UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

EDUARDO RUBIO AZEVEDO

Correlação entre diferentes métodos de avaliação clínica da classe funcional e da qualidade de vida relacionada à saúde com o resultado do teste cardiopulmonar em pacientes com Insuficiência Cardíaca

Ribeirão Preto

2020

EDUARDO RUBIO AZEVEDO

Correlação entre diferentes métodos de avaliação clínica da classe funcional e da qualidade de vida relacionada à saúde com o resultado do teste cardiopulmonar em pacientes com Insuficiência Cardíaca

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, Programa de Clínica Médica, Área de Investigação Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Azevedo, Eduardo Rubio

Correlação entre diferentes métodos de avaliação clínica da classe funcional e da qualidade de vida relacionada à saúde com o resultado do teste cardiopulmonar em pacientes com Insuficiência Cardíaca / Eduardo Rubio Azevedo; orientador Marcus Vinícius Simões. - Ribeirão Preto, 2020.

101f

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões

1. Insuficiência Cardíaca. 2. Classe funcional. 3. Aptidão cardiorrespiratória. 4. Qualidade de vida.

Nome: AZEVEDO, Eduardo Rubio

Título: Correlação entre diferentes métodos de avaliação clínica da classe funcional e da qualidade de vida relacionada à saúde com o resultado do teste cardiopulmonar em pacientes com Insuficiência Cardíaca.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Programa de Clínica Médica, Área de Investigação Clínica.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família.

Meus pais Ayrton e Marta, meu irmão Marcelo e minha esposa Josaine.

Todo o esforço aqui entregue só foi possível através do amor incondicional que vocês têm por mim.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar esta sessão agradecendo à minha família.

Primeiramente meus pais, Ayrton e Marta. Vocês são os principais responsáveis por tudo o que conquistei até hoje em minha vida. O amor incondicional que recebo desde o nascimento, a amizade, o carinho e o apoio contínuo são os alicerces do que construí até hoje. Nunca serei capaz de retribuir à altura o que vocês já fizeram por mim.

Ao meu irmão, Marcelo. Companheiro de uma vida inteira. Que também trilha seu caminho no mundo acadêmico com muito êxito. O seu trabalho e empenho me é fonte de inspiração.

À minha esposa Josaine. Não tenho palavras para agradecer todo o empenho, paciência e dedicação entregues durante todas as fases deste projeto. A concretização deste trabalho passa diretamente pelo amor que eu tive o privilégio de receber de você.

Especial gratidão também devo externar ao meu orientador, Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões. A clareza e absoluta competência na condução desta pesquisa me servirão de lição para sempre. Muito obrigado também por todas as orientações e paciência ao longo destes últimos três anos. As maiores conquistas sem dúvidas serão a sua amizade e reconhecimento.

Ao Prof. Dr. Lourenço Gallo-Júnior por sempre deixar abertas as portas de seu laboratório para condução de grande parte da pesquisa e a todos envolvidos diretamente na execução deste trabalho, em especial ao Dr. Júlio César Crescêncio, ao Dr. Luciano Fonseca Lemos de Oliveira, à Dra. Denise Mayumi Tanaka e à Dra. Débora Cristine Prévide Teixeira da Cunha.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	20
Epidemiologia da IC no Brasil e no mundo.....	20
Variadas formas de classificação da IC.....	23
Fatores prognósticos no contexto da IC.....	25
<i>Aptidão cardiorrespiratória como marcador prognóstico</i>	<i>27</i>
<i>Aptidão cardiorrespiratória como marcador prognóstico na insuficiência</i> <i>cardíaca.....</i>	<i>29</i>
Classificação da <i>New York Heart Association (NYHA)</i>	32
Classificação Funcional pela <i>Specific Activity Scale (SAS)</i>	33
Qualidade de vida relacionada à saúde.....	36
<i>Qualidade de vida relacionada à saúde como marcador prognóstico na IC.....</i>	<i>36</i>
<i>Qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelo Kansas City Cardiomyopathy</i> <i>Questionnaire.....</i>	<i>37</i>
Avaliação do status clínico sob a perspectiva do paciente.....	39
Teste ergométrico e teste cardiopulmonar.....	40
Comparação entre os diferentes métodos de avaliação da capacidade funcional.....	43
Avaliação clínica do paciente através de métodos auto administrados (<i>Patient-Reported Outcome Measures – PROM</i>).....	45
OBJETIVOS.....	48
Objetivo geral.....	48
Objetivos específicos.....	48

CAUSÍSTICA E MÉTODOS.....	49
Desenho geral do estudo.....	49
Critérios de Inclusão e Exclusão.....	50
Aspectos Éticos.....	51
Métodos de Avaliação.....	52
<i>Avaliação da capacidade funcional pela New York Heart Association.....</i>	52
<i>Avaliação da capacidade funcional pela Specific Activity Scale.....</i>	52
<i>Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde pelo Kansas City</i>	
<i>Cardiomyopathy Questionnaire.....</i>	53
<i>Avaliação da capacidade funcional pela New York Heart Association auto</i>	
<i>aplicada.....</i>	53
<i>Teste Cardiopulmonar.....</i>	54
Análise estatística e interpretação dos dados.....	57
RESULTADOS.....	60
Constituição da casuística.....	60
Correlação entre os achados de classe funcional avaliados pelo método da <i>NYHA</i> e pelo	
teste cardiopulmonar.....	62
Correlação entre os achados de classe funcional avaliados pelo método da <i>SAS</i> e pelo	
teste cardiopulmonar.....	65
Correlação entre os achados de classe funcional avaliados pelo método da <i>NYHA</i> auto	
aplicada e pelo teste cardiopulmonar.....	68
Correlação entre os achados da qualidade de vida relacionado à saúde pelo score do	
<i>KCCQ</i> e o <i>VO2</i> pico avaliado pelo teste cardiopulmonar.....	70
Descrição comparativa entre as médias de <i>VO2</i> pico para cada grupo de pacientes	

classificados entre as classes funcionais pelos métodos da NYHA e da SAS.....	73
Análise do índice de reclassificação líquida (<i>Net Reclassification Index – NRI</i>) da SAS em relação à NYHA.....	74
 DISCUSSÃO.....	 77
Desenho do estudo, constituição da casuística e objetivos traçados.....	79
Correlação da NYHA com o valor de VO2 pico medido no teste cardiopulmonar.....	83
Correlação da SAS com o valor de VO2 pico medido no teste cardiopulmonar.....	85
SAS como ferramenta superior à classificação da NYHA na identificação de pacientes com limitação funcional leve.....	87
Correlação entre as <i>Patient Reported Outcomes Measures</i> e o valor do VO2 pico avaliado no teste cardiopulmonar.....	88
 CONCLUSÃO.....	 91
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 92
 ANEXO A: <i>Kansas City Cardiomyopathy Questinnaire</i>	 95
ANEXO B: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.....	98
ANEXO C: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	99

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	ácido acetilsalicílico
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ARA	antagonistas dos receptores de angiotensina
BB	Beta bloqueadores
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA	Estados Unidos da América
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEI	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária
ICFEP	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
ICFER	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
Kg	Quilograma
MET	Equivalente metabólico
MLHFQ	<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>
mmHg	milímetros de mercúrio
n	Número
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PAM	pressão arterial média
PROM	<i>Patient-reported Outcome Measures</i>
RER	<i>Respiratory exchange Ratio</i>
RR	Risco relativo
SAS	<i>Specific Activity Scale</i>
USP	Universidade de São Paulo
VO ₂	consumo de oxigênio

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação funcional da <i>New York Heart Association (NYHA)</i>	33
Tabela 2: Classificação da <i>Specific Activity scale</i>	35
Tabela 3: Esquema ilustrativo das perguntas a serem apresentadas ao paciente na classificação da <i>New York Heart Association</i> auto aplicada.....	40
Tabela 4: Aspectos demográficos e clínicos dos pacientes avaliados.....	60
Tabela 5: Análise descritiva das variáveis do teste cardiopulmonar.....	62
Tabela 6: Distribuição dos pacientes de acordo com a avaliação da capacidade funcional pelos diferentes métodos.....	62
Tabela 7: Resultados do VO ₂ pico nas diferentes classes funcionais avaliadas pela <i>NYHA</i>	63
Tabela 8: Concordância entre os resultados da CF avaliada pelo teste cardiopulmonar e pela <i>NYHA</i>	64
Tabela 9: Tabela de contingência entre os subgrupos de “IC com sintomas leves” e “IC com sintomas moderados a graves” avaliados pelo escore da <i>NYHA</i> e pelo teste cardiopulmonar (TCP).....	65
Tabela 10: Resultado do VO ₂ pico nas diferentes classes funcionais avaliadas pela <i>SAS</i>	65
Tabela 11: Correlação entre o teste cardiopulmonar e o método da <i>SAS</i>	67
Tabela 12: Tabe de contingência entre os subgrupos de “IC com sintomas leves” e “IC	

sintomas moderados a graves” avaliados pelo escore da SAS e pelo teste cardiopulmonar (TCP).....	67
Tabela 13: Resultado do VO2 pico nas diferentes classes funcionais avaliadas pela <i>NYHA</i> auto aplicada.....	68
Tabela 14: Correlação entre o teste cardiopulmonar e o método da <i>NYHA</i> auto aplicada.....	69
Tabela 15: Tabela de contingência entre os subgrupos de “IC com sintomas leves” e “IC sintomas moderados a graves” avaliados pelo escore da <i>NYHA</i> auto aplicada e pelo teste cardiopulmonar (TCP).....	70
Tabela 16: Comparação das médias de VO2 pico nas diferentes classes funcionais avaliadas pela <i>NYHA</i> e pela <i>SAS</i>	73
Tabela 17: Concordância entre os resultados de avaliação da CF utilizando-se a <i>SAS</i> e a <i>NYHA</i> com o TCP.....	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Traçado das variáveis ergoespirométricas (consumo de oxigênio, produção de dióxido de carbono e ventilação pulmonar) durante a realização do teste cardiopulmonar.....56

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Relação entre a sobrevida livre de eventos e a classificação da <i>NYHA</i>	30
Gráfico 2: Relação entre a sobrevida e valor de VO ₂ pico avaliado num teste cardiopulmonar.....	31
Gráfico 3: Distribuições e relação entre alterações no <i>KCCQ</i> e alterações no VO ₂ pico em 12 Meses.....	39
Gráfico 4: Valores individuais do VO ₂ pico conforme o resultado da CF avaliada pela <i>NYHA</i>	63
Gráfico 5: Valores individuais do VO ₂ pico conforme o resultado da CF avaliada pela <i>SAS</i>	66
Gráfico 6: Valores individuais do VO ₂ pico conforme o resultado da CF avaliada pela <i>NYHA</i> auto aplicada.....	69
Gráfico 7: Valores individuais do VO ₂ pico conforme o resultado do escore global do <i>KCCQ</i>	71
Gráfico 8: Valores individuais do VO ₂ pico conforme o resultado do escore de domínio físico do <i>KCCQ</i>	72
Gráfico 9: Valores individuais do VO ₂ pico conforme o resultado do escore de domínio funcional do <i>KCCQ</i>	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios de <i>Framingham</i> para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC).....	50
Quadro 2: Interpretação do coeficiente Kappa.....	57
Quadro 3: Interpretação do coeficiente de correlação de <i>Pearson</i>	58

RESUMO

Azevedo, ER. **Correlação entre diferentes métodos de avaliação clínica da classe funcional e da qualidade de vida relacionada à saúde com o resultado do teste cardiopulmonar em pacientes com Insuficiência Cardíaca.** 101f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2020.

Embasamento racional: A avaliação da capacidade funcional de pacientes acometidos pela síndrome clínica de Insuficiência Cardíaca (a IC) é componente chave na correta avaliação clínica e definição terapêutica desses pacientes. Tal dado se dá, principalmente, pelo já comprovado poder de predição prognóstica relacionada a tal informação. Tem-se hoje que o padrão ouro para a determinação da classe funcional seja a mensuração do VO₂ pico alcançado num teste cardiopulmonar com esforço máximo. Porém, pela indisponibilidade em muitos serviços e por dificuldades técnicas e logísticas, tal exame ainda não é amplamente disponibilizado em serviços de saúde que prestam atendimento à pacientes cardiológicos. Tal fato impõe, de certa forma, grande valor na correta determinação da capacidade funcional por métodos clínicos. Temos hoje diversas ferramentas de avaliação clínica da capacidade funcional e de determinação de sintomas e limitações físicas relacionadas à IC, sendo a mais amplamente utilizada a classificação da *NYHA*, que exhibe, contudo, comprovadas limitações (baixa reprodutibilidade, baixa acurácia e elevada subjetividade implícita em sua execução). Dessa forma, outros métodos clínicos vêm sendo estudados com o objetivo de suplantar a classificação da *NYHA* como método clínico de escolha para determinação de limitações funcionais relacionadas à IC. Dentre os métodos clínicos então empregados neste contexto, destacamos a classificação da *Specific Activity Scale (SAS)* e os *Patient Reported Outcome Measures (PROM)*, como a *NYHA* auto aplicada e o escore de qualidade de vida relacionado à saúde do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)*. Ainda que muito se conheça sobre tais métodos, não há na literatura estudo de correlação direta comparando-os com o padrão ouro (teste cardiopulmonar) sob a ótica da correta determinação da classe funcional.

Objetivos: Os objetivos do presente estudo são avaliar de forma comparativa os métodos clínicos de mensuração da capacidade funcional, correlacionando tais resultados com os obtidos pelo teste cardiopulmonar. **Métodos:** Foram estudados 101 pacientes (42 mulheres) portadores do diagnóstico de IC, através de um estudo prospectivo, observacional, de comparação de métodos. Num único dia, os pacientes se submeteram a: 1 – Avaliação da classe funcional pelo método da *NYHA*; 2 – Avaliação da classe funcional pelo método da *SAS*; 3 – Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde pelo questionário *KCCQ*; 4 – Resposta ao questionário auto aplicado da *NYHA*; 5 – Teste cardiopulmonar. Para análise estatística da concordância geral dos métodos clínicos de avaliação da capacidade funcional com o teste cardiopulmonar, aplicamos o coeficiente de *Kappa de Cohen* ou o teste exato de *Fisher*. Para comparação entre as médias de VO₂ pico alcançada em cada classe funcional determinada pela *NYHA* e pela *SAS*, utilizamos o teste t de Student. Para comparação simultânea de múltiplos valores de média, utilizamos o teste ANOVA de múltiplas medidas, seguida pelo pós-teste de Tukey-Kramer. A análise de correlação entre os resultados das variáveis quantitativas foi realizada mediante cálculo do coeficiente de correlação de Pearson. Para avaliação da capacidade de reclassificação correta pela *SAS* em relação à *NYHA*, utilizamos o *Net Reclassification Index (NRI)*. Para comparação de proporções pareadas utilizamos o teste de MacNemar. **Resultados:** Quando avaliada a capacidade funcional pela classificação da *NYHA*, a análise estatística utilizando-se o método ANOVA para comparação de múltiplas medidas mostrou diferença significativa entre os valores de VO₂ pico das diferentes classes funcionais ($p=0,023$), sendo significativas apenas

a diferença entre os valores da CF I e CF III ($p < 0,05$ – pós-teste de Tukey-Kramer). Já quando se estudou a concordância entre a NYHA e a classe funcional determinada pelo TCP, chegou-se a um valor Kappa de 0,076 (erro padrão avaliado como *SE Kappa* de 0,057), com a força de concordância então aqui estabelecida sendo considerada fraca. Ao se avaliar a força de associação da NYHA e do TCP sob a perspectiva de grupos de acordo com a gravidade da doença, chegamos a um valor de p de 0,0964, sendo estatisticamente não significativo. Quando avaliada a capacidade funcional pela classificação da SAS, a análise estatística utilizando-se o método ANOVA para comparação de múltiplas medidas mostrou diferença significativa entre os valores de VO2 pico das diferentes classes funcionais ($p = 0,0034$), sendo significativas apenas a diferença entre os valores da CF I e CFII e entre CF I e CF III ($p < 0,05$ – pós-teste de Tukey-Kramer). Já quando se estudou a concordância entre a SAS e a classe funcional determinada pelo TCP, chegou-se a um valor Kappa de 0,055 (erro padrão avaliado como *SE Kappa* de 0,068), com a força de concordância então aqui estabelecida sendo considerada fraca. Ao se avaliar a força de associação da SAS e do TCP sob a perspectiva de grupos de acordo com a gravidade da doença, chegamos a um valor de p de 0,6591, sendo estatisticamente não significativo. Quando avaliada a capacidade funcional pela classificação da NYHA auto aplicada, a análise estatística utilizando-se o método ANOVA para comparação de múltiplas medidas mostrou diferença não significativa entre os valores de VO2 pico das diferentes classes funcionais ($p = 0,24$). Já quando se estudou a concordância entre a NYHA auto aplicada e a classe funcional determinada pelo TCP, chegou-se a um valor *Kappa* de 0,107 (erro padrão avaliado como *SE Kappa* de 0,054), com a força de concordância aqui estabelecida sendo considerada fraca. Ao se avaliar a força de associação da NYHA auto aplicada e do TCP sob a perspectiva de grupos de acordo com a gravidade da doença, chegamos a um valor de p de 0,5953, também estatisticamente não significativo. Ao se estabelecer o estudo de correlação das variáveis contínuas determinadas no escore global do KCCQ e do valor de VO2 pico obtido no teste cardiopulmonar, chegou-se a um coeficiente de correlação de 0,1297, sendo a força de correlação aqui estabelecida sendo considerada fraca e positiva. Comparando-se agora o domínio físico do KCCQ com o TCP, chegou-se a um coeficiente de correlação de 0,1053, também sendo interpretada como correlação fraca e positiva. Já na análise de correlação entre o domínio funcional do KCCQ com o TCP, tivemos como resultado um coeficiente de correlação de 0,1594, também interpretada como correlação fraca e positiva. Numa análise adicional, vimos que do total de pacientes avaliados, 24 (24%) foram julgados em CF I pela NYHA, portanto, julgados assintomáticos do ponto de vista de limitação aos esforços. Desses, uma proporção menor de pacientes, apenas 6 (6%), continuaram como CF I após aplicação da SAS (McNemar test, $p = 0,00002$). Logo, 75% dos 24 pacientes foram reclassificados pela SAS como sendo “não CF I”, portanto, sintomáticos. Das 18 reclassificações estabelecidas, 16 foram corretas (89%), ou seja, concordantes com o resultado do TCP. Portanto, a aplicação da SAS nesses pacientes mostrou uma proporção significativamente menor de pacientes CFI, sendo este achado concordante com o TCP em quase 90% dos casos. **Conclusão:** Os resultados encontrados no presente estudo demonstraram que os métodos clínicos de avaliação da capacidade funcional apresentam fraca correlação com o teste cardiopulmonar. Numa análise de correlação direta, nem a SAS nem os PROM foram superiores à classificação da NYHA. Por outro lado, a classificação da SAS apresentou a capacidade de reclassificar corretamente como sintomáticos (CF II, III ou IV) a maioria dos pacientes então definidos como CF I pela NYHA. Tal característica torna a SAS uma importante ferramenta para identificação de pacientes que apresentem sintomas leves a moderados, e que até então estariam sendo erroneamente classificados como assintomáticos ou sem limitações funcionais pela NYHA.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; classe funcional; aptidão cardiorrespiratória; qualidade de vida.

