

Potência Circulatória e Ventilatória: Caracterização em Pacientes com Doença Arterial Coronariana

Circulatory and Ventilatory Power: Characterization in Patients with Coronary Artery Disease

Viviane Castello-Simões¹, Vinicius Minatel¹, Marlus Karsten^{1,2}, Rodrigo Polaquini Simões¹, Natália Maria Perseguini¹, Juliana Cristina Milan¹, Ross Arena³, Laura Maria Tomazi Neves¹, Audrey Borghi-Silva¹, Aparecida Maria Catai¹

Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Universidade Federal de São Carlos¹, São Carlos, SP; Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre², Porto Alegre, RS – Brasil; Departamento de Fisioterapia e Laboratório de Fisiologia Integrativa, Faculdade de Ciências Aplicadas da Saúde, Universidade de Illinois Chicago, Chicago³, IL – Estados Unidos

Resumo

Fundamento: Os índices da Potência Circulatória (PC) e Potência Ventilatória (PV) têm sido utilizados para avaliação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca, mas nenhum estudo avaliou esses índices em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC).

Objetivo: Caracterizar ambos os índices em pacientes com DAC comparados a indivíduos saudáveis.

Métodos: Oitenta e sete homens [grupo DAC = 42 sujeitos e, grupo controle (GC) = 45 sujeitos] com idade entre 45 e 65 anos foram incluídos. Um Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) foi realizado em esteira e as seguintes variáveis foram obtidas: 1) consumo de oxigênio (VO₂) pico; 2) Frequência Cardíaca (FC) pico; 3) Pressão Arterial (PA) pico; 4) duplo produto pico (PA sistólica pico x FC pico); 5) pulso de oxigênio pico (VO₂ pico dividido pela FC pico); 6) eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (OUES); 7) eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono (VE/VCO₂ slope); 8) PC (VO₂ pico x PA sistólica pico); e 9) PV (PA sistólica pico dividido pelo VE/VCO₂ slope).

Resultados: O grupo DAC apresentou valores significativamente menores das seguintes variáveis no pico do exercício: VO₂ (p < 0,001), FC (p < 0,001), PA sistólica (p < 0,001), duplo produto (p < 0,001), pulso de oxigênio (p = 0,008), OUES (p < 0,001), PC (p < 0,001) e PV (p < 0,001), e valores significativamente maiores de PA diastólica (p = 0,004) e VE/VCO₂ slope (p < 0,001) em relação ao GC. Uma análise de regressão pelo método *stepwise* mostrou que a PC foi influenciada pelo grupo (R² = 0,44, p < 0,001) e a PV tanto pelo grupo quanto pelo número de vasos com estenose pós tratamento (efeito de interação: R² = 0,46, p < 0,001).

Conclusão: Os índices da PC e PV foram menores em homens com DAC comparados ao GC, podendo dessa forma ser utilizados na caracterização dessa população. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(6):476-486)

Palavras-chave: exercício; consumo de oxigênio; exercício cardiopulmonar; doença cardiovascular, adultos.

Abstract

Background: Circulatory power (CP) and ventilatory power (VP) are indices that have been used for the clinical evaluation of patients with heart failure; however, no study has evaluated these indices in patients with coronary artery disease (CAD) without heart failure.

Objective: To characterize both indices in patients with CAD compared with healthy controls.

Methods: Eighty-seven men [CAD group = 42 subjects and healthy control group (CG) = 45 subjects] aged 40–65 years were included. Cardiopulmonary exercise testing was performed on a treadmill and the following parameters were measured: 1) peak oxygen consumption (VO₂), 2) peak heart rate (HR), 3) peak blood pressure (BP), 4) peak rate-pressure product (peak systolic HR x peak BP), 5) peak oxygen pulse (peak VO₂/peak HR), 6) oxygen uptake efficiency (OUES), 7) carbon dioxide production efficiency (minute ventilation/carbon dioxide production slope), 8) CP (peak VO₂ x peak systolic BP) and 9) VP (peak systolic BP/carbon dioxide production efficiency).

Results: The CAD group had significantly lower values for peak VO₂ (p < 0.001), peak HR (p < 0.001), peak systolic BP (p < 0.001), peak rate-pressure product (p < 0.001), peak oxygen pulse (p = 0.008), OUES (p < 0.001), CP (p < 0.001), and VP (p < 0.001) and significantly higher values for peak diastolic BP (p = 0.004) and carbon dioxide production efficiency (p < 0.001) compared with CG. Stepwise regression analysis showed that CP was influenced by group (R² = 0.44, p < 0.001) and VP was influenced by both group and number of vessels with stenosis after treatment (interaction effects: R² = 0.46, p < 0.001).

Conclusion: The indices CP and VP were lower in men with CAD than healthy controls. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(6):476-486)

Keywords: Exercise; Oxygen Uptake; Cardiopulmonary Exercise; Cardiovascular Disease, Adults.

