

Previsão Prognóstica dos Parâmetros do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fibrilação Atrial

Prognostic Prediction of Cardiopulmonary Exercise Test Parameters in Heart Failure Patients with Atrial Fibrillation

António Valentim Gonçalves,¹ Tiago Pereira-da-Silva,¹ Rui Soares,¹ Joana Feliciano,¹ Rita Ilhão Moreira,¹ Pedro Rio,¹ Ana Abreu,¹ Rui Cruz Ferreira¹

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Hospital de Santa Marta,¹ Lisboa – Portugal

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial (FA) está associada ao aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (IC).

Objetivo: Avaliar se o risco de pacientes com FA pode ser estratificado com precisão em relação aos pontos de corte do teste de esforço cardiopulmonar (TECP) para seleção do transplante cardíaco (TC).

Métodos: Avaliação prospectiva de 274 pacientes consecutivos com IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$. O *endpoint* primário foi um composto de morte cardíaca ou TC urgente no seguimento de 1 ano. O *endpoint* primário foi analisado através de vários parâmetros do TECP para a maior área sob a curva e para o valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) em pacientes com FA e ritmo sinusal (RS) para detectar se os atuais pontos de corte para a seleção de TC podem estratificar com precisão o grupo com FA. Diferenças estatísticas com valor de $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

Resultados: Havia 51 pacientes no grupo de FA e 223 no grupo RS. O *endpoint* primário foi maior no grupo FA (17,6% vs. 8,1%, $p = 0,038$). O valor de corte de pVO_2 para a seleção do TC mostrou um VPP de 100% e um VPN de 95,5% para o *endpoint* primário no grupo FA, com um VPP de 38,5% e um VPN de 94,3% no grupo RS. O valor de corte da inclinação VE/VCO_2 apresentou valores mais baixos de VPP (33,3%) e valor semelhante de VPN (92,3%) aos resultados de pVO_2 no grupo FA.

Conclusões: Apesar do fato de a FA apresentar um pior prognóstico para os pacientes com IC, o atual ponto de corte de pVO_2 para a seleção de TC pode estratificar com precisão esse grupo de alto risco. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):209-218)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial/mortalidade; Pico do Fluxo Expiratório; Teste de Esforço; Consumo de Oxigênio; Insuficiência Cardíaca; Prognóstico.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is associated with increased mortality in heart failure (HF) patients.

Objective: To evaluate whether the risk of AF patients can be precisely stratified by relation with cardiopulmonary exercise test (CPET) cut-offs for heart transplantation (HT) selection.

Methods: Prospective evaluation of 274 consecutive HF patients with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$. The primary endpoint was a composite of cardiac death or urgent HT in 1-year follow-up. The primary endpoint was analysed by several CPET parameters for the highest area under the curve and for positive (PPV) and negative predictive value (NPV) in AF and sinus rhythm (SR) patients to detect if the current cut-offs for HT selection can precisely stratify the AF group. Statistical differences with a p -value < 0.05 were considered significant.

Results: There were 51 patients in the AF group and 223 in the SR group. The primary outcome was higher in the AF group (17.6% vs 8.1%, $p = 0.038$). The cut-off value of pVO_2 for HT selection showed a PPV of 100% and an NPV of 95.5% for the primary outcome in the AF group, with a PPV of 38.5% and an NPV of 94.3% in the SR group. The cut-off value of VE/VCO_2 slope showed lower values of PPV (33.3%) and similar NPV (92.3%) to pVO_2 results in the AF group.

Conclusions: Despite the fact that AF carries a worse prognosis for HF patients, the current cut-off of pVO_2 for HT selection can precisely stratify this high-risk group. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):209-218)

Keywords: Atrial Fibrillation/mortality; Peak Expiratory Flow Rate; Exercise Test; Oxygen Consumption; Heart Failure; Prognosis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: António Valentim Gonçalves •

Rua de Santa Marta, 50. 1169-1024, Lisboa - Portugal

E-mail: antonio.a.goncalves.14@gmail.com

Artigo recebido em 05/09/2018, revisado em 03/03/2019, aceito em 10/04/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180193>

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) e a fibrilação atrial (FA) frequentemente coexistem,¹ com a FA ocorrendo, de acordo com alguns relatos, em mais de 50% dos pacientes com IC e a mesma em mais de um terço dos pacientes com FA.² Como a carga de cada uma dessas condições está aumentando, elas foram chamadas de as duas novas epidemias de doenças cardiovasculares (DCV).³

A presença de FA em pacientes com IC está associada a consequências hemodinâmicas adversas, que podem exacerbar a IC, aumentando a morbidade e a mortalidade.⁴⁻⁶

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é um poderoso preditor de mortalidade em pacientes com IC e é utilizado como critério padrão para a necessidade de transplante cardíaco (TC),⁷ com pico de consumo de O₂ (pVO₂) e a razão entre ventilação e produção de CO₂ (inclinação VE/VCO₂) como as ferramentas de avaliação de risco mais utilizadas.⁸ Entretanto, há menos informações sobre se os pacientes com IC e FA podem ser estratificados com precisão com os atuais pontos de corte do TECP objetivando a seleção para o TC. Como a combinação de IC e FA resulta em um prognóstico pior, um encaminhamento oportuno para TC ou suporte circulatório mecânico pode ser extraordinariamente importante para reduzir o efeito prognóstico negativo da FA em pacientes com IC.

O presente estudo busca comparar a importância prognóstica dos parâmetros do TECP nos pacientes com IC em FA *versus* aqueles em ritmo sinusal (RS).