ABSTRACT

Azevedo, ER. **Correlation between different methods of clinical assessment of functional class and health-related quality of life with the results of cardiopulmonary exercise testing in patients with Heart Failure.** 101f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2020

Rationale: The assessment of functional class (FC) in patients with heart failure (HF) is an important component in correct clinical evaluation and in defining therapeutic strategies related to such patients. This is mainly due to the proven power of prognostic prediction related to such information. Nowadays, the gold standard for the determination of functional class is the measurement of peak VO₂ reached in a cardiopulmonary exercise testing with maximum effort. However, due to unavailability in many services and due to technical and logistic issues, such test is still not widely available in many services. This fact imposes great value in the correct clinical evaluation of each patient, especially in determining functional class. Today we have several tools for clinical evaluation of functional class. The most widely used is the New York Heart Association (NYHA) functional classification. However, the NYHA functional classification has a list of limitations (low reproducibility, low accuracy and high subjectivity implicit in its execution). Thus, other clinical methods have been studied over time to replace the NYHA classification as the clinical method of choice for determining functional limitations related to HF. We highlight the Specific Activity Scale (SAS) classification and the Patient Reported Outcomes Measures (PROM), like the self-applied NYHA classification and the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire health-related quality of life score. Despite all the knowledge about these methods, there is no direct correlation study in the literature comparing them with the gold standard (cardiopulmonary exercise testing) under the perspective of the correct determination of the functional class. **Objectives:** This study aims to evaluate in a comparative way the results obtained through clinical methods of measurement functional class with those obtained by the cardiopulmonary exercise testing. **Methods:** 101 patients (42 women) diagnosed with HF were studied through a prospective and observational study. This was designed as a method comparison study. In a single day, patients underwent: 1 - Evaluation of the functional class by the NYHA functional classification; 2 - Evaluation of the functional class by the SAS classification; 3 - Evaluation of the health related quality of life by the KCCQ; 4 - Answer to the self-applied questionnaire of the NYHA; 5 - Cardiopulmonary exercise testing. To analyze the general agreement of clinical methods with the cardiopulmonary exercise testing, we applied the Cohen's Kappa coefficient or the Fisher's exact test. To compare the means of peak VO₂ reached in each functional class determined by the NYHA and by the SAS classification, we used the Student's t test. For simultaneous comparison of multiple mean values, we used the ANOVA test of multiple measurements, followed by Tukey-Kramer's post-test. The correlation analysis between the results of the quantitative variables was performed by calculating the Pearson correlation coefficient. To evaluate the correct reclassification capacity by SAS in relation to NYHA, we used the Net Reclassification Index (NRI). For comparison of paired proportions we used the MacNemar test. **Results:** When the functional class was evaluated by the NYHA classification, the statistical analysis using the ANOVA method for comparison of multiple measurements showed a significant difference between the peak VO₂ values of the different functional classes ($p=0.023$), being significant only the difference between the values of FC I and FC III ($p<0.05$ - Tukey-Kramer post-test). When the concordance between NYHA and the functional class determined by the cardiopulmonary exercise testing was studied, a Kappa value of 0.076 (standard error evaluated as SE Kappa of 0.057) was reached, with the concordance force then established being considered weak. By

assessing the NYHA and cardiopulmonary exercise testing association force from the perspective of groups according to the severity of the disease, we reached a p value of 0.0964, which is statistically non-significant. When the functional capacity was assessed by SAS classification, the statistical analysis using the ANOVA method for comparison of multiple measurements showed significant difference between peak VO₂ values of the different functional classes ($p=0.0034$), being significant only the difference between the values of FCI and FCII and between FCI and FCIII ($p<0.05$ - Tukey-Kramer post-test). When the concordance between SAS and the functional class determined by the cardiopulmonary exercise testing was studied, a Kappa value of 0.055 (standard error evaluated as SE Kappa of 0.068) was reached, with the concordance force then established being considered weak. By assessing the association strength between SAS and cardiopulmonary exercise testing from the perspective of groups according to the severity of the disease, we achieved a p value of 0.6591, which is statistically non-significant. When the functional capacity was assessed by the self-applied NYHA classification, statistical analysis using the ANOVA method for comparison of multiple measurements showed a non-significant difference between peak VO₂ values of different functional classes ($p=0.24$). When the agreement between the self-applied NYHA and the functional class determined by the cardiopulmonary exercise testing was studied, a Kappa value of 0.107 (standard error evaluated as SE Kappa of 0.054) was reached, with the concordance force established here being considered weak. When evaluating the self-applied NYHA and cardiopulmonary exercise testing association force from the perspective of groups according to the severity of the disease, we achieved a p value of 0.5953, also statistically non-significant. By establishing the correlation study of the continuous variables determined in the overall KCCQ score and the peak VO₂ value obtained in the cardiopulmonary exercise testing, we achieved a correlation coefficient of 0.1297, so the correlation force established here was considered weak and positive. Comparing now the physical domain of KCCQ with the cardiopulmonary exercise testing, it was reached a correlation coefficient of 0.1053, also being interpreted as weak and positive. In the correlation analysis between the functional domain of KCCQ and the cardiopulmonary exercise testing, we obtained a correlation coefficient of 0.1594, also interpreted as weak and positive. In an additional analysis, of all patients evaluated, 24 (24%) were judged in functional class I by the NYHA classification. Of those, a smaller proportion of patients, only 6 (6%), continued as functional class I after application of SAS classification (McNemar test, $p = 0.00002$). Therefore, 75% of the 24 patients were reclassified by SAS as "non-functional class I". Of the 18 reclassifications established, 16 were correct (89%), concordant with the cardiopulmonary exercise testing results. So, the application of the SAS classification in these patients showed a significantly lower proportion of functional class I patients, and this finding was concordant with cardiopulmonary exercise testing results in almost 90% of cases. **Conclusion:** The results found in the present study showed that the clinical methods for assessing functional capacity have poor correlation with the cardiopulmonary exercise testing. In a direct correlation analysis, neither the SAS classification nor the PROM were better than the NYHA classification. On the other hand, the SAS classification presented the ability to correctly reclassify into symptomatic (FC II, III or IV) the patients then defined as functional class I by the NYHA classification. Thus, the SAS classification has the quality to elucidate as symptomatic those patients who were wrongly classified as functional class I by the NYHA classification. This feature makes the SAS classification an important tool in the elucidation of patients who present mild to moderate symptoms, and who until had been erroneously classified as asymptomatic or without functional limitations by the NYHA classification.

Key Words: Heart failure; functional class; cardiorespiratory fitness; quality of life.

INTRODUÇÃO

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, caracterizada por sintomas (ex: dispneia, fadiga, intolerância ao exercício, ortopneia, dispneia paroxística noturna) e sinais típicos (ex: turgência venosa jugular interna, estertores pulmonares, terceira bulha cardíaca, edema periférico), causada por anormalidades estruturais e funcionais do coração que resultam na incapacidade de gerar débito cardíaco suficiente para atender as demandas metabólicas do organismo ou o faça com elevação nas pressões de enchimento ventricular em repouso e/ou esforço, sendo a via final da maioria das cardiopatias [1].

Dentre as causas relacionadas ao desenvolvimento da síndrome clínica da IC, a mais comum é a redução na função miocárdica ventricular esquerda secundária ao infarto agudo do miocárdio (IAM). Contudo, outras doenças envolvendo o coração e o sistema cardiovascular podem também levar ao seu aparecimento, tais como outras miocardiopatias, disfunções do pericárdio, do endocárdio, das valvas cardíacas e dos grandes vasos[2].

O processo fisiopatológico da IC, de forma geral, mas em especial da IC de fração de ejeção reduzida (ICFER), envolve alguns mecanismos comuns a despeito das diferentes etiologias. Crescente sobrecarga hemodinâmica, disfunção miocárdica, remodelamento ventricular, excessiva atividade neuro-humoral, anormalidades bioquímicas no cardiomiócito, disfunção autonômica, inadequada produção de matriz extracelular, apoptose acelerada e mutações genéticas são alguns dos mecanismos descritos[3].

Epidemiologia da IC no Brasil e no mundo

Em periódico anual desenvolvido pela *American Heart Association (AHA)*, na edição de 2019 foi realizada uma extensa análise epidemiológica sobre os principais temas envolvidos

no universo das doenças cardiovasculares. Dentre os pontos destacados pelo periódico, observou-se que, a despeito da evolução terapêutica e tecnológica nesta área, as doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morte nos EUA. Apenas no ano de 2016, as doenças cardiovasculares figuraram como a principal causa de morte, com mais de 800 mil mortes documentadas (sendo mais de 600 mil por causas cardiológicas) [4].

Entre os anos de 2013 a 2016, aproximadamente 6,2 milhões de norte-americanos apresentavam o diagnóstico de IC. Dentre as internações registradas, observou-se uma equiparação entre casos de ICFER e ICFEP. A projeção para a próxima década mostra que a prevalência de IC pode aumentar em cerca de 46%, resultando em mais de 8 milhões de pessoas acima dos 18 anos acometida pela doença. Frente à população norte americana, o percentual da população com diagnóstico de IC então subiria de 2,42% para 2,97% em 2030 [4]. Na população idosa, por sua vez, a prevalência de IC deverá atingir taxas ainda mais alarmantes, podendo ultrapassar a marca dos 10% nas pessoas acima de 70 anos[5].

No que tange a gravidade da doença, um recente estudo britânico de coorte demonstrou uma elevada taxa de mortalidade associada à IC, com melhora discreta desses dados nas últimas duas décadas. A taxa de sobrevida em 1, 5 e 10 anos apresentou incremento de 6,6% (de 74,2% em 2000 para 80,8% em 2016), 7,2% (de 41,0% em 2000 para 48,2% em 2012) e 6,4% (de 19,8% em 2000 para 26,2% em 2007), respectivamente. O artigo então concluiu que a sobrevida relacionada à IC melhorou apenas de forma modesta no século 21, principalmente quando comparada a outras condições clínicas graves, como câncer. Outro aspecto relevante foi a significativa disparidade social. Entre os pacientes mais pobres, a taxa de sobrevida chegou a ser 2,4 anos menor[6].

No Brasil, a IC já é vista claramente como um problema de saúde pública há mais de duas décadas, sendo já considerada um problema de proporções “epidêmicas” com elevada

mortalidade e morbidade. Esta prevalência em ascensão decorre do envelhecimento da população brasileira, demonstrando a clara relação etária desta patologia. De acordo com dados do DATA-SUS de 2012, houve 26.694 óbitos por IC no país, sendo também a IC responsável por 21% das internações decorrentes de doença cardiovascular[7].

O Brasil esbarra, porém, numa escassez de dados mais robustos, principalmente no que tange a caracterização da doença de acordo com nossas diferenças regionais. Os dados sobre a morbidade da doença no mundo são incontestáveis, porém aqui ainda carecemos de estudos que avaliem as particularidades demográficas, clínicas e prognósticas dos pacientes com diagnóstico clínico de IC.

Dados clínicos e demográficos consistentes puderam ser recentemente extraídos do estudo *BREATHE*, sendo este o primeiro registro clínico multicêntrico de abrangência nacional em insuficiência cardíaca agudamente descompensada realizado em solo brasileiro.

Alguns aspectos são concordantes com os dados estatísticos mundiais. A média de idade dos pacientes foi de 64 anos, sendo que mais de 70% dos pacientes exibiam idade acima dos 75 anos. Tal dado reforça que, assim como em outros países do mundo ocidental, a IC é uma doença com prevalência crescente principalmente na população idosa. A relação de proporção de casos entre ICFEP e ICFER foi semelhante ao avaliado no resto do mundo, aqui com discreta superioridade de casos de pacientes com ICFER (58%). Dentre as etiologias, a doença isquêmica e hipertensiva foram predominantes na população estudada, numa proporção de 30,2% e 20,3%, respectivamente. A de se destacar, porém, que a doença de Chagas ainda exibiu uma prevalência relevante na nossa população, sendo esta causa associada a 11% dos pacientes internados por IC descompensada. Para finalizar, uma das conclusões importantes do estudo foi a documentação de elevada mortalidade intra-hospitalar (12,6%), mais do que o dobro avaliada em registros americanos e europeus[7].

A IC, portanto, representa condição mórbida de inequívoca importância clínica, com caráter epidêmico, não só no Brasil como no mundo. Sua prevalência aumenta a despeito dos novos tratamentos clínicos e intervencionistas desenvolvidos nas últimas duas décadas. Tal aspecto se deve não apenas ao envelhecimento populacional, mas também à maior sobrevida observada nos pacientes portadores de diversas cardiopatias agudas e crônicas, particularmente a cardiopatia isquêmica.

Variadas formas de classificação da IC

A IC pode ser classificadas a partir de parâmetros distintos. Dentre estas múltiplas possibilidades de classificação, três se fazem preponderantes nas principais diretrizes sobre o tema. Pode-se então, de forma geral, classificar a IC baseado na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), na avaliação da gravidade dos sintomas ou através da análise do estágio de evolução e progressão da doença[1].

Historicamente, a principal terminologia utilizada para descrever e caracterizar a IC baseia-se na mensuração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (índice que expressa o percentual de sangue do ventrículo esquerdo que é ejetado a cada batimento cardíaco). Em readequação terminológica recente, classificam-se aqui três formas principais de fenótipos da doença sob este aspecto: IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), IC com fração de ejeção *mid range* ou intermediária (ICFEI) e IC com fração de ejeção reduzida (ICFER)[1]. Desta forma, pacientes com ICFEP teriam a fração de ejeção igual ou acima de 50%, pacientes com ICFEI teriam a fração de ejeção entre 40% e 49% e por fim os pacientes com ICFER teriam a fração de ejeção menor que 40% [1].

O diagnóstico de ICFEP, contudo, é mais desafiador se comparado aos outros subtipos até aqui descritos, já que exige uma investigação clínica e laboratorial mais abrangente.

Resumidamente, os pacientes com IC-FEP geralmente não apresentam dilatação do ventrículo esquerdo. Ao invés disso, possuem um espessamento do miocárdio e/ou aumento atrial esquerdo (este último achado como consequência do aumento nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo). Outra característica apresentada por tais pacientes é a presença de sinais ecocardiográficos sugestivos de disfunção diastólica, não sendo, contudo, a única alteração fisiopatológica descrita nessa situação [2, 8].

Outro fenótipo da doença, e este aqui ainda pouco estudado, é o de pacientes com IC-FEI. Esta terminologia, inclusive, por muito tempo nem sequer existia. Falava-se apenas em IC com fração de ejeção reduzida ou preservada. Porém, ao analisarmos os principais estudos clínicos junto a pacientes com IC, na maioria absoluta das vezes os pacientes com FE entre e 40% e 49% eram excluídos de análise. Criou-se aqui então uma “zona cinzenta” de conhecimento científico. Para elucidar então a caracterização fenotípica dos pacientes com IC baseada da FE do ventrículo esquerdo (e também para se estimular mais pesquisas neste subgrupo), especificou-se nova terminologia, agora chamada de IC com fração de ejeção “*mid range*” ou IC com fração de ejeção intermediária [1, 9].

Recentes diretrizes e revisões tendem a considerar o diagnóstico de IC apenas para os pacientes já portadores da síndrome clínica. Desta forma, pacientes que apresentassem cardiopatia estrutural avaliada por método de imagem, mas que não apresentassem sintomas, não estariam classificados como portadores de insuficiência cardíaca (ex: pacientes com disfunção ventricular esquerda vista pelo ecocardiograma, porém completamente assintomáticos do ponto de vista cardiovascular). Porém, existe uma recente classificação desenvolvida pela *American Heart Association (AHA)* e pela *American College of Cardiology Foundation (ACCF)*, que subdivide os pacientes em estágios de evolução da doença.

Neste cenário, considera-se estágio A os pacientes sob fatores de risco para o desenvolvimento de cardiopatia estrutural, mas que ainda não a possuem (ex: pacientes com o diagnóstico de hipertensão essencial, doença aterosclerótica coronária, diabetes melitos, síndrome metabólica). Estágio B seriam os pacientes que já se apresentam com cardiopatia estrutural vista pelo ecocardiograma (disfunção ventricular sistólica esquerda) porém ainda sem sintomas relacionados a tais alterações. Estágio C seriam então os pacientes com diagnóstico de IC propriamente dito, tanto pela presença de cardiopatia estrutural quanto pela presença de sintomas atuais ou pregressos. Estágio D representa a classificação direcionada aos pacientes já refratários ao tratamento, muitas vezes caracterizando uma fase de terminalidade da doença [10].

Por fim, outra abordagem utilizada muito frequentemente para classificar os pacientes com IC leva em conta a gravidade dos sintomas e o grau de intolerância ao exercício físico. A classificação funcional da *New York Heart Association (NYHA)* tem sua origem há quase um século, é a mais utilizada na prática clínica em praticamente todo o mundo no que tange à avaliação funcional dos pacientes e tem comprovada correlação prognóstica. O presente estudo terá como aspecto central a avaliação da capacidade funcional, e tal assunto será abordado adiante com mais detalhes.

Fatores prognósticos no contexto da IC

Apesar da elevada morbidade e mortalidade atribuíveis a uma dada população de pacientes com IC, a avaliação individual dos pacientes pode mostrar grau de acometimento incrivelmente variável. E justamente por esta heterogeneidade, estabelecer o prognóstico de um paciente individual, levando em conta múltiplos marcadores prognósticos e o amplo espectro de gravidades aqui abrangidos, é tarefa árdua. E, a despeito desta heterogeneidade, a avaliação

do prognóstico é um dos pontos fundamentais no manejo clínico do paciente com IC, sendo talvez o aspecto mais importante na definição de condutas específicas e possíveis intervenções invasivas.

Diversos marcadores prognósticos associados a um aumento no risco de mortalidade e internação por IC foram identificados nas últimas décadas. Se por um lado essas são informações valiosas, por outro lado, o excesso de informações, muitas vezes extrapolando dados para grupos com características epidemiológicas distintas, faz com que o clínico tenha dificuldade em se organizar numa análise sistemática e simplificada. Para tal demanda, diversos estudos tentaram elaborar modelos preditivos a partir de análises de regressão multivariada incluindo os principais marcadores clínicos e laboratoriais exibindo associação com mortalidade. E mesmo com a força estatística de estudos de meta-análise, diversos *scores* prognósticos desenvolvidos apresentam acurácia no máximo de moderado poder preditivo para eventos como morte e internação por IC [11].

