; YAMAGUCHI, T; IGARASHI, Y; TAMURA, Y; YAMAZOE, M; SHIBATA, A. Acute effect of percutaneous transvenous mitral commissurotomy on ventilatory and hemodynamic responses to exercise: pathophysiological basis for early symptomatic improvement. **Circulation.** 1993; 88(pt 1): 1770–1778.

TARASOUTCHI, F. Insuficiência aortica. In: NOBRE, F; SERRANO Jr, CV. **Tratado de cardiologia – Socesp**. Ed. Manole, 2005, 972-978.

TARASOUTCHI, F; GRINBERG, M; SPINA, GS; SAMPAIO, RO; CARDOSO, L; ROSSI, EG; et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. **Journal of the American College of Cardiology.** 2003;41(8):1316-24.

TARASOUTCHI, F; MONTERA, MW; GRINBERG, M; BARBOSA, MR; PIÑEIRO, DJ; SÁNCHEZ, CRM; BARBOSA, MM; BARBOSA, GV; et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. **Arq Bras Cardiol.** 2011; 97(5 supl. 1): 1-67.

THOMPSON, R; ROSS, I; LESLIE, P; EASTHOPE, R. Haemodynamic adaptation to exercise in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. **Cardiovascular research**. 1985; 19: 212-218.

VEIRE, N. R. V.; LAETHEM, C. V.; PHILIPPÉ, J.; WINTER, O. D.; BACKER, G. D.; VANDERHEYDEN, M.; SUTTER, J. D. VE/VCO2 slope and oxygen uptake efficiency slope in patients with coronary artery disease and intermediate peak VO2. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.** 2006; 13: 916-923.

VINEREANU, D; IONESCU, AA; FRASER, AG. Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. **Heart.** 2002. 85: 30-36.

WAHI, S; HALUSKA, B; PASQUET, A; CASE, C; RIMMERMAN, CM; MARWICK, TH. Exercise echocardiography predicts development of left ventricular dysfunction in medically and surgically treated patients with asymptomatic severe aortic regurgitation. **Heart.** 2000; 84: 606-614.

WASSERMAN, K.; HANSEN, J.E.; SUE, D.; WHIPP, B.J.; CASABURI, R. **Principles of Exercise Testing and Interpretation**. Lippincott Williams and Wilkins, 4th Ed., 2004.

WASSERMAN, K.; McILROY, M. B. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. **Am. J. Cardiol**. 1964; v. 14, p. 844 – 852.

ZOBL, E. et al. Effect of exercise on the cerebral circulation and metabolism. **Journal of Applied Physiology.** 1965; 20: 1289-93.

ZUGCK, C; KRUGER, C; DURR, S; GERBER, SH; HAUNSTETTER, A; HORNIG, K; et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? **Eur Heart J.** 2000; 21(7): 540-549.

APÊNDICE A

Termo de consentimento pós informado.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – USP

Divisão de Cardiologia - Laboratório de Fisiologia do Exercício

Fones: (16) 3602-2782 / 3602-2599

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisa: Teste cardiopulmonar máximo em cicloergômetro em portadores de Insuficiência Aórtica. Correlação com a sintomatologia clínica e o volume regurgitante obtido por métodos de imagem.

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. André Schmidt

Ms. Daniela Caetano Costa dos Reis

Você está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa. Este projeto de pesquisa envolverá pacientes que, como você, apresentam Insuficiência Aórtica. Esta doença da valva aórtica do coração costuma demorar muito para causar sintomas e atualmente precisa fazer uma cirurgia para resolver o problema. Alguns pacientes demoram muito para identificar o problema e a operar por não terem qualquer sintoma e o coração fica afetado por conta disso. Se pudermos identificar antes quando o coração começa a ficar mais "fraco", este enfraquecimento pode ser evitado.

A pesquisa é feita para procurar conhecer a maneira como o coração é capaz de se adaptar em condições de exercício físico e associar isso à resposta observada nos exames de imagem (Dopplerecocardiograma e Ressonância Magnética Cardíaca) realizados em suas consultas anteriores. Dentre os benefícios da pesquisa para o paciente destacamos a possibilidade

de conhecer a real capacidade funcional através dos exames de esforço a serem realizados e a contribuição da pesquisa em se observar o melhor momento cirúrgico.