Métodos

A investigação foi realizada em conformidade com os princípios descritos na Declaração de Helsinque. O comitê de ética institucional aprovou o protocolo do estudo. Todos os pacientes forneceram o consentimento informado por escrito.

População de pacientes e protocolo de estudo

O estudo incluiu uma análise de centro único de 274 pacientes consecutivos com IC encaminhados à nossa instituição com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \leq 40% e classe II ou III da *New York Heart Association* (NYHA), de 2009 a 2016. Todos os pacientes foram encaminhados para avaliação pela equipe de insuficiência cardíaca e possível indicação para transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico. Pacientes com TC eletivo durante o período de seguimento (pacientes com indicação de TC e o coração ficou disponível no primeiro ano de seguimento) foram excluídos da análise.

O seguimento prospectivo incluiu avaliação inicial dentro de um período de um mês em cada paciente com:

- Dados clínicos, incluindo etiologia da IC, dispositivos implantados, medicamentos, comorbidades, classe NYHA e escore do *Heart Failure Survival Score* (HFSS);⁹
- Dados laboratoriais;
- Dados eletrocardiográficos;
- Dados ecocardiográficos;
- Dados do CPET.

Os pacientes foram excluídos se uma das seguintes condições estivesse presente:

- Idade < 18 anos;
- Revascularização coronária percutânea planejada ou cirurgia cardíaca;
- TC eletivo no período de seguimento;
- Comorbidades causando limitações ao exercício (doença cerebrovascular, comprometimento musculoesquelético ou doença vascular periférica grave);
- TC anterior.

Acompanhamento e endpoint

Todos os pacientes foram acompanhados por 12 meses a partir da data de realização dos exames complementares mencionados.

O *endpoint* primário foi composto de morte cardíaca ou TC urgente (ocorrendo durante uma hospitalização não planejada com dependência de inotrópicos devido a piora da IC). Os dados foram obtidos nas consultas ambulatoriais e na revisão dos prontuários, e foram complementados com uma entrevista telefônica padronizada para todos os pacientes aos 12 meses de seguimento. Os *endpoints* secundários incluíram mortalidade por todas as causas, morte súbita cardíaca e morte por piora da IC.

Definição da FA

Apenas FA persistente ou permanente foi considerada para a análise. O diagnóstico foi feito através de registro eletrocardiográfico na avaliação inicial.

Teste de esforço cardiopulmonar

Um TECP máximo em esteira limitado por sintomas foi realizado utilizando o protocolo de Bruce modificado (esteira GE Marquette Series 2000). A análise de gases foi precedida pela calibração do equipamento. A ventilação por minuto, a captação de oxigênio e a produção de dióxido de carbono foram adquiridas respiração-a-respiração, utilizando um analisador de gás SensorMedics Vmax 229. O pVO₂ foi definido como a maior média de 30 segundos alcançada durante o exercício e foi normalizado para a massa corporal.¹⁰

O limiar anaeróbico foi determinado pela combinação dos métodos padrão (inclinação V preferencialmente e equivalentes ventilatórios). A inclinação VE/VCO₂ foi calculada por regressão linear de mínimos quadrados, utilizando dados adquiridos ao longo de todo o exercício. Vários parâmetros compostos do TECP também foram calculados. Os pacientes foram incentivados a realizar exercícios até o quociente respiratório (QR) ser \geq 1,10.

Análise estatística

Todas as análises comparam pacientes com FA e pacientes com RS. Os dados foram analisados no software *Statistical Package for the Social Science* para Windows, versão 24.0 (SPSS Inc, Chicago IL). As características basais foram resumidas como frequências (porcentagens) para variáveis categóricas, como médias e desvios padrão para variáveis

contínuas quando a normalidade foi verificada e como mediana e intervalo interquartil quando a normalidade não foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste *t* de Student para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney, quando a normalidade não foi verificada, foram utilizados para a análise das variáveis.

Os modelos de riscos proporcionais de Cox univariado e multivariado foram aplicados, sendo os valores de *P* para análises de tempo até o evento baseados em testes de *log-rank* e razões de risco para efeitos do tratamento e intervalos de confiança de 95% apresentados para estudar o *endpoint* combinado, considerando o tempo de seguimento de 12 meses.

Para selecionar pacientes que se beneficiariam da seleção precoce para TC ou suporte circulatório mecânico, o *endpoint* primário foi analisado por vários parâmetros do TECP para a maior área sob a curva (AUC) nos 12 meses de seguimento. O teste de Hanley & McNeil foi utilizado para comparar duas curvas de características operacionais do receptor (ROC) correlacionadas.¹¹

O valor de corte recomendado pela diretriz de pVO_2 ($pVO_2 \leq 12$ mL/kg/min ou ≤ 14 mL/kg/min sem betabloqueadores) e da inclinação VE/VCO₂ (inclinação VE / VCO₂ > 35 com um QR < 1,05) para a seleção de TC⁷ foi analisado (e comparados para o valor preditivo positivo e negativo (VPP e VPN), respectivamente) em nossa população de pacientes com FA e RS.

Diferenças estatísticas com valor de $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

Resultados

Visão geral dos grupos FA e RS

Um total de 274 pacientes foram incluídos no estudo, com 51 pacientes no grupo FA e 223 no grupo RS. As características basais dos grupos RS e FA são apresentadas e comparadas na Tabela 1.

Em relação aos dados clínicos, os pacientes com FA eram mais velhos ($57,96 \pm 8,61$ vs. $52,61 \pm 12,53$, $p < 0,001$) e havia menor porcentagem de mulheres.