No estudo “*MAGGIC*”, uma meta-análise de 2012 envolvendo mais de 39 mil pacientes em mais de 30 estudos de coorte, estabeleceu-se 13 principais marcadores prognósticos neste cenário: idade, baixa FE no ecocardiograma, classe funcional da NYHA, creatinina sérica, diabetes melito, ausência da prescrição de betabloqueadores (BB), pressão arterial sistólica baixa, baixo índice de massa corporal (IMC), tempo de diagnóstico, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sexo masculino e o não uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA)[11].

Em estudo de 2005 publicado na *European Heart Journal*, avaliou-se também preditores de mortalidade e morbidade no contexto da IC utilizando-se da base de dados do estudo *CHARM* (estudo clínico multicêntrico randomizado contra placebo que avaliou a eficácia de candesartana no tratamento da ICFER). Neste estudo, 21 variáveis apresentaram-se

com poder de análise prognóstica, sendo as 3 principais a idade (acima dos 60 anos), a presença de diabetes e a fração de ejeção reduzida[12].

No entanto, além das variáveis destacadas nos estudos aqui citados, muitos outros preditores foram identificados como associados à pior prognóstico e sobrevida nesses pacientes. Podemos destacar muitas outras condições, como a presença de disfunção diastólica concomitante, disfunção ventricular direita, aumento na pressão arterial pulmonar, presença de fibrilação atrial, anemia, outras variáveis estudadas no exercício, entre outros.

Estudar e aprender a avaliar o paciente com insuficiência cardíaca é tarefa árdua, principalmente pela heterogeneidade destacada nesta população. No nosso meio, esta dificuldade se faz ainda mais especial já que, independente do score utilizado, este não foi validado em nossa população. Porém, destacaremos adiante uma variável que não somente prediz prognóstico em IC, mas também o faz na maioria das doenças crônicas.

Aptidão cardiorrespiratória como marcador prognóstico

Aptidão cardiorrespiratória representa um componente relacionado à saúde direcionado à avaliação do condicionamento físico apresentado pelo indivíduo, definido como a capacidade de o sistema respiratório, circulatório e muscular periférico fornecerem oxigênio e produzirem energia durante uma atividade física sustentada. A aptidão cardiorrespiratória (ou capacidade funcional) é reconhecidamente um importante marcador objetivo de saúde, independente do cenário clínico. No que tange a avaliação do paciente no universo das doenças cardiovasculares, esta relação se torna ainda mais evidente. A avaliação objetiva ou subjetiva da capacidade funcional não só nos traz informações sobre a capacidade física do indivíduo, mas também nos fornece confiável estratificação diagnóstica (a depender da patologia em investigação) e prognóstica, sendo esta última independente da cardiopatia ou condição de saúde envolvida.

De forma objetiva, a aptidão cardiorrespiratória é geralmente expressa em número de equivalentes metabólicos (METs) ou valor do consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx). Tais variáveis são mensuradas através de testes de esforço realizados em ciclo ergômetros ou esteiras rolantes. Neste cenário, uma análise subjetiva da capacidade funcional pode ser obtida mediante o emprego de escores clínicos, como o desenvolvido pela *NYHA*. Independentemente do método utilizado, a medida de capacidade funcional nos traz importante informação prognóstica em múltiplos cenários clínicos[13].

Existe convincente evidência científica no que tange o poder prognóstico desta variável. Em meta-análise de 2009, Kodama e colaboradores revisaram 33 estudos contemplando mais de 100 mil participantes no total e estabeleceram forte correlação da boa capacidade funcional com a redução no risco relativo de mortalidade por todas as causas. Para cada incremento de 1 MET na capacidade funcional, observou-se redução no risco relativo de morte por todas as causas na casa dos 13% [14]. No *Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS)*, numa comparação com o grupo de pessoas apresentadas com o pior condicionamento físico, o grupo mais bem condicionado obteve uma redução no risco de morte por todas as causas na taxa de 43% para homens e 53% para mulheres, tendo isto ocorrido de forma independente ao cenário clínico estudado [13].

Poucos marcadores prognósticos apresentam tamanha correlação com desfechos clínicos (independente do cenário clínico, idade, sexo e etnia) como a avaliação da aptidão cardiorrespiratória. Vimos também que moderados incrementos na capacidade funcional já se correlacionam com melhora da sobrevida. Este incremento, inclusive, pode atenuar o aumento de risco associado à outras condições clínicas, como a obesidade, por exemplo [13]. Apesar de todo este robusto arsenal documental, a avaliação funcional ainda figura como coadjuvante na prática clínica, inclusive entre cardiologistas. E para dificultar ainda mais este processo todo de avaliação, os métodos clínicos e laboratoriais para mensuração desta variável ainda apresentam

baixa *expertise* por profissionais de saúde. Adiante, iremos adentrar com mais detalhes neste cenário.

Aptidão cardiorrespiratória como marcador prognóstico na insuficiência cardíaca

A análise observacional que estabelece a relação entre boa tolerância ao exercício e menor risco de morte, principalmente no contexto das doenças cardiovasculares, já é descrita há quase um século. Originalmente, a classificação funcional desenvolvida pela *New York Heart Association* data de 1928. Trata-se de uma época na qual não existiam as atuais importantes modalidades diagnósticas e ferramentas de análise prognóstica, como o eletrocardiograma portátil, o ecocardiograma, o teste cardiopulmonar, ressonância nuclear magnética, cintilografia miocárdica, entre outras. Esta simples ferramenta clínica buscava, desde aquela época, elucidar a gravidade da síndrome de IC apresentada pelo paciente e estabelecer então o seu prognóstico [15].

Ao longo das últimas décadas, principalmente após o estabelecimento do transplante cardíaco como opção terapêutica aos pacientes com IC grave e refratária, diversos estudos buscaram encontrar marcadores prognósticos que estratificassem de forma mais precisa os pacientes que se beneficiariam de tais tratamentos alternativos. Nesta busca, a avaliação funcional, tanto por métodos subjetivos (avaliação clínica) como por métodos objetivos (testes de esforço), tem se mostrado como ferramentas poderosas.

Como exemplo do poder prognóstico atribuído a classificação da NYHA, temos, no início dos anos 90, um estudo prospectivo de avaliação de parâmetros com poder de predição prognóstica em pacientes com diagnóstico de IC. Nesta avaliação multivariada, a capacidade funcional medida mediante o emprego da NYHA se destacou (juntamente com a avaliação da pressão capilar pulmonar e do valor sérico de peptídeo natriurético do tipo B) como um dos 3 parâmetros que predisseram mortalidade [16].

Em 2016, Hawwa e colaboradores avaliaram a sobrevida livre de eventos em pacientes com diagnóstico de IC. Foram seguidos 432 pacientes, com diagnóstico de IC sistólica, durante 12 meses. Os desfechos considerados foram morte, hospitalização, indicação de dispositivo cardíaco ou transplante. Neste estudo, fez-se clara a nítida correlação prognóstica entre a então classe funcional estabelecida pela classificação da *NYHA* e a presença de desfechos clínicos (ver gráfico 1). Pacientes classificados como CF I ou II (representantes da síndrome de IC leve) apresentaram baixa taxa de eventos. De forma antagônica, a taxa de eventos foi significativamente maior nos então classificados como CF III e IV [17].

Gráfico 1: Relação entre a sobrevida livre de eventos e a classificação da *NYHA*.

Nas últimas décadas, outros métodos de avaliação clínica da capacidade funcional, assim como medidas funcionais objetivas (como o teste de caminhada de 6 minutos, o teste ergométrico e principalmente o teste cardiopulmonar), demonstraram semelhante (ou até superior) poder de avaliação prognóstica se comparada à tradicional avaliação da *NYHA* [18].

Em clássico estudo de 1991, Mancini e colaboradores avaliaram quais seriam então os principais marcadores clínicos e laboratoriais que estariam relacionados à piora de desfechos em pacientes com ICFER e, a partir de tal análise, identificar o momento ideal para referir tais pacientes ao transplante cardíaco. Neste estudo, 122 pacientes com IC sistólica foram submetidos a realização do teste cardiopulmonar. Viu-se que o valor de VO2 pico medido diretamente era preditor significativo de eventos (gráfico 2). Aqui, avaliou-se que pacientes que apresentaram VO2 pico menor que 10 ml/Kg/min obtiveram a menor taxa de sobrevida, enquanto os pacientes com VO2 acima de 18 ml/Kg/min apresentaram excelente prognóstico [19].

Gráfico 2: Relação entre a sobrevida e valor de VO2 pico avaliado num teste cardiopulmonar.

De qualquer forma, a capacidade funcional, mesmo quando realizada através da classificação da NYHA, apresenta-se muitas vezes como o principal parâmetro prognóstico, mesmo quando comparada a outras variáveis clínicas e laboratoriais[20].

Classificação da *New York Heart Association (NYHA)*

Desde a sua criação, esta classificação passou por oito atualizações. A nona edição, revisada pelo *Criteria Committee of the American Heart Association, New York City Affiliate*, foi realizada em março de 1994. Esta nova classificação está sumarizada de forma que médicos e profissionais de saúde consigam avaliar de forma homogênea o status funcional dos pacientes em questão. Estabelecem-se aqui quatro categorias distintas, ou seja, quatro classes funcionais de acordo com a tolerância ao exercício e ao aparecimento de sintomas para atividades físicas (esforços) habituais (Tabela 1). Quanto maior a classe funcional, maior a gravidade dos sintomas. Este método é, então, influenciado tanto pelo grau de limitação física apresentada pelo paciente, quanto pela intensidade dos sintomas relacionados à IC.

A classificação da *NYHA* é atualmente (e historicamente) o método clínico de avaliação da capacidade funcional mais comumente utilizado na prática clínica. Porém, é inegável a preponderância da subjetividade durante a aplicação deste método, sendo inclusive descrita em sua revisão de 1964 como um parâmetro “apenas aproximado” ou até mesmo como “representação da opinião do médico” sobre a capacidade física do paciente e consequentemente sobre seu prognóstico. Apesar de todas estas limitações (que serão abordadas com mais detalhes adiante), ainda assim é um marcador vastamente utilizado não só na prática médica, mas também como critério de inclusão e como desfecho em estudos clínicos [21].

Estudo de revisão sobre as limitações da classificação funcional da *NYHA* em pacientes com IC, evidenciou que, em 99% dos artigos analisados, os autores não informaram como os pacientes foram categorizados segundo as classes funcionais, ou seja, se a avaliação foi feita pelo profissional/pesquisador ou pelo próprio paciente[22]. Neste estudo também, os autores observaram os resultados da avaliação de 50 pacientes, feita de forma independente, por dois

cardiologistas. Quando foram comparadas as classificações dos pacientes, o índice de concordância entre os cardiologistas foi de 54%, indicando a fraca reprodutibilidade do instrumento. Entretanto, a evidência da correlação da classificação da *NYHA* com desfechos clínicos é robusta.

Tabela 1: Classificação funcional da *New York Heart Association (NYHA)*:

Classe I	Pacientes com doença cardíaca, mas sem limitação para atividade física. Atividade física usual não causa fadiga, dispneia, palpitações desproporcionais (desmedidas) ou angina.
Classe II	Pacientes com doença cardíaca resultando em limitação leve da atividade física. Atividade física usual resulta em fadiga, palpitações, dispneia ou angina.
Classe III	Pacientes com doença cardíaca resultando em acentuada limitação das atividades físicas, sendo ainda confortáveis ao repouso. Atividade física menor que a usual causa fadiga, palpitações, dispneia ou angina.
Classe IV	Pacientes com doença cardíaca resultando em incapacidade para executar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca ou de angina podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer atividade é executada, o desconforto aumenta.

Classificação Funcional pela *Specific Activity Scale (SAS)*

A classificação da *SAS* é um método de avaliação clínica da capacidade funcional aplicado pelo médico através da interpretação das atividades físicas que o paciente consegue completar de acordo com o consumo de oxigênio previsto para cada atividade, estabelecendo assim uma correlação destas atividades com a respectiva capacidade funcional do indivíduo.

Relaciona-se assim esta lista de atividades com equivalentes metabólicos previamente estabelecidos (encontra-se na Tabela 2).

Esta escala surgiu principalmente da necessidade de se buscar uma maior reprodutibilidade e objetividade de um método clínico de avaliação funcional, principalmente em vista da baixa acurácia diagnóstica e baixa reprodutibilidade da classificação da *NYHA*. A partir de perguntas mais específicas, os pacientes também são classificados em quatro classes, de I à IV, sendo que esta classificação também busca estabelecer relação com o equivalente metabólico (MET) alcançado pelo paciente num teste ergométrico máximo[18].

Em publicação de 1981, Goldman e colaboradores desenharam então um estudo de validação desta nova ferramenta de avaliação clínica e funcional, a *SAS*, demonstrando ser este um método menos susceptível à subjetividade. Este se apresentou, conseqüentemente, com uma maior reprodutibilidade entre profissionais e uma maior correlação com a mensuração do equivalente metabólico demonstrado num teste de esforço ergométrico convencional[18].

Tabela 2: Classificação da *Specific Activity Scale*:

Classe I	<p>Pacientes podem executar até o final qualquer atividade que requeira ≥ 7 METs</p> <p>Atividades com gasto metabólico aproximado de 7 METS:</p> <p>Movimentar ou empurrar objetos da casa = 34Kg; trabalhar com alvenaria, fazer concreto; carregar objetos pesados (12 Kg escada acima ou 40Kg no plano).</p> <p>Prática esportiva: corrida leve (trotar, fazer <i>jogging</i>); jogar basquete, futebol casual, tênis em geral, caminhada forçada subindo o morro com carga aproximada de 4 Kg.</p>
Classe II	<p>Pacientes podem completar qualquer atividade requerendo ≥ 5 METS, mas não podem completar atividades que requeiram 7 METS.</p> <p>Atividades com gasto metabólico aproximado de 5 METS:</p> <p>Relação sexual, jardinagem em geral, lavoura, alimentar gado, colher cereais, escovar assoalhos, caminhar ou correr com crianças, limpeza em geral.</p>
Classe III	<p>Pacientes podem executar até o fim qualquer atividade que requeira ≥ 2 METS, mas não conseguem completar tarefas que requeiram 5 METS.</p> <p>Atividades com gasto metabólico aproximado de 2 METS:</p> <p>Tomar banho, vestir-se, despir-se, arrumar a cama, limpar janelas, retirar pratos da mesa, lavar pratos, passar a roupa, dirigir carro ou trator.</p>
Classe IV	<p>Pacientes não podem ou não são capazes de executar atividades físicas requerendo ≥ 2 METS listadas no item anterior. Sintomas podem ocorrer em repouso.</p>

Qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida relacionada à saúde apresenta vasta bibliografia, nas mais variadas condições clínicas, que a correlaciona com o status funcional clínico do paciente e até mesmo com desfechos como internação e morte. É, portanto, uma parte relevante da avaliação clínica do paciente, e se mostra como marcador prognóstico independente[23].

A avaliação global de qualidade de vida, em suas mais variadas formas, geralmente abrange aspectos variados tais como sintomas depressivos, aspectos funcionais, aspectos psicológicos e sociais, capacidade física, autonomia, entre outros. Esta avaliação, é muitas vezes não só um marcador prognóstico, mas também um objetivo ou desfecho na maioria dos tratamentos estabelecidos em doentes crônicos [24].

Qualidade de vida relacionada à saúde como marcador prognóstico na IC

Dentre os aspectos marcantes associados às doenças crônicas, principalmente relacionados à IC, está a nítida, rápida e acentuada deterioração na qualidade de vida global e relacionada à saúde. Tal aspecto, inclusive, na visão de muitos autores, pacientes e familiares, se mostra até mais relevante enquanto desfecho quando comparado ao próprio aumento de sobrevida, particularmente nas fases mais avançadas da IC [25].

Como marcador prognóstico, através de diversas ferramentas existentes, a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde ocupa posição central na análise global do paciente. A piora deste parâmetro após uma alta hospitalar se mostra como marcador independente de redução de sobrevida e de risco de re-hospitalização [26].

Em 2010, Iqbal e colaboradores avaliaram justamente a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com ICFER e de seus cuidadores com desfechos “duros” como mortalidade

e hospitalização. Neste estudo, as admissões hospitalares foram significativamente maiores nos pacientes com menor pontuação no questionário de qualidade de vida. Neste estudo a baixa qualidade de vida também se mostrou um preditor independente de mortalidade por todas as causas [27].

Sob este aspecto, diversos trabalhos abordando a avaliação da qualidade de vida nos pacientes acometidos pela IC abrangeram desde as avaliações guiadas por escores genéricos (não desenhados especificamente para esta população) até trabalhos que se utilizaram de escores específicos. Sabe-se, de certa forma, que medidas específicas desenhadas aos pacientes com IC quantificam domínios clínicos com mais precisão e são mais sensíveis a mudanças ao longo do tempo [24].

Um dos escores mais utilizados é o *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)*. Trata-se de um questionário, envolvendo 21 itens, desenvolvido em 1984 por Thomas S. Rector e Jay N. Cohn (ambos da Universidade de Minnesota), voltado exclusivamente aos pacientes com diagnóstico de IC. É um questionário que, apesar de se limitar quase que exclusivamente a domínios clínicos relacionados ao processo de doença na IC, historicamente se comportou como ferramenta valiosa de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde na IC em diversos estudos clínicos [28].

Qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelo *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

O *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)* (anexo A) é um questionário de 23 itens, desenvolvido em 2000 por Green e colaboradores com o objetivo de prover uma descrição mais apurada da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com IC. Esta nova medida nasceu de falhas associados ao *MLHFQ*, tais como: baixa sensibilidade a

mudanças clínicas ao longo do tempo, pouca abrangência de domínios clínicos relevantes, modo de administração e sua opaca forma de interpretação clínica.

Neste contexto, a então nova medida (ou fórmula) desenhada no *KCCQ* quantifica, nesta população específica, a maioria dos aspectos que impactam na avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, tais como limitação física, característica dos sintomas apresentados, interferência social, qualidade de vida geral e a autonomia para atividades de vida diária. É, desta forma, um questionário abrangente, que não se limita a domínios específicos (como no caso do questionário *Minnesota Living With Heart Failure*), e que se mostra eficaz na reavaliação de status clínico frente às intervenções ou frente à progressão da doença [24].