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

Correspondência: Viviane Castello Simões •

Universidade Federal de São Carlos, SP, Brasil - Departamento de Fisioterapia. Rodovia Washington Luis km 235, Jardim Guanabara. CEP: 13565-905, São Carlos, SP – Brasil

E-mail: vivica_castello@yahoo.com.br

Manuscrito recebido em 08/08/2014; revisado em 23/01/2015; aceito em 23/01/2015.

DOI: 10.5935/abc.20150035

Introdução

O Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) é considerado padrão de referência na avaliação das respostas cardiopulmonares e metabólicas ante o esforço aeróbio em pacientes com doenças cardiovasculares a fim de determinar os mecanismos fisiopatológicos da intolerância ao exercício¹. Alguns índices, como o consumo de oxigênio (VO_2) pico, a relação linear entre a ventilação minuto/produção de dióxido de carbono (VE/VCO_2 slope)², que representa a eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono, e a relação entre o VO_2 e a transformada logarítmica da VE, que representa a eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (OUES)^{3,4}, têm sido utilizados para avaliar sujeitos saudáveis^{2,4}, pacientes com insuficiência cardíaca⁵⁻⁸ e outros tipos de doenças cardíacas⁹, como a Doença Arterial Coronariana (DAC)^{10,11}.

A Potência Circulatória (PC), uma recente variável derivada do TECP, apesar de ser avaliada com menos frequência em relação aos outros índices tradicionais, tem se mostrado com grande potencial para a avaliação clínica de diversas populações¹²⁻¹⁵. A PC é resultante do produto do VO_2 pico e da Pressão Arterial (PA) sistólica pico, e baixos valores da PC prevê um pior prognóstico da doença^{12,14,15}. Mais recentemente, Forman e cols.¹⁶ introduziram e avaliaram o uso de um novo índice obtido por meio da divisão da PA sistólica pico pelo índice VE/VCO_2 slope, sendo denominada como Potência Ventilatória (PV). De acordo com os autores, um melhor prognóstico é refletido quando a PV apresenta maior valor, ou seja, maior PA e/ou menor VE/VCO_2 slope.

Enquanto essas variáveis têm sido avaliadas em pacientes com insuficiência cardíaca, nós não temos conhecimento de nenhum estudo prévio que avaliou ambos os índices da PC e PV em pacientes com DAC sem insuficiência cardíaca tratados por meio de terapia farmacológica, angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização do miocárdio. Diante disso, a proposta do presente estudo foi testar a hipótese de que os índices da PC e PV estão significativamente reduzidos na população com DAC quando comparados aos valores de sujeitos saudáveis, mostrando assim outras medidas potencialmente valiosas da avaliação cardiopulmonar nessa população.

Métodos

Este é um estudo observacional, transversal e comparativo.

Participantes

Homens entre 45 e 65 anos foram alocados em dois grupos: 1) pacientes com DAC (GDAC) confirmado por cateterismo cardíaco e sem insuficiência cardíaca e, 2) grupo controle (GC) composto de sujeitos aparentemente saudáveis. Os sujeitos do GDAC foram recrutados na seção hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos/SP/Brasil, já os sujeitos do GC foram identificados através de uma base de dados do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Universidade Federal de São Carlos/SP/Brasil e posteriormente contatados

e convidados para participação no estudo. O período do estudo compreendeu entre junho de 2008 e abril de 2013. Os critérios de inclusão do GDAC foram: 1) pacientes com DAC com ou sem infarto do miocárdio (um mês a três anos após o evento) tratados através de terapia farmacológica ou através de: a) reperfusão mecânica ou química e/ou b) cirurgia de revascularização do miocárdio (seis meses a três anos após a cirurgia) e, 2) função ventricular esquerda preservada com fração de ejeção > 50%. Os critérios de inclusão do GC foram: 1) sujeitos aparentemente saudáveis baseado no exame clínico e, 2) não fazer uso de nenhuma medicação prescrita. Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: 1) Índice de Massa Corpórea (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 2) uso de tabaco; 3) etilismo; 4) limitações ortopédicas; 5) doenças neurológicas; 6) diabetes; 7) hipertensão arterial sistêmica não controlada; 8) capacidade funcional $\leq 4 \text{ MET}$ (equivalente metabólico); 9) doenças pulmonares; 10) comportamento inapropriado da PA frente ao esforço; 11) arritmia ventricular maligna; 12) fibrilação atrial; 13) batimento ventricular ectópico complexo; 14) taquicardia supraventricular ou sinusal; 15) bloqueio atrioventricular de segundo e/ou terceiro grau; 16) uso de marca-passo; e 17) participação em um programa de exercício físico regular nos últimos seis meses prévios à inclusão no estudo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos local, e um termo consentimento livre e esclarecido foi obtido de cada indivíduo antes do início do estudo, o qual foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975.