Os medicamentos com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), betabloqueadores (BB) e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (MRAs) foram semelhantes e altamente prevalentes em ambos os grupos, e não foram encontradas diferenças em relação ao cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) e terapia de resincronização cardíaca (TRC) entre os dois grupos. Não houve diferenças significativas para sódio e NT-proBNP, mas os valores da taxa de filtração glomerular (TFG) foram menores no grupo FA ($65,03 \pm 29,05$ vs. $76,84 \pm 30,20$, $p = 0,012$). Uma porcentagem maior de disfunção ventricular direita (40,0% VS 13,0%, $p < 0,001$) e menores valores de FEVE ($24,96 \pm 7,44$ vs. $27,91 \pm 7,23$, $p = 0,010$) revelaram pior função biventricular no grupo FA.

Os dados do TECP não mostraram diferenças em relação aos parâmetros da frequência cardíaca, mas o grupo FA apresentou menor pressão arterial basal e pressão arterial sistólica (PAS) máxima. Diferenças significativas entre os dois

grupos também foram observadas com medidas prognósticas do TECP, com pior status no grupo FA, demonstrado pela menor duração do TECP, pVO_2 , inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES), tempo para o limiar anaeróbio (LA), pVO_2 no LA e uma inclinação VE / VCO₂ mais alta (Tabela 1).

Endpoints primário e secundário

Em 1 ano, o *endpoint* primário (morte cardíaca ou TC urgente) ocorreu em 27 (9,9%) pacientes, conforme mostrado na Tabela 2. Nenhum paciente necessitou de suporte circulatório mecânico. O grupo FA teve mais eventos em relação ao desfecho combinado (17,6% vs. 8,1%, $p = 0,038$), com mortalidade cardíaca isolada mostrando uma tendência para pior prognóstico no grupo FA (11,8% vs. 5,4%, $p = 0,097$), sem diferença estatisticamente significativa em relação à TC urgente (5,9% vs. 2,7%, $p = 0,249$).

Os *endpoints* secundários mostraram maior mortalidade por todas as causas (17,6% vs. 6,3%, $p = 0,008$) e maior morte súbita cardíaca (7,8% vs. 2,2%, $p = 0,043$) no grupo FA, sem diferença quanto à morte por piora da IC (3,9% vs. 3,1%, $p = 0,777$).

Os dados completos da análise univariada de Cox para predição do *endpoint* primário são apresentados na Tabela 3 e na Tabela 4.

O HFSS, Sódio, NTproBNP, disfunção ventricular direita, FEVE, duração do TECP, recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após o término do TECP (RFC1) e PAS inicial e máxima durante o TECP foram preditores do *endpoint* primário em ambos os grupos,

Com exceção do RFC1, os parâmetros de frequência cardíaca (FC) durante o TECP foram preditores apenas do *endpoint* primário no grupo FA, visto com valores mais baixos de FC máxima, valores mais baixos de FC máxima (%), valores mais baixos da FC máxima prevista (%) e uma variação menor da FC durante o exercício, para pacientes com FA para os quais o *endpoint* primário ocorreu e para aqueles em quem o mesmo não ocorreu, respectivamente (Tabela 4). Por outro lado, o uso de BB foi um preditor apenas do *endpoint* primário no grupo RS (Tabela 3),

Relação entre os parâmetros prognósticos do TECP e desfecho primário

O poder de prever o resultado primário pelos parâmetros do TECP está representado no índice suplementar. A análise univariada de Cox mostra que pVO_2 , pVO_2 (%) previsto, pVO_2 no LA, VE/VCO₂ e OUES são preditores do desfecho primário em ambos os grupos ($p < 0,05$ para todos).

Além da análise de Cox, esses parâmetros do TECP foram analisados para obter a maior AUC no período de seguimento de 12 meses. No grupo RS, a inclinação VE/VCO₂ apresentou o maior valor de AUC (0,906), seguido pelo pVO_2 previsto (%) (0,903), com OUES apresentando o menor valor de AUC (0,798). Apesar dessas diferenças numéricas, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando o teste de Hanley&McNeil foi aplicado para comparar os diferentes valores da AUC dos parâmetros do TECP.