Como exemplo, estudo desenvolvido em 2011 por Flynn e colaboradores avaliou, entre outros aspectos, a relação entre mudanças no *KCCQ* e mudanças no valor de VO₂ pico avaliado no teste cardiopulmonar, tendo como fonte a base de dados do estudo HF-ACTION (com 2331 pacientes). Neste estudo, documentou-se que uma mudança de 5 pontos no escore global do *KCCQ* estava associada a uma mudança de 2,5 ml/Kg/min no valor de VO₂ pico (IC de 95% , 2.21–2.86) (gráfico 3) , estabelecendo desta forma uma importante correlação clínica entre estes 2 métodos [29].

Gráfico 3: Distribuições e relação entre alterações no KCCQ e alterações no VO2 pico em 12 Meses.

Avaliação do status clínico sob a perspectiva do paciente

Sob muitos aspectos, a avaliação médica centraliza-se quase que de maneira preponderante sobre o avaliador (profissional de saúde). Isola-se, assim, quase que de forma inconsciente, a perspectiva talvez mais importante de todas: a do próprio paciente. Tem-se hoje como discussão no meio acadêmico a relevância e a importância de se documentar medidas de saúde e do impacto da doença avaliados pelo próprio doente. São as denominadas *patient-reported outcomes measures (PROM)* [30].

Destacam-se aqui não só as já descritas anteriormente medidas de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. Estabeleceu-se, também, métodos mais simples de avaliação da capacidade funcional avaliada pelo próprio paciente. A classificação da *NYHA* foi redesenhada num formato para tal propósito. Em estudo de 2009, Richard Holland e colaboradores demonstraram que a classificação da *NYHA* auto aplicada (tabela 3) não só se relaciona com os demais métodos clínicos (como a clássica classificação da *NYHA*, a *SAS* e o

KCCQ, por exemplo), como também associa-se com desfechos clínicos significativos como re-hospitalização e morte[31].

Tabela 3: Esquema ilustrativo das perguntas a serem apresentadas ao paciente na classificação da *New York Heart Association* auto aplicada:

() 1. Você não tem limitação física para realizar suas atividades diárias. A atividade física habitual não causa fadiga ou palpitação ou falta de ar ou dor no peito.
() 2. Você tem uma leve limitação física para realizar suas atividades diárias. A atividade física habitual causa fadiga ou palpitação ou falta de ar ou dor no peito.
() 3. Você tem muita limitação física para realizar suas atividades diárias. Esforços mínimos para realizar a atividade física habitual causam fadiga ou palpitação ou falta de ar ou dor no peito.
() 4. Você não consegue realizar suas atividades diárias sem sentir fadiga ou palpitação ou falta de ar ou dor no peito.

Teste ergométrico e teste cardiopulmonar

Se em 2002 celebrou-se cem anos da publicação feita por Einthoven apresentando ao mundo o eletrocardiograma, atualmente já comemoramos mais de sete décadas de utilização do eletrocardiograma de esforço para avaliação diagnóstica de isquemia miocárdica [32]. Com o passar do tempo, outros propósitos clínicos foram incorporados ao exame, tais como avaliação de arritmias durante o esforço, avaliação da resposta hemodinâmica ao exercício, avaliação da resposta cronotrópica e principalmente avaliação da capacidade funcional [33].

Esta última, por sua vez, fez com que tivéssemos pela primeira vez uma medida objetiva da aptidão cardiorrespiratória do indivíduo. Em diversos cenários clínicos, tal informação foi estudada num contexto amplo, em múltiplas situações tais como: avaliação diagnóstica,

avaliação do melhor momento para tomada de decisões, avaliação de eficácia terapêutica e definição prognóstica [33].

O poder de avaliação prognóstica no teste de esforço extrapola a simples documentação da capacidade funcional aeróbica. No TE, as possíveis alterações eletrocardiográficas, clínicas e hemodinâmicas carregam consigo valiosa informação no que tange a gravidade da doença, seja no contexto da doença coronariana, nas valvopatias e na própria IC.

No TCP, além dos elementos anteriormente descritos, variáveis ergoepirométricas ganham cada vez mais força na avaliação da gravidade de doenças como a ICFER, outras miocardiopatias, hipertensão arterial pulmonar, cardiopatias congênitas, entre outras [34]. Porém, a aferição direta ou indireta da capacidade física aeróbica mensurada através do consumo máximo de oxigênio (VO_2) no pico do esforço ou através de seus equivalentes metabólicos (METS) é isoladamente o preditor de sobrevida mais poderoso [33].

Múltiplos estudos avaliaram especificamente o fato de que a aptidão cardiorrespiratória se correlaciona diretamente com um risco menor de morte e desfechos negativos nas mais variadas cardiopatias, e que a avaliação objetiva deste parâmetro fortalece essa correlação [14]. Em 2002, Myers e colaboradores avaliaram 6213 pacientes encaminhados para a realização de TE. Esses pacientes então foram acompanhados por aproximadamente 6 anos. Faziam parte do grupo pacientes com indicação clínica para realização do exame, alguns já com cardiopatias diagnosticadas. Dentre as variáveis clínicas, eletrocardiográficas e hemodinâmicas estudadas, a capacidade funcional avaliada pelos METS alcançados no pico do esforço foi o preditor isolado de maior impacto com relação ao risco de morte [35].

Historicamente, a mensuração direta do consumo de oxigênio durante o teste cardiopulmonar apresenta-se como variável protagonista no que tange a separação entre pacientes de melhor e pior prognóstico. Em 1991, Mancini e colaboradores realizaram uma

pesquisa extensa com pacientes então encaminhados para avaliação para transplante cardíaco. Tratava-se de um estudo prospectivo que se ancorava na avaliação das variáveis do teste cardiopulmonar e do aparecimento posterior de desfechos clínicos. O objetivo era justamente refinar a avaliação prognóstica destes pacientes com o objetivo de se determinar o momento adequado para a indicação do transplante cardíaco. Eram pacientes com ICFER, a priori numa condição refratária ao tratamento clínico.

Neste cenário, observou-se um ponto de corte no valor de VO₂ de 14 ml//Kg/min como um específico separador prognóstico. Pacientes com VO₂ acima deste valor, obtiveram uma sobrevida acumulada nos primeiro e segundo anos de respectivamente 94% e 84% (semelhante ao documentado em pacientes pós transplante cardíaco). Já o grupo de pior capacidade funcional apresentou taxa de sobrevida de 70% no primeiro ano. Fez-se então ciência do poder da mensuração direta do VO₂ pico pelo TCP em predizer o prognóstico em pacientes com IC. Foi nessa época, inclusive, que se determinou como corte para indicação de transplante cardíaco o valor de VO₂ de 14 ml/Kg/min.

Em 2005, após muitas mudanças e evoluções no tratamento da IC (principalmente já com a abrangente utilização dos Beta Bloqueadores na prática clínica), percebeu-se que pacientes que detinham valor de VO₂ pico no teste cardiopulmonar menor que 14 ml/Kg/min já não necessariamente correspondiam a tão sombrio prognóstico. De certa forma, a utilização do beta bloqueador, se por um lado não modificava o VO₂ pico alcançado pelo paciente, por outro reduzia a mortalidade no longo prazo (principalmente às custas da redução de casos de morte súbita). Isto fez com que se fizesse necessária nova comprovação do poder prognóstico atribuído à mensuração direta do VO₂ pico neste novo cenário clínico.

Neste mesmo ano, O'Neil e colaboradores desenharam então um estudo justamente com tal finalidade. Avaliou-se então que o VO₂ pico se comportava como preditor de mortalidade

independente da utilização ou não dos Beta Bloqueadores. Viu-se aqui que um decréscimo de 1 ml/Kg.min no valor de VO₂ pico resultaria num risco de morte 13% maior nos pacientes que não estavam recebendo os Beta Bloqueadores e 27% maior nos pacientes que estavam recebendo tais medicações. Nesses casos, observaram-se piores desfechos nos pacientes que se apresentaram com VO₂ abaixo de 10 ml/Kg/min. Fez-se aqui então um novo valor de corte de VO₂ no que se refere à indicação de transplante cardíaco (<10 ml/Kg/min)[36].

Percebemos até aqui então o quanto o teste de esforço, principalmente o teste cardiopulmonar, tem se mostrado como importantíssima ferramenta de estratificação prognóstica nestes pacientes. E é justamente a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida a área na qual este método complementar mais se mostrou útil. E dentro deste método, viu-se que as informações dadas pelo teste cardiopulmonar referentes aos mecanismos fisiopatológicos transcorridos num paciente com insuficiência cardíaca durante o esforço físico podem, além da simples mensuração da aptidão cardiorrespiratória, fornecer confiável informação prognóstica.

Sem nos alongarmos muito sobre temas muito específicos e fora do contexto deste estudo, podemos então considerar que o teste de esforço, principalmente o teste cardiopulmonar, forneça informações sobre o status de saúde do paciente avaliado, abrangendo um amplo espectro de anormalidades fisiopatológicas, e que dentre estes marcadores, destacamos a mensuração do VO₂ pico e o estabelecimento do VE/VCO *slope* como variáveis com papel preponderante na avaliação prognóstica destes pacientes.

Comparação entre os diferentes métodos de avaliação da capacidade funcional

Com vimos até aqui, a avaliação clínica da capacidade funcional apresenta comprovado valor prognóstico, mesmo quando avaliada em diferentes cenários clínicos (inclusive num

contexto de doenças crônicas não cardiológicas). Além de marcador prognóstico, historicamente tal análise se faz presente em uma série de situações. Dentre estas, podemos destacar a utilização da avaliação funcional como definidor clínico para decisão de intervenções, como desfecho clínico em estudos e ensaios clínicos e até mesmo como ferramenta de avaliação do paciente quanto à resposta ou não à determinada intervenção ou tratamento.

Dito isto, está mais do que claro a importância de uma avaliação clínica da capacidade funcional que seja confiável e reprodutível. Neste contexto, o teste seria, a priori, a melhor maneira para se avaliar o paciente sob este aspecto, sendo considerado o teste funcional padrão-ouro para a avaliação objetiva da aptidão cardiorrespiratória. Porém, inúmeras barreiras impedem que este método seja efetivo na prática clínica de vida real.

O TCP exige um aparato logístico complexo (sala climatizada com espaço para ergômetros, ergoespirômetro, cilindros de gases e espaço para realização de suporte básico de vida), está associado ainda a um alto custo e depende de uma equipe treinada para sua realização e posterior interpretação dos resultados. Ademais, existe ainda um desconhecimento por parte da maioria dos médicos com relação à utilização do TCP na prática clínica. Isto, de certa forma, acaba se colocando como mais uma barreira prática na sua difusão como método laboratorial complementar.

Sendo assim, termos um método clínico, de fácil execução, que preencha critérios de qualidade (como reprodutibilidade e eficiência) e que seja balizado numa margem aceitável de acerto quando comparado ao padrão ouro, seria talvez o cenário ideal no sentido de se avaliar o paciente de forma mais precisa. Nesta hipótese, consideramos então que um método clínico já estabelecido e com comprovada correlação prognóstica, de eficácia e de reprodutibilidade, pudesse se sobrepor aos demais métodos como mais eficaz.

Julgamos que a SAS apresente tais características. Esta, através de suas perguntas mais diretas e objetivas, reduz espaços para interpretações do interlocutor e estabelece forte correlação com a realidade (além de ser comprovadamente mais reproduzível) [18]. Revendo e enfatizando conceitos já aqui analisados, *Goldman* e colaboradores, no então estudo de validação de implementação da SAS, em 1981, estabeleceram empiricamente o quanto de gasto energético cada atividade cotidiana acarretaria, e colocaram este então novo método de avaliação clínica da capacidade funcional à prova numa análise comparativa com o tradicional método da *NYHA*. Neste cenário foi proposto como padrão-ouro o teste ergométrico convencional.

Viu-se neste trabalho que o método da *NYHA* apresenta baixa reprodutibilidade entre diferentes avaliadores (56%) e baixa correlação também com o resultado obtido no teste ergométrico convencional (apenas 51% de concordância). Neste mesmo estudo, a SAS se mostrou mais reproduzível (73%) e mais válido quando comparada ao teste ergométrico convencional (68%) [18].

Avaliação clínica do paciente através de métodos auto administrados (*Patient-Reported Outcome Measures – PROM*)

Já num contexto de análise dos sintomas relatados pelos pacientes (ou *Patient-Reported Outcome Measures - PROM*), Holland e colaboradores analisaram, num estudo observacional, obtendo dados retirados de um ensaio clínico, que o método da *NYHA* relatado sob a perspectiva do paciente apresentava correlação prognóstica ao mostrar que a piora de classe funcional avaliada se relacionou à redução na qualidade de vida ($P = 0.002$ para o MLHFQ), aumento na taxa de readmissão hospitalar (RR 1.21; Intervalo de confiança de 95% 1.04–1.41) e aumento de mortalidade (*Hazard ratio* de 1.84; intervalo de confiança de 95% 1.10–3.06; $P = .02$)[31].

As formas de autoavaliação, principalmente no contexto da IC (aqui exposto a classificação auto aplicada da *New York Heart Association*), apresentam crescente interesse do meio acadêmico. Falta, todavia, estudos mais robustos que coloquem à prova tal método não só num cenário de avaliação prognóstica, mas também num estudo de comparação com o padrão ouro aqui colocado como o teste cardiopulmonar.

Por fim, já é sabido o quanto aspectos relacionados à qualidade de vida impactam no prognóstico de doenças crônicas. O *KCCQ* é um método preciso, específico e abrangente (analisa muitas facetas relacionadas à qualidade de vida em saúde). Este, por sua vez, é muito utilizado no meio acadêmico, porém ainda pouco utilizado na prática clínica. Apresenta, porém, evidência crescente no que tange seu poder de predição prognóstica e correlata assertividade com a classificação da *NYHA* no cenário de avaliação da gravidade da doença nos pacientes com IC [17].

Portanto, com base nos aspectos aqui apresentados, o presente estudo concentrará esforços na comparação de todos estes métodos clínicos aqui elencados com os resultados do teste cardiopulmonar, sendo este o padrão ouro já estabelecido no contexto da avaliação de aptidão cardiorrespiratória. Um estudo como tal, estabelecendo comparações múltiplas entre os métodos, e amparada pelo método padrão ouro, não foi encontrado na literatura médica após vasta pesquisa bibliográfica.

Neste ponto, levantamos como hipótese principal deste estudo que o método menos subjetivo, e por conseguinte mais eficaz, para a avaliação da capacidade funcional, seja o elaborado pela *SAS*.

Sendo assim, o presente estudo pretende responder os seguintes questionamentos:

1. Qual método clínico melhor se correlaciona com o teste cardiopulmonar no que tange a avaliação da classe funcional?

2. Qual método melhor classifica os pacientes quanto à presença ou não de sintomas (presença ou não de qualquer grau de limitação/redução da capacidade funcional)?

OBJETIVOS

Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar, de forma comparativa, métodos clínicos de avaliação da capacidade funcional e correlacionar tais resultados com os obtidos pelo teste cardiopulmonar.

Objetivos específicos

- 1) Avaliar se a SAS ou os métodos descritos como “*Patient Reported Outcomes Measures*” apresentam melhor correlação com a capacidade funcional avaliada no teste de esforço cardiopulmonar em comparação à classificação da NYHA.
- 2) Avaliar se o emprego da SAS apresenta capacidade de reclassificar corretamente como sintomáticos, ou exibindo algum grau de limitação funcional, os pacientes classificados como classe I pela NYHA (assintomáticos ou sem limitação funcional).

CAUSÍSTICA E MÉTODOS

Desenho geral do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, de comparação de métodos. O estudo foi conduzido no Laboratório de Fisiologia do Exercício da Divisão de Cardiologia do HC-FMRP-USP. Foi delineada uma amostra de 100 pacientes portadores do diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca pelos critérios de Framingham (quadro 1) e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma doppler transtorácico menor que 50%.

Todos os pacientes foram selecionados da Clínica de Insuficiência Cardíaca (ambulatório especializado em IC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Num único dia, os pacientes foram avaliados pelos seguintes métodos e na seguinte ordem cronológica:

- 1°. Avaliação da classe funcional pelo método da *New York Heart Association*
- 2°. Avaliação da classe funcional pelo método da *Specific Activity Scale*
- 3°. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde pelo questionário *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*
- 4°. Resposta ao questionário auto aplicado da *New York Heart Association*
- 5°. Realização do teste cardiopulmonar

Quadro 1: Critérios de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC):

Critérios Maiores	Critérios Menores
Dispneia paroxística noturna	Edema de tornozelo bilateral
Turgência jugular	Tosse noturna
Crepitações pulmonares	Dispneia aos esforços ordinários
Cardiomegalia (à radiografia de tórax)	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmão	Derrame pleural
Terceira bulha cardíaca	Diminuição da capacidade funcional
Aumento na pressão venosa central	Taquicardia (FC > 100 bpm)
Refluxo hepatojugular	
Perda de peso > 4,5Kg em 5 dias após tratamento	

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram determinados como critérios de inclusão:

- Idade entre 18 e 75 anos;
- Diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca respeitando os critérios de Framingham há pelo menos 3 meses da data da avaliação;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 50\%$ avaliado por método ecocardiográfico. Considerou-se apenas exames ecocardiográficos realizados no laboratório de ecocardiografia da Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto nos 2 anos anteriores em relação a data de avaliação do paciente no presente estudo;
- Apresentar indicação clínica para a realização do teste cardiopulmonar.

Foram excluídos os pacientes que apresentassem:

- Internação hospitalar nas 12 semanas que precederam a data de avaliação;

- Contraindicações absolutas para a realização do teste cardiopulmonar, tais como: enfermidade aguda, febril ou grave; intoxicação medicamentosa; distúrbios hidroeletrolíticos e metabólicos não corrigidos; estenose aórtica grave sintomática; arritmias cardíacas não controladas com repercussão hemodinâmica;
- Contraindicações relativas para a realização do teste cardiopulmonar, tais como: dor torácica aguda; estenoses valvares moderadas e graves em sintomáticos; insuficiências valvares primárias e sintomáticas; taquiarritmias, bradiarritmias e arritmias ventriculares complexas sem repercussão hemodinâmica; afecções não cardíacas capazes de agravamento pelo teste de esforço (infecções, hipertireoidismo não compensado, anemia com níveis de hemoglobina < 9g%, insuficiência renal dialítica, obstrução arterial periférica aguda, lesões ósseas ou articulares, lesões musculares descolamento de retina); pressão arterial > 200x110 mmHg.

Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, com parecer número 4033/2017 em 11/05/2017 (Anexo B).