Caso concorde em participar do estudo, será submetido(a) a uma avaliação clínica por um médico cardiologista da equipe responsável pelo projeto, a fim de avaliar os sintomas e alterações clínicas que você apresenta no momento. Em seguida, você será submetido(a) a dois testes de esforço, em dias separados (provavelmente uma semana entre os dois testes). O primeiro teste de exercício será em bicicleta ergométrica, onde serão analisados os gases da sua respiração. O segundo trata-se de um teste de caminhada onde você percorrerá um corredor plano de 30 metros durante seis minutos. Ambos os testes serão monitorados por um médico e um fisioterapeuta.

Os principais desconfortos e riscos possíveis para estes procedimentos são sintomas relacionados com a realização do esforço físico: dor no peito, dor de cabeça, náuseas, vômitos, variação de pressão, infarto no coração, arritmias, parada cardíaca, derrame cerebral e morte. Todos os exames serão acompanhados e devidamente monitorados por, no mínimo, 2 profissionais especializados (médico e fisioterapeuta), capazes de identificar a iminência de desconfortos e interromper o exame em casos de necessidade. O laboratório de fisiologia do exercício, assim como a enfermaria de cardiologia (onde serão realizados os testes de caminhada de seis minutos), estão devidamente equipados com material de urgência e emergência para eventuais intercorrências. Todos os voluntários recrutados para essa pesquisa terão direito à assistência dentro do HCFMRP – USP em casos de intercorrências advindas do protocolo de pesquisa.

Para participar da pesquisa os voluntários terão de comparecer ao hospital em dois dias diferentes e cientes de que não serão reembolsados de quaisquer despesas que porventura tenham, como com o transporte ou alimentação.

Todos os pacientes que se voluntariarem a participar da pesquisa serão acompanhados por um médico e o fisioterapeuta responsável durante toda a execução da mesma e têm a garantia de receberem resposta a qualquer dúvida ou esclarecimento referente aos procedimentos, riscos e benefícios, bem como aos resultados da pesquisa. Para quaisquer dúvidas, a pesquisadora responsável pelo projeto, Daniela Caetano Costa dos Reis, estará à disposição. Os telefones para contato são: (16) 3602-2782 (Laboratório de Fisiologia do Exercício,

HCFMRP - USP), (16) 3602-2599 (Recepção da Divisão de Cardiologia, HCFMRP - USP) e (16) 98102-5954 (telefone celular).

Os voluntários terão garantia de sigilo que assegure sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Nenhuma informação pessoal será divulgada, assim como fotos e imagens que exponham a identidade do voluntário, garantindo seu anonimato na divulgação dos resultados.

Os pacientes que forem convidados e todos os pacientes participantes da pesquisa terão liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do seu seguimento e tratamento neste hospital.

Todos os participantes receberão uma cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclacerido devidamente assinada pelos responsáveis e poderão entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP – USP pelo telefone: (016) 3602-2228.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Participante:_____

Assinatura do participante: _____

Pesquisador responsável: Daniela Caetano Costa dos Reis

Assinatura do pesquisador: _____

ANEXO A

Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – plataforma Brasil, número 774.090 em 13/08/2014.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Teste cardiopulmonar máximo em cicloergômetro em portadores de Insuficiência Aórtica. Correlação com a sintomatologia clínica e o volume regurgitante obtido por métodos de imagem.

Pesquisador: Daniela Caetano Costa dos Reis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32185314.8.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 774.090

Data da Relatoria: 13/08/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa de Daniela Caetano Costa dos Reis com orientação do Prof. Dr. André Schmidt, doutorado do Departamento de Clínica Mécica da FMRP-USP.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a capacidade funcional dos indivíduos portadores de insuficiência aórtica crônica através do teste cardiopulmonar e teste de caminhada de seis minutos e correlacionar as medidas de capacidade funcional com a classe funcional (NYHA) e com a gravidade da lesão, determinada pelo volume de regurgitação valvar/fração regurgitante, e demais parâmetros funcionais obtidos pela ressonância magnética cardíaca e/ou Dopplerecocardiografia.

Objetivo Secundário: Avaliar se, é possível caracterizar os grupos previamente definidos pelo volume regurgitante por meio de valores obtidos com as provas funcionais, caracterizando assim método não invasivo e de baixo custo operacional para seguimento longitudinal de portadores de IAo moderada e grave, visando indicação do momento adequado para intervenção cirúrgica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: dor no peito, cefaleia, náuseas, vômitos, variação da Pressão Arterial, Infarto do miocárdio, arritmias, parada cardíaca, derrame cerebral e morte.