Tabela 1 – Características basais dos grupos FA e RS

	RS - n = 223	FA - n = 51	p para ≠ entre grupos
Dados clínicos - características			
Idade	52,61 ± 12,53	57,96 ± 8,61	< 0,001
Sexo feminino (%)	61 (27,4%)	6 (11,8%)	0,019
IMC (kg/m ²)	26,80 ± 4,07	27,47 ± 4,78	0,361
Etiologia isquêmica (%)	90 (40,4%)	14 (27,5%)	0,087
iECA/ARA (%)	211 (96,3%)	50 (98,0%)	0,544
BB (%)	179 (80,3%)	40 (78,4%)	0,768
MRA (%)	184 (72,2%)	38 (74,5%)	0,677
Diabetes (%)	43 (21,4%)	10 (22,7%)	0,846
DCI basal (%)	109 (49,8%)	27 (52,9%)	0,493
TRC basa (%)	48 (21,5%)	12 (23,5%)	0,781
HFSS	8,77 ± 0,95	8,22 ± 0,93	< 0,001
Dados laboratoriais			
Taxa de filtração glomerular (mL/min)	76,84 ± 30,20	65,03 ± 29,05	0,012
Sódio (mEq/L)	137,8 (135,7-139,3)	136,9 (133,6-139,3)	0,052
NT-proBNP (pg/mL)	2.046,79 ± 2.223,07	3.247,38 ± 4.578,571	0,097
Dados ecocardiográficos			
DDVE (mm/m ²)	38 (35-43)	38 (35-43)	0,237
FEVE (%)	29 (22-34)	26 (20-30)	0,010
IM III-IV (%)	87 (39,0%)	12 (23,5%)	0,073
Disfunção do VD (%)	29 (13,0%)	22 (40%)	< 0,001
Dados do TECP			
FC inicial	82 (72-92)	83 (70-100)	0,232
FC máxima	137 (121-157)	130 (115-179)	0,747
FC máxima prevista (%)	82,77 ± 12,86	86,88 ± 23,37	0,230
Delta FC durante exercício	53 (39-71)	52 (34-64)	0,636
RFC1	17 (12-26)	16 (10-25)	0,624
PAS Inicial	115 (110-125)	1.110 (100-120)	0,026
PAS máxima	155,30 ± 26,83	145,92 ± 28,98	0,028
Duração do TECP (min)	10,83 ± 3,99	8,53 ± 4,30	< 0,001
Pico QR	1,10 ± 0,09	1,11 ± 0,09	0,340
pVO ₂ (mL/kg/min)	20,27 ± 5,54	17,81 ± 5,55	0,005
pVO ₂ previsto (%)	68,12 ± 17,65	63,12 ± 18,29	0,072
Inclinação VE/CO ₂	30,64 ± 6,78	34,33 ± 8,88	0,006
OUES	1,83 ± 0,58	1,64 ± 0,60	0,035
LA time (minutos)	7,49 ± 3,44	5,49 ± 3,63	< 0,001
pVO ₂ (mL/kg/min) no LA	16,35 ± 4,29	14,29 ± 4,32	0,002

Os valores são média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil); Os valores de p são calculados pelo teste t de Student para amostras independentes ou pelo teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado. IMC: índice de massa corporal; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueadores; MRA: antagonistas do receptor de mineralocorticoide; DCI: desfibrilador-cardioversor implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; HFSS: Heart Failure Survival Score; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM: insuficiência mitral; VD: ventrículo direito; FC: frequência cardíaca; RFC: recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após o término do TECP; PAS: pressão arterial sistólica; TECP: teste de esforço cardiopulmonar; QR: quociente respiratório; LA: limiar anaeróbico.

No grupo de FA, o pVO_2 previsto (%) (0,878) e o pVO_2 (0,869) apresentaram os maiores valores de AUC. Da mesma forma que no grupo RS, a OUES apresentou o menor valor de AUC (0,833), mas nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada quando o teste de Hanley&McNeil foi aplicado para comparar esses parâmetros. O teste de Hanley&McNeil foi aplicado para comparar cada parâmetro da AUC do TECP nos grupos FA versus RS também, sem diferença estatisticamente significativa. A análise multivariada de Cox (Tabela 5) mostrou que quando o pVO_2 e a inclinação VE/VCO₂ são analisados juntos, diferenças significativas foram encontradas entre os grupos RS e FA.

No grupo RS, o pVO_2 perdeu seu poder preditivo ($p = 0,280$), enquanto a inclinação VE / VCO₂ permaneceu preditiva do desfecho primário ($p = 0,001$). No grupo FA, a inclinação VE / VCO₂ perdeu seu poder preditivo ($p = 0,398$)

e o pVO_2 mostrou uma tendência de predição do desfecho primário ($p = 0,091$).

Resultados semelhantes foram encontrados na análise multivariada de Cox do pVO_2 previsto (%) e da inclinação VE/VCO₂ no grupo FA ($p = 0,094$ e $p = 0,145$, respectivamente), enquanto no grupo RS houve diferença, pois o pVO_2 previsto (%) ($p = 0,006$) e a inclinação VE / VCO₂ ($p = 0,033$) mantiveram seu poder preditivo ($p = 0,006$), enquanto o pVO_2 não o manteve ($p = 0,280$).

A OUES perdeu seu poder preditivo na análise multivariada de Cox nos grupos RS e FA quando comparado com pVO_2 ($p = 0,948$ e $p = 0,539$, para o grupo RS e FA respectivamente) e quando comparado com a inclinação VE/VCO₂ ($p = 0,503$ e $p = 0,701$, para os grupos RS e AF, respectivamente).

Valor de corte para a seleção da TC: VPP e VPN para o desfecho primário

A análise univariada de Cox para o desfecho primário dos dois pontos de corte recomendados do TECP para a seleção do TC⁷ ($pVO_2 \leq 12$ mL/kg/min ou ≤ 14 mL/kg/min sem BB e inclinação VE/VCO₂ ≤ 35) está representada na Tabela 6, mostrando que nos dois grupos, os dois pontos de corte continuaram sendo preditores do desfecho.

No $pVO_2 \leq 12$ mL/kg/min ou ≤ 14 mL/kg/min sem BB, o VPP para o desfecho primário foi de 100% no grupo FA e 38,5% no grupo SR (Tabela 7), com VPN de 95,5% e 94,3% nos grupos FA e RS, respectivamente. Valores mais altos foram encontrados quando a análise excluiu pacientes que não recebiam BB, com VPP de 100% e 75% e VPN de 97,1% e 95,3% para os grupos FA e RS, respectivamente.

Na inclinação VE/VCO₂ > 35 (Tabela 7), foram relatados valores mais baixos de VPP (33,3% e 29,8% para os grupos

Tabela 2 – Eventos adversos aos 12 meses de seguimento

Eventos adversos aos 12 meses de seguimento	RS - n (%)	FA - n (%)	p
Endpoint combinado	18 (8,1%)	9 (17,6%)	0,038
Mortalidade total	14 (6,3%)	9 (17,6%)	0,008
Mortalidade cardíaca	12 (5,4%)	6 (11,8%)	0,097
Morte súbita cardíaca	5 (2,2%)	4 (7,8%)	0,043
Morte por piora na IC	7 (3,1%)	2 (3,9%)	0,777
TC urgente	6 (2,7%)	3 (5,9%)	0,249
Suporte circulatório mecânico	0 (0%)	0 (0%)	1,000

FA: fibrilação atrial; RS: ritmo sinusal; IC: insuficiência cardíaca; TC: transplante cardíaco.