Todos os pacientes aceitaram participar do estudo como voluntários e após serem devidamente informados sobre as avaliações e exames aos quais seriam submetidos, expressaram concordância mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

Métodos de Avaliação

Avaliação da capacidade funcional pela New York Heart Association

A avaliação da classe funcional pelo método da *New York Heart Association* foi realizada por um médico residente de cardiologia do segundo ano. Tal avaliação foi realizada em sala próxima ao laboratório de fisiologia do exercício, antes de o paciente ser submetido ao teste cardiopulmonar. Esta também foi realizada sem a presença de terceiros ou de pessoas envolvidas na avaliação dos métodos subsequentes, de modo a não “contaminar” as futuras avaliações com o resultado obtido inicialmente nesta avaliação da classe funcional pela *NYHA*.

Foi orientado ao médico residente que fosse aplicar o método, que o mesmo se prendesse ao máximo ao quadro com as informações referentes à orientação de execução das perguntas (Tabela 1). Esta orientação buscou eliminar possíveis interferências da experiência do entrevistador quanto à caracterização da classe funcional apresentada pelo paciente. Idealizamos aqui extrair um resultado fidedigno vinculado ao método, e não à experiência e subjetividade do entrevistador.

Avaliação da capacidade funcional pela Specific Activity Scale

Nesta etapa, o profissional responsável pela avaliação do paciente foi um médico cardiologista. Tal avaliação foi realizada no laboratório de fisiologia do exercício, após o mesmo ter respondido inicialmente a avaliação de classe funcional pela *NYHA*. A entrevista foi executada sem a presença de terceiros. O médico responsável não tinha ciência do resultado obtido na avaliação pela *NYHA*.

Da mesma forma, foi orientado ao médico responsável pela aplicação do método que o mesmo respeitasse a tabela de orientações então lhe fornecida (Tabela 2). Reforçamos aqui

também o objetivo de se ater ao método estabelecido, sem interpretações subjetivas ou medidas que pudessem sugerir as respostas apresentadas pelos pacientes.

Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde pelo Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

O questionário de avaliação da qualidade de vida (*KCCQ*) foi aplicado por enfermeira treinada e experiente na aplicação de questionários de análise da qualidade de vida. Tal avaliação foi realizada logo antes da realização do teste cardiopulmonar ou logo após a realização do mesmo. Novamente, a profissional responsável não tinha ciência dos resultados obtidos nos outros métodos clínicos ou mesmo no resultado do teste cardiopulmonar então realizado.

O *KCCQ* apresenta 15 questões com um total de 23 itens. Foram estudados aqui, além do escore geral, os domínios de “avaliação física” e “avaliação funcional”. Os pacientes receberam um escore em cada domínio, que variou de 0 a 100, sendo zero a pior qualidade de vida possível e 100 a melhor qualidade de vida possível.

Avaliação da capacidade funcional pela New York Heart Association auto aplicada

A avaliação do método da *NYHA* auto aplicada foi oferecida ao paciente sempre após o término do questionário de qualidade de vida. O mesmo era então instruído de como deveria realizá-lo, sendo então entregue para que fosse respondido. A orientação pautava-se a explicar ao paciente para que o mesmo marcasse a classe funcional que julgasse pertencer.

Teste Cardiopulmonar

Os testes cardiopulmonares foram realizados no Laboratório de Fisiologia do Exercício do Centro de Cardiologia do HCFMRP-USP.

Os testes foram conduzidos em laboratório devidamente climatizado (controle de temperatura e umidade do ar), sempre mantendo o mesmo período do dia, por equipe especializada contando com um médico cardiologista, um fisioterapeuta e um biólogo. Todos os equipamentos utilizados foram calibrados de acordo com as especificações dos fabricantes antes da realização de cada teste.

Os pacientes foram orientados previamente a realizar uma alimentação leve pelo menos duas horas antes do teste, comparecer no local com roupa confortável que permitisse a realização de caminhada ou corrida em esteira rolante, a ter uma boa noite de sono, não realizar exercícios extenuantes na véspera e no dia do exame e tomar normalmente todas as medicações prescritas.

No dia do teste os pacientes foram orientados quanto à realização de todo o procedimento e aqueles que não possuíam grandes habilidades para caminhar em esteira ergométrica, foram submetidos a um treino prévio para a familiarização com o equipamento.

Os pacientes foram monitorados através da colocação de eletrodos com gel condutor no tórax que permitissem a avaliação simultânea ao exame com 13 derivações eletrocardiográficas (12 clássicas e CM5) pelo software da Micromed ErgoPC 13. A superfície de contato do eletrodo com a pele do paciente foi tricotomizada, quando necessário, e feita limpeza com álcool e gaze, para melhor fixação do eletrodo e captação do sinal elétrico.

Todos os pacientes foram submetidos a protocolo de esforço físico dinâmico contínuo em esteira rolante (Micromed – Máster I). A potência aplicada no ergômetro foi do tipo rampa, com incremento de cargas diferentes, conforme o grau de aptidão física individual.

Os pacientes eram deixados em repouso sentado durante 5 minutos antes do início do protocolo, em cadeira confortável com encosto para as costas. A partir deste momento, o paciente recebe uma pinça para oclusão nasal e um bucal, adaptado com um suporte especial de plástico para aliviar o peso da peça bucal, interligado por um umbilical a um sistema computadorizado de análise de gases da MedGraphics CPX – Ultima series, que capta e analisa os gases expirados pelo paciente respiração a respiração através do software BreezeEx-4.

Após este período de repouso, iniciou-se fase de esforço físico.

Os pacientes foram orientados a caminhar até a exaustão cardiorrespiratória ou surgimento de algum sinal ou sintoma que motivasse a interrupção do exame. O teste poderia ser então interrompido por solicitação do paciente ou por algum critério hemodinâmico, eletrocardiográfico ou ergoespirométrico para interrupção (ex: queda na pressão arterial, arritmias ventriculares complexas, taquicardia supraventricular sustentada, alteração eletrocardiográfica proibitiva, etc.) No decorrer de toda a fase de esforço o paciente foi orientado a não engolir saliva e não conversar, dessa forma foram combinados sinais com os membros superiores para que o paciente informasse a equipe seu estado físico durante o teste.

O fisioterapeuta estimulava o paciente durante todo o exame, através de comandos verbais de incentivo, para que o paciente realmente atingisse exaustão cardiopulmonar, além de frases que pudessem tranquilizar o paciente no decorrer do exame.

No início do teste o paciente caminhava em velocidade inferior a aquela definida para o protocolo durante três minutos para aquecimento, e ao final do esforço era submetido à recuperação ativa por dois minutos com a esteira funcionando sem inclinação e com velocidade

igual a do aquecimento. A essa fase seguia-se mais quatro minutos de recuperação passiva na posição sentada com monitorização eletrocardiográfica. O bocal para captação dos gases exalados normalmente era retirado após os 2 primeiros minutos de recuperação.

A pressão arterial sistêmica foi medida antes do início do teste com o paciente em repouso, durante todo o exame (a cada dois minutos) e no período de recuperação, ativo e passivo, a cada dois minutos. A escala de percepção de esforço modificada de BORG (CR-10) foi explicada ao paciente para que o mesmo referisse seu grau de cansaço no pico do esforço.

Figura 1: Traçado das variáveis ergoespirométricas (consumo de oxigênio, produção de dióxido de carbono e ventilação pulmonar) durante a realização do teste cardiopulmonar.

As variáveis cardiorrespiratórias eram monitoradas continuamente, do início ao pico do esforço, utilizando-se do sistema de medidas metabólicas. Este protocolo foi configurado para a obtenção do VO_2 pico. O critério para a medida do VO_2 pico correspondeu à média dos 10

últimos pontos graficamente plotados no pico do esforço atingido, obtidos por meio de médias móveis de oito pontos.

A Figura 1 ilustra um traçado das variáveis obtidas e plotadas em gráfico durante o teste cardiopulmonar.

Análise estatística e interpretação dos dados

As variáveis contínuas foram descritas no formato de média $\pm$ desvio padrão da média. As variáveis nominais foram descritas em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

Para análise da concordância geral dos métodos clínicos de avaliação da capacidade funcional (*NYHA*, *SAS* e *NYHA* auto aplicada) com o teste cardiopulmonar, estabelecendo como variável categórica ordinal a classe funcional (de I à IV), aplicaremos o coeficiente de *Kappa* de *Cohen*. A forma de se interpretar o coeficiente *Kappa* se deu mediante uso da seguinte escala[37]:

Quadro 2: Interpretação do coeficiente *Kappa*

Valor Kappa	Interpretação
<0	ausência de concordância
0-0,19	concordância pobre
0,20-0,39	concordância justa
0,40-0,59	concordância moderada
0,60-0,79	concordância forte
0,80-1,00	concordância quase perfeita

Além desta análise utilizando todos as possíveis categorias de capacidade funcional medidas pelos diferentes métodos (I a IV), procederemos adicionalmente ao agrupamento dos resultados de cada teste em 2 categorias: sintomas leves (CF I-II) e sintomas de moderado a

grave (CF III-IV), testando a seguir a associação entre essas novas categorias. Para análise de associação entre os resultados das variáveis categóricas, utilizaremos o *teste exato de Fisher*.

Para aprofundar a análise sobre a capacidade funcional determinada pelos diferentes métodos clínicos, compararemos os valores de VO2 pico no teste cardiopulmonar em cada classe funcional determinada tanto pelo método da *NYHA* como pela *SAS*. Para comparação das médias entre dois grupos será usado o teste t de Student. Para comparação simultânea de múltiplos valores de média, utilizaremos o teste ANOVA de múltiplas medidas, seguida do pós-test de Tukey-Kramer.

A análise de correlação entre os resultados das variáveis quantitativas (resultado numérico da pontuação no escore do *KCCQ* e o VO2 pico avaliado do TCP) foi realizada mediante cálculo do coeficiente de correlação de *Pearson*. A forma de se interpretar o coeficiente de correlação de Pearson se deu mediante uso da seguinte escala:

Quadro 3: Interpretação do coeficiente de correlação de *Pearson*

Valor do coeficiente de correlação	Direção e força de associação
-1	Perfeita e negativa
-0,8	Forte e negativa
-0,5	Moderada e negativa
-0,2	Fraca e negativa
0	Ausência de associação
0,2	Fraca e positiva
0,5	Moderada e positiva
0,8	Forte e positiva
1	Perfeita e positiva

Por fim, iremos avaliar se o método clínico da *SAS* reclassifica corretamente como sintomáticos, exibindo CF II – IV, aqueles pacientes inicialmente detectados como CF I pela *NYHA* (assintomáticos ou sem limitação funcional), tomando como padrão ouro a CF avaliada

teste cardiopulmonar. Para tal análise, utilizaremos o *Net Reclassification Index (NRI)*, índice este que busca avaliar o quão bem um método reclassifica os pacientes em comparação a outro método estudado. Para comparação de proporções pareadas utilizaremos o teste de MacNemar.

A análise estatística será realizada utilizando-se o software GraphPad InStat versão 3.05.

O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Constituição da casuística

Foram incluídos 101 pacientes, respeitando-se os critérios de elegibilidade.

As características dos pacientes estudados estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 4: Aspectos demográficos e clínicos dos pacientes avaliados:

CARACTERÍSTICAS	Amostra (n=101)
Gênero feminino – n (%)	42 (41,6)
Idade (anos)	56 ± 12,3
Peso (Kg)	75,57 ± 17,4
Altura (m)	1,64 ± 0,1
IMC (Kg/m ²)	27,6 ± 4,8
FC (bpm)	65,22 ± 6,8
PAS (mmHg)	107,45 ± 19,1
PAD (mmHg)	66,76 ± 12,6
FEVE (%)	29,25 ± 9,2
NYHA CF I – n (%)	24 (23,8%)
NYHA CF II – n (%)	48 (47,2%)
NYHA CF III – n (%)	27 (26,7%)
NYHA CF IV – n (%)	2 (1,9%)
ANTECEDENTES	n (%)
Infarto Agudo do Miocárdio	28 (27,7)
Fibrilação atrial	14 (13,9)
Hipertensão	47 (46,5)
Dislipidemia	40 (39,6)
Diabetes	29 (28,7)
Obesidade	29 (28,7)
Sobrepeso	30 (29,7)
MEDICAMENTOS	n (%)
Betabloqueador	99 (98,0)

IECA	70 (69,3)
BRAA	20 (19,8)
INRA	10 (9,9)
Espironolactona	75 (74,6)
HDZ + DNIS	37 (36,6)
Furosemida	86 (85,1)
Digoxina	29 (28,7)
Ivabradina	17 (16,8)
ETIOLOGIA	n (%)
Idiopática	30 (29,7)
Isquêmica	28 (27,7)
Hipertensiva	20 (19,8)
Chagásica	10 (9,9)
Alcoólica	7 (6,9)
Diabética	2 (1,9)
Outras	4 (3,9)
DISPOSITIVOS	n (%)
Marcapasso	5 (4,9)
CDI	8 (7,9)
TRC	7 (6,9)

n = número de pacientes; % porcentagem; DP = desvio padrão; Kg = quilograma; m = metro; IMC = índice de massa corporal; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CF = classe funcional; NYHA = *New York Heart Association*; SAS = *Specific Activity Scale*; Kg/m2 = quilograma por metro quadrado; IECA = inibidor de enzima conversora de angiotensina; BRAA = bloqueador do receptor de angiotensina; INRA = inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina; HDZ + DNIS = hidralazina + dinitrato de isossorbida; CDI = cardiodesfibrilador implantável; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

Os resultados obtidos no TCP estão sumarizados na tabela 5.

Tabela 5: análise descritiva das variáveis do teste cardiopulmonar:

	Média
VO2 pico (ml/Kg/min)	15,7 ± 5,3
MET	4,5 ± 1,5
VE/VCO2 slope	36,1 ± 9,2
PETCO₂ (mmHg)	34,8 ± 5,6
VO2 Pico / Predito (%)	71,1% ± 20,2
CF	2,75 ± 0,7

VO2 = consumo máximo de oxigênio; MET = equivalente metabólico avaliado pelo teste cardiopulmonar (VO2/3,5); DP = desvio padrão; VE/VCO2 *slope* = *slope* da relação ventilação sobre a produção de gás carbônico; PETCO₂ = pressão de dióxido de carbono expirado final; VO2 predito = consumo máximo de oxigênio predito em um teste ergoespirométrico máximo de acordo com a idade e sexo.

A tabela 6 apresenta o sumário dos resultados da distribuição dos pacientes conforme a classe funcional avaliada pelos diferentes métodos.

Tabela 6: Distribuição dos pacientes de acordo com a avaliação da capacidade funcional pelos diferentes métodos:

CF	NYHA	NYHA auto aplicada	SAS	TCP
I	24 (23,76%)	23 (22,77%)	7 (6,93%)	6 (5,94%)
II	48 (47,52%)	45 (44,55%)	52 (51,48%)	24 (23,76%)
III	27 (26,73%)	23 (22,77%)	40 (39,60%)	62 (61,38%)
IV	2 (1,98%)	10 (9,90%)	2 (1,98%)	9 (8,91%)
total	101	101	101	101

NYHA = New York Heart Association; SAS = Specific Activity Scale; CF = Classe funcional; TCP = teste cardiopulmonar

Correlação entre os achados de classe funcional avaliados pelo método da NYHA e pelo teste cardiopulmonar

Inicialmente, iremos descrever a média de VO2 pico para cada grupo de pacientes classificados entre as classes funcionais pelo método da NYHA.

Tabela 7: Resultados do VO₂ pico nas diferentes classes funcionais avaliadas pela NYHA:

NYHA	VO ₂ pico em ml/Kg/min
CF I	18,4 ± 7,2
CF II	15,7 ± 4,1
CF III	14,0 ± 4,2
CF IV	14,0 ± 2,9

A análise estatística utilizando-se o método ANOVA para comparação de múltiplas medidas mostrou diferença significativa entre os valores de VO₂ pico das diferentes classes funcionais ($p=0,023$), sendo significativas apenas a diferença entre os valores da CF I e CF III ($p<0,05$ – pós-teste de Tukey-Kramer).

Gráfico 4: Valores individuais do VO₂ pico conforme o resultado da CF avaliada pela NYHA.

A demonstração gráfica dos valores individuais do VO₂ pico nos diferentes grupos de pacientes de acordo com a classe funcional definida pela NYHA, mostra uma grande superposição dos resultados.

Abaixo, segue a tabela descritiva dos resultados de avaliação de ambos os métodos para quantificar a concordância pelo método de correlação de Kappa de Cohen (tabela 8):

Tabela 8: Concordância entre os resultados da CF avaliada pelo teste cardiopulmonar e pela NYHA:

	Teste cardiopulmonar				
	I	II	III	IV	Total
NYHA					
I	4	8	9	3	24
II	1	12	32	3	48
III	1	4	19	3	27
IV	0	0	2	0	2
Total	6	24	62	9	101

Foram relatadas 35 avaliações idênticas (34,6% do total de observações). O número de observações idênticas esperadas de ocorrerem ao acaso era de 29 (29,29%). Desta forma, chegou-se a um valor Kappa de 0,076. O erro padrão avaliado como *SE Kappa* foi de 0,057. A força de concordância então aqui estabelecida foi fraca (ver quadro 2).

A tabela 9 traz os resultados da CF conforme avaliado por ambos os métodos, agrupados pela gravidade dos sintomas.

Tabela 9: Tabela de contingência entre os subgrupos de “IC com sintomas leves” e “IC com sintomas moderados a graves” avaliados pelo escore da NYHA e pelo teste cardiopulmonar (TCP):

	TCP CF I e II	TCP CF III e IV	Total
NYHA CF I e II	25	47	72
NYHA CF III e IV	5	24	29
Total	30	71	101

Neste tópico, aplicando o teste exato de Fisher sobre a tabela montada, encontra-se um valor de *p* de 0,0964, sendo estatisticamente não significativo.

O gráfico 4 ilustra os valores individuais de VO₂ pico obtidos de acordo com a classe funcional avaliada pelo método da *NYHA*.

Observamos, portanto, que tanto na avaliação das variáveis categóricas pelo método de Kappa quanto pelo agrupamento de acordo com a severidade da doença, não foi estabelecida correlação satisfatória entre a classe funcional obtida pela avaliação da *NYHA* e a classe funcional avaliada diretamente pela mensuração do consumo pico de oxigênio pelo teste cardiopulmonar.

Correlação entre os achados de classe funcional avaliados pelo método da SAS e pelo teste cardiopulmonar

Inicialmente, iremos descrever a média de VO₂ pico para cada grupo de pacientes classificados entre as classes funcionais pelo método da SAS.