Benefícios: conhecer a capacidade funcional real determinada pelo Teste Cardiopulmonar; contribuir para observar o melhor momento cirúrgico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão incluídos pacientes portadores de Insuficiência aórtica em seguimento no ambulatório de valvulopatias do HCFMRP-USP. O grupode estudo deverá conter pacientes com distintos graus de IAo (leve, moderada e grave) em acordo com o volume regurgitante obtido em exame de ressonância magnética cardíaca/Dopplerecocardiografia realizado dentro da rotina de avaliação de portadores de valvulopatia, listado abaixo:LEVE: 30mL; MODERADA: 30 a 59mL; GRAVE: 60mL. Espera-se obter uma amostra com 40% de casos leves, 30% moderados e 30% graves. A amostra total estimada é de 50 pacientes. Não foi realizado cálculo amostral por conta do estudo visar a caracterização funcional das diversas faixas de gravidade da IAo. Todos os pacientes serão submetidos à avaliação clínica previamente, por médico, ao início dos exames complementares com vistas à determinação da presença de sintomas e caracterização da Classe Funcional segundo os critérios da New York Heart Association e classificação de SAS (specific activity scale). Os dados relativos aos parâmetros funcionais dos métodos de imagem serão coletados por meio de revisão do prontuário médico.Todos os voluntários estudados serão submetidos a um teste de esforço cardiopulmonar máximo. O protocolo consistirá na realização de esforço físico dinâmico na posição sentada, em cicloergômetro de frenagem eletromagnética. A potência aplicada no
cicloergômetro será do tipo rampa, com intensidade de potência determinada segundo fórmula desenvolvida por Wasserman (2004), baseada em características antropométricas, idade e gênero. As variáveis ventilatórias serão obtidas neste protocolo, usando-se um ergoespirômetro (CPX/D MedGraphics), que permite a aquisição, processamento e armazenamento dessas variáveis de respiração a respiração. Os voluntários deverão realizar o esforço aplicado até a potência em que se atinja a exaustão física, ou o aparecimento de sinais indicativos que requeiram a interrupção do teste (hipotensão arterial, arritmias, elevações anormais da pressão arterial sistêmica). Os Testes de Caminhada de Seis Minutos (TC6') serão aplicados em um corredor de 30 metros, com marcações a cada 5 metros, para exata determinação da distância percorrida(13). Os pacientes serão monitorizados pelo cardiofrequencímetro Polar® S810, com registro
instantâneo e armazenamento dos valores de FC; os valores da pressão arterial obtidos pelo método auscultatório (esfigmomanômetro aneróide) antes do teste, imediatamente após o
término, no segundo e quarto minutos de recuperação, e o índice de percepção da intensidade de esforço de Borg (CR10) obtido no início e no final do teste. A FC pico será obtida na análise posterior dos dados armazenados pelo software POLAR® Precision Performance SW. Os pacientes

serão orientados a andar numa velocidade máxima durante os 6 minutos do teste (TC6´1); se necessário, eles podem parar para descansar, e em seguida retomar o teste. Os examinadores utilizarão frases de incentivo para que os pacientes mantenham o mesmo ritmo de caminhada até o final do teste, e ao final de 6 minutos será medida a distância percorrida (DP). Após um intervalo mínimo de 30 minutos e máximo de 45 minutos, os pacientes repetirão o teste de caminhada (TC6´2), seguindo o mesmo método.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto de Pesquisa Versão II de 12/08/2014 e TCLE Versão II de 12/08/2014 aprovados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão II de 12/08/2014, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão II de 12/08/2014, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRAO PRETO, 01 de Setembro de 2014

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO B

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP – USP em 2009.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

HC
USP - RIBEIRÃO

Ribeirão Preto, 31 de março de 2009

Ofício nº 960/2009
CEP/SPC

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"TESTE ERGOESPIROMÉTRICO MÁXIMO EM CICLOERGÔMETRO. VALIDAÇÃO DE EQUAÇÕES PARA SE OTIMIZAR A DURAÇÃO DA RAMPA DE POTÊNCIA APLICADA EM PESSOAS SAUDÁVEIS E CORONARIOPATAS ANTES E APÓS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 283ª Reunião Ordinária realizada em 30/03/2009 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,** de acordo com o Processo HCRP nº 1593/2009.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
DANIELA CAETANO COSTA
PROF. DR. ANDRÉ SCHMIDT (Supervisor)
Depto. de Clínica Médica – Divisão de Cardiologia