Tabela 3 – Análise univariada de riscos proporcionais de Cox (parâmetros que não são do TECP)

Características	Todos				RS				FA			
	Wald	HR	IC95%	p	Wald	HR	IC95%	p	Wald	HR	IC95%	p
Idade	0,092	0,995	0,965-1,026	0,762	0,768	0,984	0,950-1,020	0,381	0,057	1,010	0,933-1,093	0,811
Sexo	0,524	0,699	0,265-1,845	0,469	1,041	0,525	0,152-1,812	0,308	1,188	2,397	0,498-11,547	0,276
IMC	1,175	0,947	0,859-1,045	0,278	0,183	0,974	0,863-1,099	0,669	1,906	0,887	0,748-1,052	0,167
Betabloqueador	5,139	2,469	1,130-5,393	0,023	4,259	2,713	1,051-6,998	0,039	0,877	1,941	0,484-7,779	0,349
Diabetes	0,130	1,197	0,451-3,174	0,718	0,027	0,910	0,297-2,792	0,869	0,691	2,416	0,302-19,326	0,406
TRC basal	1,614	1,995	0,687-5,790	0,204	1,047	2,160	0,494-9,446	0,306	1,807	2,940	0,610-14,167	0,179
HFSS	34,893	0,233	0,144-0,378	< 0,001	22,674	0,233	0,128-0,424	< 0,001	8,600	0,243	0,095-0,626	0,003
Taxa de filtração glomerular	3,520	0,586	0,971-1,101	0,061	2,578	0,985	0,967-1,003	0,108	0,205	0,994	0,969-1,020	0,650
Sódio	27,303	0,787	0,720-0,861	< 0,001	14,635	0,766	0,668-0,878	< 0,001	7,668	0,839	0,726-0,947	0,006
NT-proBNP	20,456	8,212	2,234-12,367	< 0,001	15,171	6,263	1,894-10,223	< 0,001	3,187	2,335	1,285-4,534	0,004
DDVE ⁶	5,670	1,072	1,012-1,135	0,017	3,001	1,077	0,990-1,171	0,083	1,443	1,049	0,970-1,135	0,230
FEVE ⁷	18,934	0,887	0,840-0,936	< 0,001	13,810	0,884	0,828-0,943	< 0,001	3,351	0,912	0,826-0,998	0,049
Disfunção do VD ⁸	21,377	3,758	2,144-6,588	< 0,001	6,160	2,846	1,246-6,499	0,013	8,346	4,267	1,594-11,419	0,004

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; HFSS: Heart Failure Survival Score; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

Tabela 4 – Análise univariada de riscos proporcionais de Cox (parâmetros do TECP)

Características	Todos				RS				FA			
	Wald	HR	IC95%	p	Wald	HR	IC95%	p	Wald	HR	IC95%	p
FC inicial	0,220	1,006	0,983-1,029	0,639	2,265	1,024	0,993-1,056	0,132	1,414	0,977	0,940-1,015	0,234
FC máxima	6,259	0,982	0,967-0,996	0,012	0,644	0,992	0,974-1,011	0,422	5,706	0,973	0,951-0,955	0,017
FC máxima (%) prevista	8,343	0,962	0,937-0,968	0,004	1,864	0,975	0,941-1,011	0,172	5,590	0,958	0,924-0,993	0,018
Delta FC durante exercício	10,141	0,969	0,951-0,988	0,001	3,324	0,979	0,956-1,002	0,068	6,527	0,960	0,930-0,991	0,011
RFC1	22,484	0,837	0,778-0,901	< 0,001	15,623	0,829	0,755-0,910	< 0,001	5,939	0,869	0,777-0,973	0,015
PAS inicial	13,913	0,946	0,919-0,974	< 0,001	8,317	0,951	0,919-0,984	0,004	4,346	0,939	0,885-0,996	0,037
PAS máxima	21,896	0,959	0,943-0,976	< 0,001	12,029	0,964	0,945-0,984	0,001	7,205	0,954	0,922-0,987	0,007
Duração do TECP (min)	26,781	0,756	0,681-0,841	< 0,001	20,636	0,730	0,637-0,836	< 0,001	4,009	0,838	0,704-0,996	0,048

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança; FC: frequência cardíaca; RFC1: recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após o término do TECP; PAS: pressão arterial sistólica; TECP: teste de esforço cardiopulmonar.

Tabela 5 – Análise multivariada de Cox dos parâmetros prognósticos do TECP

Análise multivariada de Cox	RS			FA		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
1) pVO ₂ vs. inclinação VE/VC ₂						
pVO ₂	0,910	0,766-1,080	0,280	0,759	0,551-1,045	0,091
Inclinação VE/VC ₂	1,117	1,045-1,194	0,001	1,050	0,937-1,177	0,398
2) pVO ₂ (%) previsto vs. inclinação VE/VC ₂						
pVO ₂ (%)	0,933	0,888-0,981	0,006	0,942	0,879-1,010	0,094
Inclinação VE/VC ₂	1,070	1,005-1,139	0,033	1,078	0,974-1,193	0,145
3) OUES vs. inclinação VE/VC ₂						
OUES	1,508	0,388-5,864	0,553	0,624	0,056-6,975	0,701
Inclinação VE/VC ₂	1,170	1,090-1,256	< 0,001	1,123	1,002-1,258	0,046
4) pVO ₂ vs. OUES						
pVO ₂	0,742	0,597-0,922	0,007	0,623	0,482-0,907	0,014
OUES	1,061	0,183-6,153	0,948	2,335	0,156-34,907	0,539

TECP: teste de esforço cardiopulmonar; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; pVO₂: pico de consumo de O₂; OUES: inclinação da eficiência do oxigênio.