Tabela 10: Resultado do VO₂ pico nas diferentes classes funcionais avaliadas pela SAS:

SAS	VO₂ pico em ml/Kg/min
CF I	22,5 ± 8,1
CF II	15,8 ± 4,5
CF III	14,9 ± 4,7
CF IV	15,0 ± 4,5

A análise estatística utilizando-se o método ANOVA para comparação de múltiplas medidas mostrou diferença significativa entre os valores de VO₂ pico das diferentes classes funcionais ($p=0,0034$), sendo significativas apenas a diferença entre os valores da CF I e CF II e entre CF I e CF III ($p<0,05$ – pós-teste de Tukey-Kramer).

A demonstração gráfica dos valores individuais do VO₂ pico nos diferentes grupos de pacientes de acordo com a classe funcional definida pela SAS, encontra-se no gráfico 5.

Gráfico 5: Valores individuais do VO2 pico conforme o resultado da CF avaliada pela SAS.

Abaixo, segue a tabela descritiva dos resultados de avaliação de ambos os métodos para quantificar a concordância entre eles pelo método de correlação de Kappa de Cohen (tabela 11):

Tabela 11: Correlação entre o teste cardiopulmonar e o método da SAS:

	Teste cardiopulmonar				
	I	II	III	IV	Total
SAS					
I	2	2	3	0	7
II	2	13	32	5	52
III	2	8	26	4	40
IV	0	1	1	0	2
Total	6	24	62	9	101

Foram relatadas 41 avaliações idênticas (40,59% do total de observações). O número de observações idênticas esperadas de ocorrerem ao acaso era de 37 (37,13%). Desta forma,

chegou-se a um valor *Kappa* de 0,055. O erro padrão avaliado como *SE Kappa* foi de 0,068. A força de concordância então aqui estabelecida foi fraca (ver quadro 2).

A tabela 12 traz os resultados da CF conforme avaliado por ambos os métodos, agrupados pela gravidade dos sintomas.

Tabela 12: Tabe de contingência entre os subgrupos de “IC com sintomas leves” e “IC sintomas moderados a graves” avaliados pelo escore da SAS e pelo teste cardiopulmonar (TCP):

	TCP CF I e II	TCP CF III e IV	Total
SAS CF I e II	19	40	59
SAS CF III e IV	11	31	42
Total	30	71	101

Neste tópico, aplicando o teste exato de Fisher sobre a tabela, encontra-se um valor de *p* de 0,6591, também não estatisticamente significativo.

O gráfico 5 ilustra os valores individuais de VO2 pico obtidos de acordo com a classe funcional avaliada pelo método da SAS.

Observamos, portanto, que tanto na avaliação das variáveis categóricas pelo método de Kappa quanto pelo agrupamento de acordo com a severidade da doença, não foi estabelecida correlação satisfatória entre a classe funcional obtida pela avaliação da SAS e a classe funcional avaliada diretamente pela mensuração do consumo pico de oxigênio pelo teste cardiopulmonar.

Correlação entre os achados de classe funcional avaliados pelo método da NYHA auto aplicada e pelo teste cardiopulmonar

Inicialmente, iremos descrever a média de VO2 pico para cada grupo de pacientes classificados entre as classes funcionais pelo método da NYHA auto aplicada.

Tabela 13: Resultado do VO₂ pico nas diferentes classes funcionais avaliadas pela *NYHA* auto aplicada:

NYHA auto aplicada	VO2 pico em ml/Kg/min
CF I	17,4 ± 7,5
CF II	16,1 ± 4,2
CF III	14,2 ± 4,2
CF IV	15,2 ± 4,0

A análise estatística utilizando-se o método ANOVA para comparação de múltiplas medidas mostrou diferença não significativa entre os valores de VO₂ pico das diferentes classes funcionais ($p=0,24$). A análise pós teste não foi realizada já que o valor p foi maior que 0,05.

A demonstração gráfica dos valores individuais do VO₂ pico nos diferentes grupos de pacientes de acordo com a classe funcional definida pela *NYHA* auto-aplicada, encontra-se no gráfico 6.

Gráfico 6: Valores individuais do VO₂ pico conforme o resultado da CF avaliada pela *NYHA* auto aplicada.

Abaixo, segue a tabela descritiva dos resultados de avaliação de ambos os métodos para quantificar a concordância entre eles pelo método de correlação de Kappa de Cohen (tabela 11):

Tabela 14: Correlação entre o teste cardiopulmonar e o método da *NYHA* auto aplicada:

	Teste cardiopulmonar				
	I	II	III	IV	Total
<i>NYHA auto aplicada</i>					
I	3	4	13	3	23
II	2	14	26	3	45
III	1	3	17	2	23
IV	0	3	6	1	10
Total	6	24	62	9	101

Foram relatadas 35 avaliações idênticas (34,65% do total de observações). O número de observações idênticas esperadas de ocorrerem ao acaso era de 27 (26,8%). Desta forma, chegou-se a um valor *Kappa* de 0,107. O erro padrão avaliado como *SE Kappa* foi de 0,054. A força de concordância então aqui estabelecida foi fraca (ver quadro 2).

A tabela 15 traz os resultados da CF conforme avaliado por ambos os métodos, agrupados pela gravidade dos sintomas.

Tabela 15: Tabela de contingência entre os subgrupos de “IC com sintomas leves” e “IC sintomas moderados a graves” avaliados pelo escore da *NYHA* auto aplicada e pelo teste cardiopulmonar (TCP):

	TCP CF I e II	TCP CF III e IV	Total
<i>NYHA auto aplicada</i> CF I e II	23	45	68
<i>NYHA auto aplicada</i> CF III e IV	7	26	33
Total	30	71	101

Neste tópico, aplicando o teste exato de Fisher sobre a tabela, encontra-se um valor de *p* de 0,5953, também não estatisticamente significativo.

O gráfico 6 ilustra os valores individuais de VO2 pico obtidos de acordo com a classe funcional avaliada pelo método da *NYHA* auto aplicada.

Observamos, portanto, que tanto na avaliação das variáveis categóricas pelo método de Kappa quanto pelo agrupamento de acordo com a severidade da doença, não foi estabelecida correlação satisfatória entre a classe funcional obtida pela avaliação da *NYHA* auto aplicada e a classe funcional avaliada diretamente pela mensuração do consumo pico de oxigênio pelo teste cardiopulmonar.

Correlação entre os achados da qualidade de vida relacionado à saúde pelo score do *KCCQ* e o VO2 pico avaliado pelo teste cardiopulmonar

O *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* foi avaliado sob os seus 2 principais domínios específicos (domínio físico e domínio funcional) além do escore global. Buscou-se então avaliar se existe correlação deste escore com o valor de VO2 obtido num teste de esforço cardiopulmonar, não só em seu desenho global (utilizando todo o questionário), mas também avaliando domínios específicos relacionados aos possíveis sintomas e aptidão cardiorrespiratória do indivíduo.

O gráfico 7 ilustra os valores individuais de VO2 pico obtidos de acordo com a pontuação adquirida no escore global do *KCCQ*.

Gráfico 7: Valores individuais do VO2 pico conforme o resultado do escore global do *KCCQ*.

Desta forma, chegou-se a um coeficiente de correlação de 0,1297 ($r=0,1297$). A força de correlação então aqui estabelecida foi fraca e positiva (ver quadro 3).

O gráfico 8 ilustra os valores individuais de VO2 pico obtidos de acordo com a pontuação adquirida no escore de domínio físico do *KCCQ*.

Gráfico 8: Valores individuais do VO2 pico conforme o resultado do escore de domínio físico do *KCCQ*.

Desta forma, chegou-se a um coeficiente de correlação de 0,1053 ($r=0,1053$). A força de correlação então aqui estabelecida foi fraca e positiva (ver quadro 3).

O gráfico 9 ilustra os valores individuais de VO2 pico obtidos de acordo com a pontuação adquirida no escore de domínio funcional do *KCCQ*.

Gráfico 9: Valores individuais do VO2 pico conforme o resultado do escore de domínio funcional do *KCCQ*.

Desta forma, chegou-se a um coeficiente de correlação de 0,1594 ($r=0,1594$). A força de correlação então aqui estabelecida foi fraca e positiva (ver quadro 3).

Descrição comparativa entre as médias de VO2 pico para cada grupo de pacientes classificados entre as classes funcionais pelos métodos da *NYHA* e da *SAS*

Tabela 16: Comparação das médias de VO2 pico nas diferentes classes funcionais avaliadas pela *NYHA* e pela *SAS*:

	Média e desvio padrão do VO2 pico em ml/Kg/min	
	NYHA	SAS
CF I	18,4 ± 7,2	22,5 ± 8,1
CF II	15,7 ± 4,1	15,8 ± 4,5
CF III	14,0 ± 4,2	14,9 ± 4,7
CF IV	14,0 ± 2,9	15,0 ± 4,5

A comparação entre os valores de VO2 pico para cada CF avaliada pela *NYHA* e *SAS* não mostrou diferença significativa ($p > 0,05$, teste t não pareado).

Análise do índice de reclassificação líquida (*Net Reclassification Index – NRI*) da SAS em relação à NYHA

A tabela 17 traz um sumário do resultado líquido da reclassificação da CF, inicialmente avaliada pela *NYHA*, quando se utiliza a *SAS*, tendo como padrão ouro o TCP.

[illegible]

	Concordâncias com TCP
	SAS Corrigiu de forma correta
	SAS Corrigiu de forma incorreta

Ocorreram 16 reclassificações corretas e 10 reclassificações incorretas pela SAS. Resultado líquido de 6 correções corretas num total de 101 pacientes avaliados. Numa primeira análise, portanto, temos um índice de reclassificações corretas pela SAS em relação à *NYHA* num valor líquido de 6.

SAS corrigiu de forma correta	16
SAS corrigiu de forma incorret	10
Resultado líquido -->	6

Numa análise adicional, vimos que do total de pacientes avaliados, 24 (24%) foram julgados em CF I pela *NYHA*, portanto, julgados assintomáticos do ponto de vista de limitação aos esforços. Desses, uma proporção menor de pacientes, apenas 6 (6%), continuaram como CF I após aplicação da SAS (McNemar test, $p = 0,00002$). Logo, 75% dos 24 pacientes foram reclassificados pela SAS como sendo “não CF I”, portanto, sintomáticos. Das 18 reclassificações estabelecidas, 16 foram corretas (89%), ou seja, concordantes com o resultado do TCP.

CF I pela NYHA	24
Reclassificados como "não I" pela SAS	18 (75%)
Reclassificações corretas pela SAS neste grupo	16 (89%)

Portanto, a aplicação da SAS nesses pacientes mostrou uma proporção significativamente menor de pacientes CFI, sendo este achado concordante com o TCP em quase 90% dos casos.

DISCUSSÃO

O presente estudo procurou avaliar a correlação de diversos métodos clínicos de avaliação da capacidade funcional aplicados ao paciente com IC com o teste cardiopulmonar, hoje considerado o padrão ouro para tal finalidade. Este aspecto específico da avaliação médica prediz, sem sombra de dúvidas, confiável análise sobre a saúde cardiovascular do paciente.

Historicamente, temos já robusta evidência da correlação entre o aparecimento de sintomas e/ou a deterioração da aptidão cardiorrespiratória com o declínio prognóstico e com o ascender de um sinal de alerta para a necessidade de específicas tomadas de decisões médicas [11]. Porém, como avaliar aspecto clínico de tamanha relevância? Qual o melhor método disponível? Qual dos métodos clínicos hoje utilizados melhor se correlaciona com o padrão ouro (teste cardiopulmonar)? Qual ferramenta melhor sinaliza os pacientes que necessitam de uma atenção especial? Tais questionamentos rodeiam o cardiologista clínico no seu dia a dia e foram, essencialmente, a motivação para o presente estudo.

Os principais achados aqui dissecados mostraram a fragilidade com que métodos clínicos submetem o avaliador a interpretações equivocadas quanto à capacidade funcional apresentada pelo paciente. A clássica classificação da *NYHA* apresentou fraca correlação com a classe funcional avaliada pelo teste cardiopulmonar, tanto pela análise de correlação direta das variáveis categóricas (medida pelo índice de Kappa de Cohen) quanto pela análise dos pacientes separados em dois grandes grupos distintos classificados de acordo com a gravidade de apresentação clínica da IC. Em ambas as formas de avaliação, o método clínico aqui empregado (classificação da *NYHA*) não estabeleceu correlação ou associação significativa com o valor de VO_2 pico diretamente medido pelo teste cardiopulmonar.

Vale ressaltar, inclusive, que a capacidade funcional avaliada pela classificação da *NYHA* é considerada informação confiável para a tomada de decisão terapêutica na maioria das

diretrizes hoje proposta pelas sociedades de cardiologia ao redor do mundo [9]. Sua falha ao se colocar como opção confiável na avaliação funcional do paciente, pode, por consequência, colocar em xeque a sua utilidade como ferramenta fidedigna na linha de frente para tomada de decisões terapêuticas.

A *SAS*, por sua vez, também apresentou fraca correlação quando colocada em pé de comparação com o teste cardiopulmonar no objetivo principal de se colocar como ferramenta de avaliação da aptidão cardiorrespiratória. Tanto na análise de correlação direta quanto pelo estudo de associação de grupos divididos em IC com sintomas leves e IC com sintomas moderados a graves, a *SAS* não apresentou resultados com significância estatística no estudo de correlação com o valor do VO_2 pico medido no teste cardiopulmonar. Sob esta ótica, esta não se mostrou superior à classificação da *NYHA*.

Porém, um aspecto relevante fez a *SAS* se diferenciar da classificação da *NYHA*: a capacidade de “desmascarar” o paciente que é de fato sintomático avaliado pelo teste cardiopulmonar (ou seja, classe funcional II, III ou IV) e que foi classificado pela *NYHA* como classe funcional I. Ou seja, a *SAS* se mostrou mais acurada em identificar pacientes com limitações leves a moderadas se comparada à *NYHA*.

Pela nossa experiência ao atender pacientes acometidos pela IC, este é, de fato, um dado de extrema importância clínica. Mesmo que não haja assertividade precisa quanto à classificação entre as classes funcionais II, III e IV, a *SAS* ao menos elucida quais pacientes apresentam-se sintomáticos do ponto de vista cardiovascular, sob um aspecto de avaliação qualitativa.

No melhor do nosso conhecimento e após excessiva busca na literatura médica especializada, este é o primeiro estudo de correlação de métodos clínicos para avaliação da

capacidade funcional em comparação com o valor medido do VO2 pico no teste cardiopulmonar (padrão ouro).

Um outro universo de ferramentas de avaliação também foi aqui estudado: os *Patient Reported Outcomes Measures*. A análise através das *PROMs* também demonstrou fraco poder de correlação se comparado ao teste cardiopulmonar. Tanto a avaliação desenhada pela *NYHA* auto aplicada quanto pelo escore do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* falharam ao se colocar como ferramenta clínica confiável de determinação da classe funcional.

Desenho do estudo, constituição da casuística e objetivos traçados

Avaliar o grau de comprometimento clínico num paciente portador de IC apresenta importância destacada na prática clínica. É em torno desta informação que gravitam as principais tomadas de decisões clínicas quanto à solicitação de exames complementares mais sofisticados e a determinação de condutas terapêuticas.

A avaliação correta da severidade da doença indica, entre outras medidas, a implementação de novos medicamentos e a otimização terapêutica, a colocação de dispositivos cardíacos (marcapasso definitivo, cardiodesfibrilador implantável e ressincronizador cardíaco), o encaminhamento para a reabilitação cardiovascular e a necessidade de transplante cardíaco [1, 10]. Desta forma, reunimos neste trabalho todas as principais ferramentas disponíveis para tal análise, desde as exclusivamente clínicas, até o método objetivo de mensuração direta do VO2 pico pelo teste cardiopulmonar (estabelecido já na literatura como o padrão ouro para tal finalidade) [38, 39].

Delinear então o quão correlatos tais métodos clínicos estão de seu já aceito padrão ouro foi o objetivo central deste estudo. Ensaios de correlação entre a determinação da classe

funcional entre os diversos métodos clínicos aqui citados e algum cenário prognóstico já são conhecidos de longa data. Avaliação direta destes com a classe funcional avaliada pelo teste ergométrico convencional ou pelo teste de caminhada de 6 minutos também já encontra vasta demonstração na literatura[11, 24, 40, 41]. Todavia, a literatura carece de evidências quanto a correlação de tais métodos clínicos com a mensuração direta do VO2 pico pelo teste cardiopulmonar, e de um estudo detalhado comprando-os entre si. Pelo fato de ainda existir grande carência de pesquisas que se utilizam desta ferramenta (teste cardiopulmonar) como balizador da qualidade da informação trazida por classificações clínicas tais como a da *NYHA* e da *SAS*, desenhamos um estudo de correlação direta entre tais métodos.

Para definir a população estudada, optamos por restringir o nosso escopo de avaliação nos pacientes portadores de ICFER e ICFEI. Por mais que do ponto de vista conceitual a determinação da capacidade funcional também seja de grande importância nos pacientes com ICFEP e a forma de se aplicar os métodos clínicos e laboratoriais seja semelhante, a não alocação deste grupo de pacientes no estudo se deu por razões metodológicas (por mais que na última década muitos estudos utilizando o TCP em pacientes com ICFEP venham sendo realizados, o TCP foi muito mais estudado em pacientes com disfunção ventricular sistólica) e por questões de praticidade na seleção de pacientes, já que o diagnóstico de ICFEP exige ainda rebuscado critério clínico e laboratorial [2, 8, 42].

Na avaliação de nossa casuística, observamos características que espelham a realidade das principais documentações populacionais no Brasil, Estados Unidos e Europa. Porém, destacaremos também aspectos epidemiológicos divergentes.

Nos EUA, estudo epidemiológico recente utilizou-se da base de dados do *Framingham Study*, agrupando-os em grupos representantes de cada uma das 3 últimas décadas. Este estudo reafirmou a já vasta documentação na literatura da nítida correlação etária na IC. A incidência

aumentava progressivamente com envelhecimento da população estudada, e a idade média no momento do diagnóstico foi de 75 anos [43, 44]. No estudo BREATHE, maior estudo observacional tipo registro de avaliação epidemiológica em insuficiência cardíaca agudamente descompensada já realizado em solo brasileiro, a média de idade avaliada foi de 64 anos (± 16 anos), sendo 60% de mulheres[7].

Aqui encontraremos, logo numa primeira análise, diferenças significativas. Nossa casuística apresentou-se com idade média de 56 anos ($\pm 12,3$ anos), sendo composta por 42% de mulheres. Neste tópico, porém, pode-se argumentar que as populações estudadas não se de fato semelhantes, já que nos maiores registros nacionais e internacionais de IC não se especificou, a priori, a diferenciação epidemiológica de acordo com a fração de ejeção avaliada no ecocardiograma transtorácico, tendo, portanto, pacientes com ICFER, ICFEI e ICFEP. De maneira antagônica, nosso estudo exclui pacientes com ICFEP.