Tabela 6 – Análise univariada de Cox para o desfecho primário dos dois pontos de corte recomendados para o teste de esforço cardiopulmonar para a seleção do transplante cardíaco

	RS			FA		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
pVO ₂ ≤ 12 mL/kg/min	8,673	3,048-24,680	< 0,001	44,220	8,686-225,129	< 0,001
Inclinação VE/VC ₂ > 35	20,858	5,985-72,696	< 0,001	5,613	1,164-27,059	0,032

RS: ritmo sinusal; FA: fibrilação atrial; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; pVO₂: pico de consumo de O₂.

FA e RS, respectivamente), com VPN semelhante ao pVO_2 (92,3% e 98,3% para os grupos FA e RS, respectivamente).

Discussão

A presença de FA está associada a um efeito prognóstico negativo na IC, com aumento de mortalidade de 50 a 90% e progressão da IC no *Framingham Heart Study*,¹² Nossa população revelou algumas diferenças basais entre os grupos RS e FA, com alguns dos marcadores prognósticos descritos anteriormente da IC, pois os pacientes com FA eram mais velhos,^{13,14} apresentavam menor TFG,¹⁵⁻¹⁷ com pior função do ventrículo direito¹⁸ e menor FEVE.^{19,20} Em relação aos parâmetros do TECP, nossos pacientes com FA revelaram uma capacidade de exercício menor do que os pacientes com RS, pois apresentavam uma inclinação VE/VCO_2 mais alta e menor duração do TECP, pVO_2 , OUES, tempo para LA e pVO_2 em LA. Como esperado, essas diferenças se converteram em pior prognóstico no grupo FA, com um aumento de 2 vezes nos eventos de *endpoint* primário (17,6% vs. 8,1%, $p = 0,038$) e aumento de 3 vezes na mortalidade por todas as causas (17,6% vs. 6,3%, $p = 0,008$) no seguimento de 1 ano.

A maioria dos preditores do *endpoint* primário foram preditores para ambos os grupos RS e FA. Foram incluídos neste grupo o HFSS,²¹ Sódio,²² NTproBNP,²³⁻²⁵ disfunção do ventrículo direito,¹⁸ menor FEVE,^{19,20} duração do TECP, RFC1²⁶ e PAS inicial e máxima durante o TECP,²⁷ sendo todos descritos anteriormente como marcadores prognósticos em pacientes com IC.

Foram encontradas diferenças em relação à FC máxima e variação da FC durante o exercício, com valores mais baixos nos pacientes com FA, prevendo o desfecho primário apenas nesse grupo.

Pacientes que não recebiam BB foram preditivos do desfecho primário somente no grupo RS, mas não no grupo FA. Se isso está de acordo com outros estudos que não revelaram benefício prognóstico do BB no grupo com FA de pacientes com IC²⁸⁻³⁰ ou devido a uma análise de baixa potência, uma vez que apenas 11 pacientes do grupo com FA não estavam recebendo BB não pode ser garantido,

Tabela 7 – Proporção de pacientes classificados corretamente aos 12 meses de seguimento

	FA	RS
$pVO_2 \leq 12$ mL/kg/min ou ≤ 14 mL/kg/min sem BB	7/7 - 100%	5/13 - 38,5%
$pVO_2 > 12$ mL/kg/min ou > 14 mL/kg/min sem BB	42/44 - 95,5%	198/210 - 94,3%
$pVO_2 \leq 12$ mL/kg/min apenas em pacientes recebendo BB	5/5 - 100%	6/8 - 75%
$pVO_2 > 12$ mL/kg/min apenas em pacientes recebendo BB	34/35 - 97,1%	161/169 - 95,3%
Inclinação $VE/VCO_2 > 35$	7/21 - 33,3%	14/47 - 29,8%
Inclinação $VE/VCO_2 \leq 35$	28/30 - 92,3%	173/176 - 98,3%

FA: fibrilação atrial; RS: ritmo sinusal; pVO_2 : pico de consumo de O_2 ; BB: betabloqueadores.

Valor de corte para a seleção do TC: VPP e VPN para o desfecho primário

Ainda não foi estudado especificamente se os pacientes com IC e FA podem ser estratificados com precisão com os atuais pontos de corte do TECP para a seleção de TC. O valor de corte para pVO_2 mostrou um VPP para o desfecho primário de 100% no grupo FA e 38,5% no grupo RS, com um VPN de 95,5% e 94,3% nos grupos FA e RS, respectivamente. Portanto, apesar da FA apresentar um prognóstico pior em pacientes com IC, o atual ponto de corte do pVO_2 para a seleção de TC pode estratificar com precisão esses pacientes de alto risco, sem nenhum paciente sob o ponto de corte sendo diagnosticado erroneamente como paciente de alto risco e menos de 5% pacientes acima do ponto de corte com desfecho primário no seguimento de 1 ano (Figura 1).

Esses resultados sugerem que os pacientes sob o ponto de corte de pVO_2 devem ser tratados adequadamente, considerando-se encaminhar rapidamente para TC ou suporte circulatório mecânico, uma vez que o tratamento médico está associado a resultados negativos em um período de 1 ano, e que podemos estar relativamente seguros em relação aos desfechos de 1 ano dos pacientes acima do ponto de corte.

Em relação aos pacientes com RS, os menores riscos associados são responsáveis por um menor VPP acima do ponto de corte do pVO_2 . O VPP aumentou de 38,5% para 75%, quando a análise excluiu pacientes que não recebiam BB. O VPN permanece alto nesse grupo (94,3%). Durante o exercício, tanto a produção de CO_2 quanto a ventilação aumentam de maneira constante, mas em pacientes com IC, a inclinação da proporção aumenta.³¹

Estudos anteriores confirmaram o impacto prognóstico de VE/VCO_2 em pacientes com IC, com valores mais altos associados a piores desfechos.³²⁻³⁵ Entretanto, o valor de VE/VCO_2 em pacientes com FA e com IC não está tão bem estabelecido, com diferenças nos resultados em alguns estudos.^{36,37}

Em nosso estudo, com uma inclinação $VE/VCO_2 > 35$, foram relatados valores mais baixos de VPP (33,3% e 29,8% para os grupos FA e RS, respectivamente), com VPN semelhante em comparação aos resultados de pVO_2 (92,3% e 98,3% para os Grupos FA e RS, respectivamente, figura 1). O poder de prever o desfecho primário pela inclinação VE/VCO_2 revelou uma AUC de 0,906 para o grupo RS (o mais alto de todos os parâmetros TECP analisados) e 0,844 no grupo FA, sem diferença estatisticamente significativa ao comparar os diferentes valores de AUC dos parâmetros TECP. Essas diferenças no VPP podem sugerir que, apesar da inclinação VE/VCO_2 ser pelo menos tão boa para a avaliação prognóstica em pacientes com IC quanto o pVO_2 , o ponto de corte a ser utilizado com a inclinação VE/VCO_2 não está tão bem estabelecido como o ponto de corte para pVO_2 em pacientes com FA.

Um estudo anterior mostrou que, em uma análise multivariada de Cox, o pVO_2 foi identificado como único preditor significativo de eventos cardíacos em pacientes com IC em RS e a inclinação VE/VCO_2 em pacientes com FA.³⁸ Nossos resultados, no entanto, não coincidem com os resultados anteriores. De fato, nossa análise multivariada de Cox (Tabela 5) mostrou que quando o pVO_2 e a inclinação

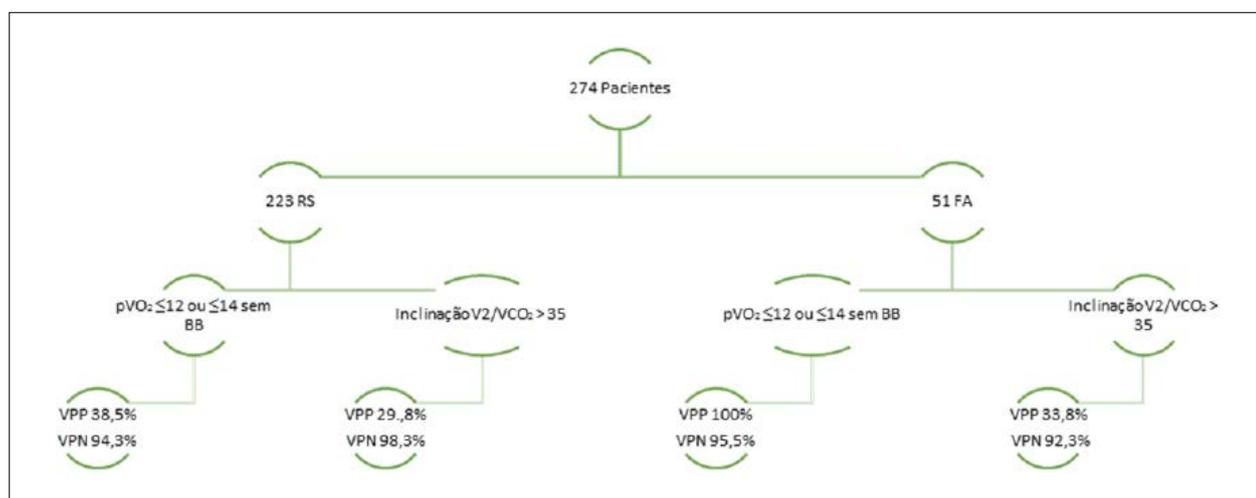


Figura 1 – VPP e VPN de pVO₂ e da inclinação VE/VCO₂.

VE/VCO₂ são analisados juntos, o pVO₂ perde seu poder preditivo ($p = 0,280$) enquanto a inclinação VE/VCO₂ permanece preditiva do desfecho primário ($p = 0,001$) no grupo RS. No grupo FA, a inclinação VE/VCO₂ perdeu seu poder preditivo ($p = 0,398$), enquanto o pVO₂ mostrou uma tendência preditiva do desfecho primário ($p = 0,091$).

Tem sido demonstrado que o pVO₂ previsto (%) é um marcador prognóstico útil em estudos anteriores de IC.³⁹ Na análise multivariada de Cox do pVO₂ previsto (%) e da inclinação VE/VCO₂, o pVO₂ previsto (%) manteve seu poder preditivo no grupo RS ($p = 0,006$), em contraste com o pVO₂, enquanto no grupo FA, ele mostrou uma tendência à previsão do desfecho primário ($p = 0,094$) e apresentou o maior valor preditivo da AUC (0,878).