Para então melhor ilustrar população mais similar à aqui avaliada, peguemos ensaios clínicos recentes. O ensaio clínico multicêntrico *DAPA-HF*, publicado em novembro de 2019, que avaliou a eficácia e segurança do uso da dapaglifozina em pacientes com o diagnóstico de IC, estudou 4744 pacientes com fração de ejeção igual ou inferior a 40%. Neste estudo, a média de idade foi de 63,3 anos ($\pm 10,3$ anos), sendo apenas 23,3% de mulheres[45]. Nota-se aqui algo mais próximo dos números apresentados no presente estudo.

De qualquer forma, o perfil etário mais jovem exposto em nossa amostra denota um quadro mais agressivo e precoce de apresentação da doença. Isso talvez se explique por um viés de seleção dos nossos pacientes, sendo todos provenientes da Clínica de Insuficiência Cardíaca do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, um hospital terciário, de alta complexidade, que presta assistência à pacientes com diagnóstico de IC e complicações

clínicas associadas ou que apresentam refratariedade ao tratamento então estabelecido em níveis primário e secundário.

Dentre as etiologias mais comumente relacionadas à IC, observamos uma semelhança com registros internacionais e nacionais. Em outro ensaio clínico multicêntrico, o *PARADIGM – HF*, o qual avaliou a segurança e eficácia dos inibidores da neprilisina e bloqueadores do receptor da angiotensina em pacientes com ICFER em comparação com o enalapril, a etiologia mais prevalente documentada foi a isquêmica, representando aproximadamente 60% dos casos. As comorbidades comumente associadas foram a hipertensão arterial sistêmica (71%), diabetes melitos (35%) e fibrilação atrial (37%) [46]. No estudo *BREATHE*, as comorbidades mais comuns foram hipertensão arterial (70,8%), dislipidemia (36,7%) e diabetes (34%). De forma semelhante, porém não idêntica, o presente estudo revelou a etiologia isquêmica e a cardiomiopatia dilatada idiopática como sendo as formas mais comuns de apresentação (28% e 30%, respectivamente). Hipertensão arterial (47%), dislipidemia (40%), diabetes melitos (29%) e fibrilação atrial (14%) também foram as comorbidades mais comumente associadas [1, 7, 46].

Destaca-se aqui também a cardiomiopatia chagásica como etiologia prevalente em nossa amostra, sendo responsável por 10% dos casos. Tal dado também vai ao encontro dos registros nacionais [7].

Em nossa análise, a CF II da *NYHA* apresentou-se em 47% dos pacientes avaliados, seguidos de 27% como CF III, 24% como CF I e apenas 2% como CF IV. Baseando-nos ainda pelas informações trazidas pelo *PARADIGM-HF*, aproximadamente 70% dos pacientes se apresentaram como CF II da *NYHA*, 24% como CF III, 5% como CFI e menos de 1% como CF IV [46].

Correlação da *NYHA* com o valor de VO_2 pico medido no teste cardiopulmonar

A classificação da *NYHA* é amplamente utilizada na prática clínica por cardiologistas na delineação de sintomas e na determinação da aptidão cardiorrespiratória de pacientes com doenças cardiovasculares crônicas, principalmente os acometidos pela IC. Para tal finalidade, tal ferramenta já existe há quase um século, e já de longa data também apresenta clara correlação prognóstica [1, 11, 40]. Faz-se dela (*NYHA*), inclusive, marco decisório na determinação de pacientes candidatos à otimização medicamentosa específica ou a colocação de dispositivos, por exemplo.

Contudo, a fragilidade existente em sua natureza (principalmente pela excessiva subjetividade em sua implementação) foi documentada vastamente na literatura, principalmente por sua fraca correlação com métodos objetivos (testes de esforço) e baixa reprodutibilidade entre observadores. Goldmann e colaboradores, já em 1981, demonstraram a fraca correlação da *NYHA* com o teste ergométrico convencional (na época não havia ampla disponibilidade do teste de esforço cardiopulmonar) e a baixa reprodutibilidade do método quando avaliada por diferentes observadores. Neste estudo, houve concordância entre 2 médicos observadores em apenas 56% dos casos, e a classificação da *NYHA* apresentou o mesmo resultado do teste ergométrico ao classificar a classe funcional em apenas 51% das vezes [18].

Na última década, com o teste cardiopulmonar disponível na prática clínica e a mensuração direta do VO_2 pico já estabelecida como padrão ouro para a determinação da aptidão cardiorrespiratória, outros estudos tentaram avaliar se ainda haveria então espaço para a determinação da classe funcional pela *NYHA* ser considerada informação fidedigna. Russel e colaboradores, em estudo de 2010, utilizando-se da base de dados do HF-ACTION (trial clínico multicêntrico que avaliou os benefícios da reabilitação cardiovascular em pacientes com IC), avaliou a relação da média do valor do VO_2 pico medido junto aos pacientes com a classe

funcional então determinada pela classificação da *NYHA*. Neste estudo, os pacientes CF II obtiveram um maior VO₂ pico se comparado aos pacientes então classificados como CF III e IV ($16,1 \pm 4,6$ vs. $13,0 \pm 4,2$ ml/Kg/min). Porém, neste estudo, não foi estabelecida análise da força de correlação entre os métodos. Apenas estudou-se se a média do VO₂ pico seria maior nos pacientes classificados como CF II pela *NYHA* em comparação aos pacientes classificados em CF III e IV [40].

Para então avaliarmos a correlação da classe funcional avaliada pela *NYHA* daquela avaliada pelo teste cardiopulmonar, inicialmente montamos o quadro de concordância entre os dois métodos, com o posterior cálculo do coeficiente kappa (κ). Desta forma, buscamos então estabelecer uma análise de associação direta destas variáveis categóricas (classe funcional). O resultado obtido em nossa análise foi o de um valor de kappa de 0,076, ou seja, associado a um fraco poder de concordância.

Para buscar então avaliar se os métodos se equiparam ao menos a estabelecer diferença entre grupos com uma menor e maior gravidade de acometimento da IC, desenhamos uma tabela de contingência e calculamos a significância de associação pelo teste exato de Fisher (queremos aqui saber se tais métodos apresentam ou não associação em separar pacientes de acordo com a gravidade da IC, sendo esta uma informação de indiscutível relevância clínica). De forma agônica ao resultado do cálculo do coeficiente kappa na análise anterior, tal desenho estatístico também não estabeleceu associação comprovada entre os métodos. Neste tópico, aplicando o teste exato de Fisher sobre a tabela montada, encontrou-se um valor de p de 0,0964, sendo estatisticamente não significativo.

Ao analisarmos a média do valor do VO₂ nas diferentes classes funcionais analisadas pelo método da *NYHA*, e aplicando uma análise estatística utilizando-se do método ANOVA para comparação de múltiplas medidas, obtivemos a informação de que sim, houve diferença

significativa entre as médias ($p=0,023$), sendo significativa apenas a diferença entre as classes funcionais I e III ($p < 0,05$ – pós-teste de Tukey-Kramer). De forma similar à Russel e colaboradores no estudo de 2009, avaliamos uma diferença estatisticamente significativa entre os valores de VO₂ pico nas diferentes classes funcionais. Isto não significa, contudo, que a classificação da *NYHA* alocou de forma certa os pacientes nas suas respectivas classes funcionais como avaliada pelo teste cardiopulmonar, como vimos anteriormente.

Em resumo, ao analisar a capacidade assertiva da classificação da *NYHA*, sob mais de um aspecto e forma de avaliação, nossos dados foram ao encontro dos resultados de estudos históricos para tal finalidade, comprovando, de certa forma, a fragilidade desta ferramenta em alocar de forma precisa o paciente em sua verdadeira classe funcional.

Correlação da SAS com o valor de VO₂ pico medido no teste cardiopulmonar

A *SAS*, método clínico de determinação da classe funcional com objetivo análogo ao da *NYHA*, nasceu com a ideia de qualificar a avaliação até então realizada quase que exclusivamente pelo emprego da classificação da *NYHA*. Foi ressaltado por seus idealizadores em artigo de Goldmann e colaboradores em 1981 que, pela já documentada baixa correlação com o método objetivo (na época, o teste ergométrico convencional) e por sua baixa reprodutibilidade entre observadores, a classificação da *NYHA* já não mais supria de forma correta e segura a sua função primordial, e que muito desta falha se dava pela excessiva subjetividade que permeava o seu conteúdo (perguntas muito abrangentes e pouco objetivas) [18].

Como alternativa ao método da *NYHA*, foi criado um questionário com perguntas específicas, tentando, desta forma, estabelecer correlação direta da capacidade de o indivíduo realizar ações rotineiras com a sua então capacidade funcional. O objetivo desta nova escala

seria, pela menor subjetividade imposta pelo seu conteúdo, reduzir a fraca reprodutibilidade entre observadores (menos espaço para interpretações equivocadas) e, consequentemente, maior correlação com testes objetivos (na época, o teste ergométrico convencional) [18].

Em seu estudo de validação, a *SAS* demonstrou melhor correlação com a classe funcional avaliada no teste ergométrico (68% vs 51%) e maior reprodutibilidade entre observadores (73% vs 56%) se comparada à classificação da *NYHA*. Neste estudo, ela se mostrou especialmente capaz em reconhecer pacientes de fato classe funcional II e apresentou uma menor propensão em superestimar a capacidade funcional quando colocada em comparação com o teste ergométrico [18].

Desde então, a *SAS* tem se mostrado como ferramenta confiável em diversos cenários clínicos, tais como eficaz marcador prognóstico e eficiente instrumento de reavaliação clínica longitudinal após possíveis intervenções terapêuticas[47]. Em teste de correlação, a *SAS*, contudo, apresentou fraca correlação quando comparada ao teste de caminhada de 6 minutos [48].

Para então avaliarmos a concordância da classe funcional avaliada pela *SAS* com aquela avaliada pelo teste cardiopulmonar, com processo semelhante ao realizado com a classificação da *NYHA*, montamos o quadro de concordância entre os dois métodos, com o posterior cálculo do coeficiente kappa (κ). Neste ponto, obtivemos um valor de kappa de 0,055, ou seja, associado a um fraco poder de concordância.

Na mesma sequência de avaliação, estudamos a associação da *SAS* com o TCP quando alocamos os pacientes em grupos de maior e menor gravidade da IC. De forma semelhante ao resultado do cálculo do coeficiente kappa na análise anterior (assim como no estudo com a *NYHA*), tal desenho estatístico também não estabeleceu associação comprovada entre os

métodos. Neste tópico, aplicando o teste exato de Fisher sobre a tabela de contingência montada, encontrou-se um valor de p de 0,6591, sendo estatisticamente não significativo.

Assim como descrito no que tange à comparação do teste cardiopulmonar com a avaliação feita pela *NYHA*, podemos observar também que, sob ambos os formatos de avaliação estudados, identificou-se correlação fraca entre os métodos quando utilizado da *SAS*.

***SAS* como ferramenta superior à classificação da *NYHA* na identificação de pacientes com limitação funcional leve**

Apesar da então descrita falta de correlação entre os métodos da *NYHA* e da *SAS* como TCP na determinação correta da capacidade funcional, um dado de relevância clínica colocou a *SAS* como ferramenta interessante na avaliação de pacientes acometidos pela IC em comparação com a classificação da *NYHA*: a correta reclassificação em “sintomáticos” (CF II, III ou IV) dos pacientes que então haviam sido inicialmente classificados erroneamente como CF I pela *NYHA*.

Ao estudarmos os resultados de classificação funcional avaliados pelos 2 métodos (*NYHA* e *SAS*) em comparação com o TCP, aplicamos o *Net Reclassification index* com o intuito de definir o resultado líquido de reclassificações corretas estabelecidas pela *SAS* em relação à *NYHA*, caso de fato tivesse ocorrido algum resultado positivo. Numa primeira avaliação global, chegamos a um resultado líquido positivo de 6 correções corretas. Ou seja, aplicando a *SAS*, ao invés da *NYHA*, ganharíamos um total de 6 acertos, algo próximo de 6% da amostra populacional aqui avaliada.

Porém, numa análise adicional, decidimos avaliar se a SAS ao menos reclassificaria de forma correta os pacientes classificados erroneamente como CF I pela NYHA. Buscamos tal dado principalmente pela relevância clínica de tal informação, já que identificar pacientes que não estão CF I é de extrema importância no correto manejo de tais pacientes, pois a partir daí medidas como otimização terapêutica e indicação de dispositivos, por exemplo, são estabelecidas. Dos 24 pacientes classificados como CF I pela NYHA, 18 não o foram após a aplicação da SAS (McNemar test, $p = 0,00002$). Desses 18, 16 foram reclassificados corretamente (89%), ou seja, foram concordantes com o resultado do TCP.

Nossa leitura desses dados indica que a classificação da NYHA superestima a proporção de pacientes assintomáticos, em CF I, e que a SAS, diferentemente da NYHA, apresenta acurácia para reconhecer corretamente o paciente que se estabelece como sintomático do ponto de vista cardiovascular, indicando, desta forma, pacientes que mereceriam uma atenção especial quanto ao correto manejo clínico. No melhor do nosso entendimento esta é a primeira observação sistemática de que a SAS detenha essa superioridade em relação à NYHA.

Correlação entre as *Patient Reported Outcomes Measures* e o valor do VO2 pico avaliado no teste cardiopulmonar

Tem-se estudado ao longo das últimas décadas a importância de se avaliar o paciente sob outra perspectiva: a dele próprio. A auto avaliação, desta forma, tiraria o viés de “intromissão” do médico neste cenário, o que, de certa forma, resultaria num dado mais fidedigno com a realidade, já que colocaria a perspectiva do paciente sobre a própria doença sem nenhum tipo de “filtro”.

Tais processos foram então denominados de *Patient Reported Outcomes Measures (PROM)*, numa tradução livre “Avaliações de Resultados Relatados pelo Paciente”. Dentre diversas escalas e questionários então desenhados para tal finalidade, destacamos no presente estudo a classificação da *NYHA* auto aplicada e o questionário de qualidade de vida relacionada à saúde do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)*.

Os *PROM* se mostraram, ao longo do tempo, eficazes medidas de desfecho utilizadas em diversos ensaios clínicos, assim como já se provaram também como fatores preditores de subsequente hospitalização e morte. Em estudo de 2018, Derek Yee e colaboradores, ao avaliar 516 pacientes com o diagnóstico de ICFER, estabeleceram que tanto o *KCCQ* quanto o *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)* apresentaram forte correlação com desfechos como hospitalização, transplante cardíaco e morte [49]. De forma análoga, Holland e colaboradores, em estudo de 2009, demonstraram que a classificação da *NYHA* auto aplicada não só se relacionava bem com os demais métodos clínicos (como a clássica classificação da *NYHA*, a *SAS* e o *KCCQ*, por exemplo), como também associava-se com desfechos clínicos significativos como re-hospitalização e morte [31].

Neste cenário, existem poucos estudos correlacionando o valor do *VO2* pico com ferramentas de autoavaliação funcional e sistêmica (*PROM*). Em 2012, Flynn e colaboradores demonstraram que a deterioração do escore do *KCCQ* correlacionou-se com a queda do valor de *VO2* pico. Tais achados apontam o *KCCQ* como um instrumento eficiente de reavaliação clínica ao longo de tempo e após intervenções terapêuticas [29]. De toda forma, estudo de associação direta com o *VO2* pico, principalmente quando colocado em paralelo com os outros métodos clínicos acima citados, não foi encontrado na literatura em nossa pesquisa bibliográfica.

Inicialmente, avaliamos a classificação da *NYHA* auto aplicada na mesma sequência a qual estudamos a classificação da *NYHA* e da *SAS*. Montamos então o quadro de concordância entre os dois métodos (*NYHA* auto aplicada vs TCP), com o posterior cálculo do coeficiente kappa (κ). Neste ponto, obtivemos um valor de kappa de 0,054, ou seja, associado a um fraco poder de concordância.

Na mesma sequência de avaliação, estudamos a associação da *NYHA* auto aplicada com o TCP após alocar os pacientes em grupos de maior e menor gravidade da IC. De forma semelhante ao resultado do cálculo do coeficiente kappa na análise anterior (assim como no estudo com a *NYHA* e com a *SAS*), tal desenho estatístico também não estabeleceu associação significativa entre os métodos. Neste tópico, aplicando o teste exato de Fisher sobre a tabela de contingência montada, encontrou-se um valor de p de 0,5953, sendo estatisticamente não significativo.

Já para estudar o poder de correlação do *KCCQ* com o TCP, assumindo então aqui as variáveis quantitativas contínuas, calculamos o coeficiente de correlação de *Pearson*. Neste tópico, avaliamos os resultados não só após estudar o *KCCQ* em seu escore global, mas também analisamos os domínios de avaliação funcional e física.

Em todos os cenários, a força de correlação estabelecida foi fraca, com um coeficiente de correlação (r) de 0,1297, 0,1053 e 0,1594, respectivamente para o escore global e os domínios físico e funcional.

Cabe aqui então uma avaliação que, apesar de tais métodos terem comprovada utilidade no que tange a avaliação prognóstica em grandes estudos populacionais, talvez no intuito de avaliação funcional de um paciente individual, tais métodos apresentem pouca utilidade.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostram que, numa análise de correlação direta, todos os métodos clínicos testados, desenhados para a avaliação da capacidade funcional, apresentam fraca correlação com o valor de VO₂ pico objetivamente medido no teste cardiopulmonar, sendo este último considerado padrão ouro para tal finalidade.

Da mesma forma, os denominados *Patient Reported Outcomes Measures* não demonstraram poder de associação significativo com os resultados do teste cardiopulmonar. Tanto a classificação da *NYHA* auto aplicada como a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde pelo *KCCQ* (tanto o escore global como os domínios físico e funcional) demonstraram fraco poder de associação com o valor de VO₂ pico. Apesar de tais ferramentas terem demonstrado comprovada associação prognóstica de longo prazo em grandes populações estudadas, provavelmente tais métodos tenham limitada capacidade de avaliação funcional num cenário de avaliações individuais.

Por outro lado, a classificação da *SAS* apresentou a capacidade de reclassificar corretamente como sintomáticos, ou seja, exibindo classes funcionais II, III ou IV, os pacientes então definidos como assintomáticos, em CF I, pela *NYHA*. Tal característica outorga à *SAS* proeminente relevância clínica, uma vez que identifica, num seguimento ambulatorial, aqueles pacientes que apresentem deterioração funcional. A *SAS* tem, portanto, potencial de se traduzir em real benefício clínico, por permitir que medidas terapêuticas adicionais possam ser oferecidas em tempo hábil.