A OUES é derivada da plotagem do VO₂ em função do log10VE, que é uma relação aproximadamente linear, indicando a eficácia com que o O₂ é extraído e levado para o corpo.⁴⁰ Nos pacientes com IC, a OUES está reduzida em proporção à gravidade da doença e associada ao desfecho.^{41,42} Em nossa população, a OUES teve a AUC numericamente mais baixa para previsão do desfecho primário nos grupos FA e RS, e perdeu seu poder preditivo na análise multivariada de Cox quando comparada ao pVO₂ e quando comparada à inclinação VE/VCO₂, o que está de acordo com outro estudo anterior.⁴³

Limitações do estudo

Existem limitações em nosso estudo que devem ser mencionadas. Embora os dados tenham sido obtidos nas consultas ambulatoriais, os prontuários médicos foram revisados e complementados com uma entrevista telefônica padronizada realizada com todos os pacientes aos 12 meses de seguimento para coletar dados para os desfechos primários e secundários. As informações referentes à seleção ou não do controle do ritmo para o tratamento da FA não foram coletadas. Apesar disso, o objetivo do estudo foi definir, durante a avaliação inicial, quais pacientes necessitavam de

indicação precoce para TC ou suporte circulatório mecânico, reduzindo a importância das informações mencionadas acima,

Apesar dos sete anos de seguimento de pacientes avaliados para TC em um centro avançado de insuficiência cardíaca, a coorte analisada não foi maior que em outros estudos sobre a relação entre IC e FA.^{2,36,38} No entanto, o tamanho da amostra é semelhante a outros estudos que destacaram o valor dos parâmetros do TECP, inclusive na seleção de pacientes para TC.^{8,32,35,44,45}

Como os pacientes foram encaminhados para um hospital terciário para fins de avaliação com a equipe de insuficiência cardíaca e possível indicação para transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico, esses pacientes podem não ser representativos da comunidade com IC mais velha ou com mais comorbidades, que não são candidatas a tratamento avançado da IC.

Conclusões

Apesar da FA resultar em um prognóstico pior para os pacientes com IC, o atual ponto de corte de pVO₂ para a seleção do TC pode estratificar com precisão esse grupo de pacientes de alto risco. Os achados do presente estudo sugerem que pacientes com IC e FA e um TECP abaixo do atual ponto corte de pVO₂ para a seleção do TC devem ser rapidamente encaminhados para TC ou suporte circulatório mecânico, uma vez que o tratamento médico está associado a resultados negativos em 1 ano, com um VPP maior do que os pacientes em RS. Além disso, o ponto de corte do pVO₂ parece ter maior VPP do que o ponto de corte da inclinação VE/VCO₂ para a previsão do desfecho primário em pacientes com IC e FA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gonçalves AV, Pereira-da-Silva T, Soares R; Obtenção de dados: Pereira-da-Silva T, Soares R, Feliciano J, Moreira RI, Rio P; Análise e interpretação

dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Gonçalves AV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira-da-Silva T, Soares R, Abreu A, Ferreira RC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Hospitalar Lisboa Central sob o número de protocolo CA2257. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1018-22.
2. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92.
3. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1360-9.
4. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
5. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):695-703.
6. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI102-10.
7. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
8. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):787-93.
9. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95(12):2660-7.
10. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016;133(24):e694-711.
11. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
12. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5.
13. van Veldhuisen DJ, Boomsma F, de Kam PJ, Man in't Veld AJ, Crijns HJ, Hampton JR, et al. Influence of age on neurohormonal activation and prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19(5):753-60.
14. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107-15.
15. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):681-9.
16. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):955-62.
17. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102(2):203-10.
18. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(5):1143-53.
19. Funck-Brentano C, Boelle PY, Verstuyft C, Bornert C, Becquemont L, Poirier JM. Measurement of CYP2D6 and CYP3A4 activity in vivo with dextromethorphan: sources of variability and predictors of adverse effects in 419 healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(11):821-9.
20. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI5-16.
21. Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(12):1414-22.
22. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*. 1986;73(2):257-67.
23. Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Bojic A, Woloszczuk W, Bergler-Klein J, et al. Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23(11):886-91.

24. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J*. 1999;20(24):1799-807.
25. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24(19):1735-43.
26. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(4):851 e7-13.
27. Jackson CE, Castagno D, Maggioni AP, Kober L, Squire IB, Swedberg K, et al. Differing prognostic value of pulse pressure in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1106-14.
28. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35.
29. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(24):2885-96.
30. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
31. Buller NP, Poole-Wilson PA. Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J*. 1990;63(5):281-3.
32. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J*. 2000;21(2):154-61.
33. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J*. 2002;143(3):418-26.
34. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, Tartiere JM, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO₂ slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10(4):267-72.
35. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410-7.
36. Elshazly MB, Senn T, Wu Y, Lindsay B, Saliba W, Wazni O, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiopulmonary stress testing. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):pii: e006662.
37. Agostoni P, Emdin M, Corra U, Veglia F, Magri D, Tedesco CC, et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2008;29(19):2367-72.
38. Tsuneoka H, Koike A, Nagayama O, Sakurada K, Kato J, Sato A, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in cardiac patients with atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2012;53(2):102-7.
39. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):345-52.
40. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1567-72.
41. Van Laethem C, Van De Veire N, De Backer G, Bihija S, Seghers T, Cambier D, et al. Response of the oxygen uptake efficiency slope to exercise training in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7):625-9.
42. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J*. 2006;27(6):684-90.
43. Arena R, Myers J, Hsu L, Peberdy MA, Pinkstaff S, Bensimhon D, et al. The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. *J Card Fail*. 2007;13(6):462-9.
44. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(7):1585-90.
45. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86.