Referências Bibliográficas

1. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016. **69**(12): p. 1167.
2. Inamdar, A.A. and A.C. Inamdar, *Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization*. J Clin Med, 2016. **5**(7).
3. Dassanayaka, S. and S.P. Jones, *Recent Developments in Heart Failure*. Circ Res, 2015. **117**(7): p. e58-63.
4. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2019. **139**(10): p. e56-e528.
5. Mosterd, A. and A.W. Hoes, *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart, 2007. **93**(9): p. 1137-46.
6. Taylor, C.J., et al., *Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study*. BMJ, 2019. **364**: p. l223.
7. Albuquerque, D.C., et al., *I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes*. Arq Bras Cardiol, 2015. **104**(6): p. 433-42.
8. Andersen, M.J. and B.A. Borlaug, *Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges*. Curr Cardiol Rep, 2014. **16**(7): p. 501.
9. McMurray, J.J., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(8): p. 803-69.
10. Writing Committee, M., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines*. Circulation, 2013. **128**(16): p. e240-327.
11. Pocock, S.J., et al., *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies*. Eur Heart J, 2013. **34**(19): p. 1404-13.
12. Pocock, S.J., et al., *Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure*. Eur Heart J, 2006. **27**(1): p. 65-75.
13. Lee, D.C., et al., *Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness*. J Psychopharmacol, 2010. **24**(4 Suppl): p. 27-35.
14. Kodama, S., et al., *Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis*. JAMA, 2009. **301**(19): p. 2024-35.
15. Association, T.C.C.o.t.N.Y.H., *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. Boston: Little, Brown & Co, 1994. **9**: p. 253-256.
16. Keogh, A.M., D.W. Baron, and J.B. Hickie, *Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation*. Am J Cardiol, 1990. **65**(13): p. 903-8.
17. Hawwa, N., et al., *Comparison Between the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and New York Heart Association in Assessing Functional Capacity and Clinical Outcomes*. J Card Fail, 2017. **23**(4): p. 280-285.
18. Goldman, L., et al., *Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale*. Circulation, 1981. **64**(6): p. 1227-34.
19. Mancini, D.M., et al., *Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure*. Circulation, 1991. **83**(3): p. 778-86.
20. Alameda, M., et al., *[Prognostic evaluation of patients with systolic dysfunction: functional and echocardiographic evaluation]*. Rev Esp Cardiol, 2002. **55**(4): p. 372-82.

21. Bennett, J.A., et al., *Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease*. Heart Lung, 2002. **31**(4): p. 262-70.
22. Raphael, C., et al., *Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure*. Heart, 2007. **93**(4): p. 476-82.
23. Quinten, C., et al., *Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials*. Lancet Oncol, 2009. **10**(9): p. 865-71.
24. Green, C.P., et al., *Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(5): p. 1245-55.
25. Nieminen, M.S., et al., *The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations*. Int J Cardiol, 2015. **191**: p. 256-64.
26. Moser, D.K., et al., *Improvement in health-related quality of life after hospitalization predicts event-free survival in patients with advanced heart failure*. J Card Fail, 2009. **15**(9): p. 763-9.
27. Iqbal, J., et al., *Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality*. Eur J Heart Fail, 2010. **12**(9): p. 1002-8.
28. Morcillo, C., et al., *[Utility of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire for assessing quality of life in heart failure patients]*. Rev Esp Cardiol, 2007. **60**(10): p. 1093-6.
29. Flynn, K.E., et al., *Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure*. Am Heart J, 2012. **163**(1): p. 88-94 e3.
30. Kelkar, A.A., et al., *Utility of Patient-Reported Outcome Instruments in Heart Failure*. JACC Heart Fail, 2016. **4**(3): p. 165-75.
31. Holland, R., et al., *Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death*. J Card Fail, 2010. **16**(2): p. 150-6.
32. Wellens, H.J. and A.P. Gorgels, *The electrocardiogram 102 years after Einthoven*. Circulation, 2004. **109**(5): p. 562-4.
33. Fletcher, G.F., et al., *Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2013. **128**(8): p. 873-934.
34. Guazzi, M., et al., *EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations*. Circulation, 2012. **126**(18): p. 2261-74.
35. Myers, J., et al., *Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing*. N Engl J Med, 2002. **346**(11): p. 793-801.
36. O'Neill, J.O., et al., *Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers*. Circulation, 2005. **111**(18): p. 2313-8.
37. Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics, 1977. **33**(1): p. 159-74.
38. Kemps, H.M., et al., *Oxygen uptake kinetics in chronic heart failure: clinical and physiological aspects*. Neth Heart J, 2009. **17**(6): p. 238-44.
39. Weber, K.T., et al., *Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure*. Circulation, 1982. **65**(6): p. 1213-23.
40. Russell, S.D., et al., *New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era*. Am Heart J, 2009. **158**(4 Suppl): p. S24-30.
41. Pollentier, B., et al., *Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review*. Cardiopulm Phys Ther J, 2010. **21**(1): p. 13-21.
42. Pieske, B., et al., *How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2019. **40**(40): p. 3297-3317.

43. Ho, K.K., et al., *The epidemiology of heart failure: the Framingham Study*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(4 Suppl A): p. 6A-13A.
44. Vasan, R.S., et al., *Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(1): p. 1-11.
45. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. N Engl J Med, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
46. McMurray, J.J., et al., *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. N Engl J Med, 2014. **371**(11): p. 993-1004.
47. Inoko, M., et al., *Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on sympathetic tone in patients with mild to moderate heart failure*. Jpn Circ J, 2001. **65**(5): p. 395-8.
48. Rostagno, C., et al., *Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2000. **2**(3): p. 273-80.
49. Yee, D., et al., *Comparison of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in Predicting Heart Failure Outcomes*. Am J Cardiol, 2019. **123**(5): p. 807-812.

Anexo A - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

As seguintes perguntas se referem à sua insuficiência cardíaca e como esta pode afetar a sua vida diária. Por favor, leia e responda às perguntas a seguir. Não há resposta certa ou errada. Marque a resposta que melhor se aplica ao seu caso.

1. A **insuficiência cardíaca** atinge diversas pessoas de diferentes maneiras. Algumas sentem mais falta de ar, enquanto outras sentem mais cansaço. Por favor, indique o quanto a **sua insuficiência cardíaca** (por exemplo, falta de ar ou cansaço) limitou a sua capacidade de fazer as atividades abaixo nas 2 últimas semanas.

Marque um “X” em apenas um quadro de cada linha

Atividade	Limitou muitíssimo	Limitou bastante	Limitou um pouco	Limitou muito pouco	Não limitou	Fui limitado/a por outras razões ou não fiz tal atividade
Vestir-se	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tomar banho	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Caminhar um quarteirão em terreno plano	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Trabalhar no seu Jardim, limpar a casa ou carregar as compras do supermercado	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Subir um andar pelas escadas sem parar	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Correr ou andar apressadamente (como se fosse pegar o ônibus)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

2. Comparando com a situação de 2 semanas atrás, os seus sintomas de **insuficiência cardíaca** (por exemplo, falta de ar, cansaço ou inchaço nos tornozelos) mudaram?

Os meus sintomas de **insuficiência cardíaca** agora estão:

Muito piores	Um pouco piores	Não mudaram	Um pouco melhores	Muito melhores	Não tive nenhum sintoma nas 2 últimas semanas
☐	☐	☐	☐	☐	☐

3. Nas 2 últimas semanas, quantas vezes você acordou de manhã com os pés, os tornozelos ou as pernas **inchadas**?

Todas as manhãs	3 ou mais vezes por semana, porém não	1-2 vezes por semana	menos de 1 vez por semana	nenhuma vez nas 2 últimas semanas
☐	☐	☐	☐	☐

4. Nas 2 últimas semanas, o quanto seus pés, tornozelos ou pernas inchadas incomodaram você?
Incomodaram
muitíssimo	Incomodaram
bastante	Incomodaram
um pouco	Incomodaram
muito pouco	Não me
incomodaram	Não tive pés,
tornozelos ou
pernas
inchadas
☐	☐	☐	☐	☐	☐
5. Nas 2 últimas semanas, em média, quantas vezes o seu **cansaço** limitou a sua capacidade de fazer o que você queria?
O tempo todo	Várias vezes
por dia	Pelo menos
1 vez por dia	3 ou mais
vezes por
semana
porém não
todos os dias	1-2 vezes por
semana	Menos de
1 vez por
semana	Nenhuma vez
nas últimas 2
semanas
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6. Nas 2 últimas semanas, o quanto o seu cansaço incomodou você?
Incomodou
muitíssimo	Incomodou
bastante	Incomodou
um pouco	Incomodou
muito pouco	Não me
incomodou	Não tive
cansaço
☐	☐	☐	☐	☐	☐
7. Nas 2 últimas semanas, em média, quantas vezes a sua **falta de ar** limitou a sua capacidade de fazer o que você queria?
O tempo todo	Várias vezes
por dia	Pelo menos
1 vez por dia	3 ou mais
vezes por
semana
porém não
todos os dias	1-2 vezes por
semana	Menos de
1 vez por
semana	Nenhuma vez
nas últimas 2
semanas
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8. Nas 2 últimas semanas, o quanto a sua falta de ar incomodou você?
Incomodou
muitíssimo	Incomodou
bastante	Incomodou
um pouco	Incomodou
muito pouco	Não me
incomodou	Não tive
falta de ar
☐	☐	☐	☐	☐	☐
9. Nas 2 últimas semanas, em média, quantas vezes você foi forçado/a a dormir sentado/a ou encostado/a em pelo menos 3 travesseiros, por causa **da falta de ar**?
Todas as noites	3 ou mais vezes
por semana, porém
não todas as noites	1-2 vezes
por semana	Menos de 1 vez
por semana	Nenhuma vez nas 2
últimas semanas
☐	☐	☐	☐	☐
10. Os sintomas da **insuficiência cardíaca** podem piorar por diversas razões. Você tem certeza de que você sabe o que fazer ou quem chamar se a sua **insuficiência cardíaca** piorar?
Certeza nenhuma	Pouca certeza	Alguma certeza	Bastante certeza	Certeza total
☐	☐	☐	☐	☐

11. Você sabe o que pode fazer para evitar que seus sintomas de **insuficiência cardíaca** piorem (por exemplo, se pesar regularmente, dieta com pouco sal, etc.)?

Não sei nada	Sei pouco	Sei mais ou menos	Sei bastante	Sei tudo
☐	☐	☐	☐	☐

12. Nas 2 últimas semanas, o quanto a sua **insuficiência cardíaca** impediu que você aproveitasse a sua vida?

Impediu muitíssimo	Impediu bastante	Impediu um pouco	Impediu muito pouco	Não impediu em nada
☐	☐	☐	☐	☐

13. Se você tivesse que passar o resto da sua vida com a sua **insuficiência cardíaca** como ela está agora, como você se sentiria?

Totalmente insatisfeito/a satisfeito/a	Bastante insatisfeito/a satisfeito/a	Um pouco satisfeito/a	Bastante	Totalmente
☐	☐	☐	☐	☐

14. Nas 2 últimas semanas, com que frequência você se sentiu desanimado/a ou deprimido/a por causa da sua **insuficiência cardíaca**?

O tempo todo	A maior parte do tempo	De vez em quando	Quase nunca	Nunca
☐	☐	☐	☐	☐

15. O quanto a sua **insuficiência cardíaca** afeta a sua rotina e os seus hábitos? Por favor, indique o quanto a sua **insuficiência cardíaca** limitou a sua participação nas atividades abaixo nas 2 últimas semanas?

Marque um "X" em apenas um quadro de cada linha

Atividade	Limitou muitíssimo	Limitou bastante	Limitou um pouco	Limitou muito pouco	Não limitou	Fui limitado/a por outras razões ou não fiz tal atividade
Passatempos, atividades recreativas	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Trabalhar ou fazer tarefas domésticas	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Visitar parentes ou amigos	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Relacionamentos íntimos ou sexuais	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Anexo B: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

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

CÓPIA

Ribeirão Preto, 11 de maio de 2017.

Ofício nº 1401/2017
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 4033/2017

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **"CORRELAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DE DIFERENTES MÉTODOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CLASSE FUNCIONAL DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE E O RESULTADO DO TESTE CARDIOPULMONAR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 449ª Reunião Ordinária realizada em 08/05/2017, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 1.0 de 29/03/2017.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

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

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
EDUARDO RUBIO AZEVEDO
PROF. DR. MARCUS VINÍCIUS SIMÕES (Orientador)
Depto. de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FMA-00002733; IRB-00002188 e
Registro Plataforma Brasil CONEP nº 0440
(016) 3902-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

Anexo C: Termo de consentimento livre e esclarecido.

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Correlação entre os resultados de diferentes métodos de avaliação clínica da classe funcional, da qualidade de vida relacionada à saúde e o resultado do teste cardiopulmonar em pacientes com Insuficiência Cardíaca.

Pesquisador: Eduardo Rubio Azevedo; edu_era@hotmail.com; (16)992361722.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius Simões.

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP.

Nós, EDUARDO RUBIO AZEVEDO e Prof. Dr. MARCUS VINÍCIUS SIMÕES, convidamos o(a) Sr(a) a participar da pesquisa que estamos desenvolvendo, com o objetivo de comparar métodos de avaliação clínica da capacidade funcional e da qualidade de vida relacionado à saúde com o teste cardiopulmonar.

Para alcançar este objetivo, o(a) Sr(a) será submetido à 4 questionários antes da realização do teste cardiopulmonar. O primeiro questionário será realizado por um médico e irá abranger uma avaliação da capacidade funcional definida pela *New York Heart Association*, contendo perguntas sobre os possíveis sintomas que o Sr(a) apresenta para realizar as atividades diárias habituais. O segundo questionário também será realizado por um médico e da mesma maneira irá abranger uma avaliação da capacidade funcional, agora por um outro método denominado *Specific Activity Scale*, também relacionando possíveis sintomas apresentados pelo Sr(a) à atividades específicas do dia a dia. O terceiro questionário tem como principal objetivo a avaliação da qualidade de vida relacionado à saúde, sendo este denominado *The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*. Este será aplicado por um profissional não médico, pós graduando da área de enfermagem. O quarto e último questionário, será também o proposto pela *New York Heart Association*, só que agora será respondido diretamente pelo Sr(a), sendo apenas orientado pela pós graduanda, profissional da área de enfermagem (aqui avaliaremos a classificação da *New York Heart Association* pela perspectiva do paciente). Todo este processo de avaliação clínica e aplicação dos questionários acarretará em um breve prolongamento de sua estadia no hospital (entre 15 e 20 minutos), sem ocasionar dor ou desconforto. Não há riscos à saúde relacionados à aplicação destes questionários. Os dados coletados serão analisados estatisticamente.

Não há risco de possível quebra de sigilo e confidencialidade dos dados.

Após a realização destes questionários, o Sr(a) será submetido ao teste cardiopulmonar, teste este que o Sr(a) recebeu a indicação de realiza-lo pelo ambulatório onde o Sr(a) faz o acompanhamento cardiológico de rotina. Para o teste cardiopulmonar de exercício, normalmente serão colocados três ou mais eletrodos descartáveis em seu tórax, que ligados a um monitor cardíaco permitirão a observação e o registro do seu eletrocardiograma

de esforço e a determinação da sua frequência cardíaca. Para que sua monitorização cardíaca tenha a melhor qualidade possível é necessária uma preparação cuidadosa da pele aonde serão colocados os eletrodos (para retirar a oleosidade da pele e a camada superficial de células mortas). Esta preparação da pele pode gerar um leve desconforto que é normalmente passageiro. Em raras ocasiões, pode ser necessária a raspagem de pelos do tórax, apenas nas regiões a serem colocados os eletrodos, a qual será realizada com aparelho de barbear descartável. Sua pressão arterial poderá ser aferida em repouso, durante e após o exercício, em intervalos regulares de tempo, através de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (um manguito colocado em seu braço será inflado regularmente para a aferição de pressão arterial). Sua saturação de oxigênio no sangue arterial poderá ser monitorizada através de um dispositivo colocado em um dos dedos de suas mãos. Suas variáveis respiratórias poderão ser monitorizadas através do uso de um bocal ou de uma máscara, permitindo a análise de sua respiração durante todo o teste. Para que sua respiração se realize apenas pelo bocal, poderá ser instalado um vedador de nariz, que impedirá sua respiração pelas narinas. Caso seja utilizada a monitorização da sua respiração, você terá dificuldades de se comunicar verbalmente com a equipe durante o teste. Para tanto, você será orientado a se comunicar por sinais.

Normalmente ocorrem alterações fisiológicas nos sistemas cardiovasculares e respiratórios durante o esforço, que podem ser percebidas como uma aceleração dos batimentos cardíacos e da respiração, um aumento da sudorese e uma sensação progressiva de cansaço. Dor muscular, durante ou após o teste, também pode ocorrer no teste de exercício máximo, principalmente se não há o hábito de fazer exercício. Quando utilizado o bocal para monitorização de sua respiração, pode-se sentir alguma secura na boca e garganta. Em raras situações, certas anormalidades podem surgir durante ou imediatamente após o esforço. Estas incluem: dor no peito, falta de ar, tonteira, elevação importante ou queda da pressão arterial, irregularidade do ritmo cardíaco, insuficiência de aporte de oxigênio no coração (isquemia miocárdica esforço-induzida). Em raríssimas ocasiões, complicações mais sérias podem advir, tais como infarto agudo do miocárdio, parada cardio-respiratória e morte.

Caso o(a) Sr(a) aceite participar, estará contribuindo para encontrarmos uma nova maneira de avaliar de forma precisa e correta os pacientes com Insuficiência Cardíaca, algo que poderá beneficiar tanto o Sr(a) como muitos outros pacientes com esta doença.

Uma vez concordando em participar da pesquisa o(a) Sr(a) deverá assinar este termo em duas (2) vias idênticas – uma que lhe será entregue e outra ficará com o pesquisador responsável.

Se depois de consentir sua participação o(a) Sr(a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. Caso o(a) Sr(a) não aceite participar não haverá penalização ou prejuízo ao seu cuidado. O(a) Sr(a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração ou ressarcimento pela participação.

Conforme as leis vigentes no país, caso ocorra danos decorrentes da pesquisa o(a) Sr(a) tem direito a indenização. Os resultados da pesquisa serão analisados e poderão ser publicados em eventos científicos e periódicos, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. O(a) Sr(a) terá o direito a receber esclarecimentos a qualquer momento e acesso aos resultados da pesquisa.

Contato do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (16) 3602-2228.

EU, _____
_____, fui convidado(a) e aceito livremente participar da pesquisa acima citada.

Assinatura: _____, Data: ____/____/____.

Confirmo ter explicado a natureza e seus objetivos ao participante acima.

Pesquisador: Eduardo Rubio Azevedo

Assinatura: _____, Data: ____/____/____.