Procedimentos experimentais

Exame clínico

Previamente ao início do estudo, todos os sujeitos foram submetidos a uma avaliação clínica para caracterização do estado de saúde. Os sujeitos foram submetidos a: 1) exame clínico cardíaco; 2) eletrocardiograma de repouso (Ecafex TC 500, São Paulo, São Paulo, Brasil); 3) teste de exercício máximo/sintoma-limitado em esteira (DIGISTRESS Vega, Digitronica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) realizado por um médico cardiologista e com suspensão da terapia farmacológica, de acordo com as recomendações da American Thoracic Society¹ utilizando o protocolo de Bruce¹⁷ (sintoma de dispneia e fadiga de membros inferiores foram avaliados através da Escala de Borg modificada¹⁸ e todos os sujeitos foram questionados sobre a ocorrência de angina durante cada estágio do protocolo de exercício); e 4) exames sanguíneos: hemograma, glicemia, hemoglobina glicada, perfil lipídico, ureia, creatinina e ácido úrico. Após um período mínimo de repouso de 48 horas, todos os sujeitos considerados elegíveis realizaram um TECP, na presença de terapia farmacológica.

Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

No mesmo dia do TECP, a máxima velocidade de caminhada em esteira (Master ATL, Inbramed, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil) foi identificada previamente para cada sujeito, conforme descrito a seguir: velocidade inicial de 3,0 km/h sem inclinação seguida de ajustes na velocidade

de 0,5 km/h a cada 30 segundos e, em seguida, a velocidade foi ajustada a uma taxa de 0,1 km/h até que o sujeito alcançasse uma cadência confortável de máxima velocidade de caminhada, sem corrida¹⁹. Após a determinação da máxima velocidade de caminhada, um TECP sintoma-limitado foi realizado utilizando-se de um protocolo em rampa com análise dos gases expirados (CPX-D, Medical Graphics, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos), conforme descrito a seguir: 1) um minuto em repouso na posição ortostática; 2) uma fase incremental, sendo a velocidade inicial de 0,8 km/h até o sujeito atingir a máxima velocidade de caminhada predeterminada; 3) 0,5% de aumento na inclinação a cada quinze segundos; 4) um minuto de recuperação ativa a 3,0 km/h; e 5) cinco minutos de recuperação passiva. Os gases expirados foram coletados respiração-a-respiração e calculados como médias móveis a cada oito ciclos respiratórios (Breeze Suite 6.4.1, Medical Graphics, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos)^{19,20}. Os critérios para interrupção do teste foram baseados no *guidelines* proposto por Mezzani e cols.²¹ e Balady e cols.²².

Durante todo o TECP, o eletrocardiograma (doze derivações simultâneas) e a Frequência Cardíaca (FC) foram monitorados e registrados (WinCardio, Micromed, Brasília, Distrito Federal, Brasil). O delta da FC foi expresso como a FC pico menos a FC de repouso e, a FC máxima predita foi calculada por meio da fórmula: $220 - \text{idade em anos}$. A PA foi mensurada em repouso, a cada dois minutos do teste e durante todo o período de recuperação, por meio do método auscultatório (BD, São Paulo, São Paulo, Brasil). O esforço percebido (sintoma de dispneia e fadiga de membros inferiores) foi mensurado pela Escala de Borg modificada¹⁸ e todos os sujeitos foram questionados sobre a ocorrência de angina durante cada estágio do protocolo de exercício na qual foi realizado de acordo com o *guidelines* proposto^{21,22}.

VO_2 pico e o quociente respiratório (RER) (razão entre VCO_2 e VO_2) foram definidos como o maior valor médio observado nos últimos trinta segundos do exercício^{19,23}. O VE/VCO_2 slope e o OUES foram calculados do início até o pico do exercício^{16,22}; o VE/VCO_2 slope foi obtido através de uma regressão linear, com o VE no eixo y e o VCO_2 no eixo x². O OUES foi obtido por meio de uma relação entre o VO_2 (no eixo y) e a transformação logarítmica do VE (no eixo x)^{3,4}. Outras variáveis foram calculadas: 1) duplo produto pico = PA sistólica pico x FC pico; 2) pulso de oxigênio pico = VO_2 pico dividido pela FC pico; 3) PC = VO_2 pico x PA sistólica pico¹²; e 4) PV = PA sistólica pico dividido pela VE/VCO_2 slope¹⁶.

Análise estatística

Baseado em um estudo piloto, usando os índices da PC e PV como variáveis de desfecho (GDAC = 5 indivíduos e GC = 5 indivíduos), o tamanho amostral necessário para se obter um poder estatístico suficiente ($\beta = 0,8$) e detectar uma diferença significativa ($\alpha = 0,05$) foi estimado em 21 e 12 sujeitos (PC e PV, respectivamente) em cada grupo (GPower software package, version 3.1.6, Kiel, Schleswig-Holstein, Alemanha). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para analisar a distribuição dos dados. As variáveis quantitativas contínuas foram expressas em média e desvio padrão e as variáveis categóricas expressas

em valor absoluto e porcentagem. A dispneia e a fadiga de membros inferiores relatadas pelos sujeitos foram expressas em mediana [mínimo - máximo]. O teste-t de Student não pareado foi utilizado para comparar as variáveis quantitativas contínuas entre o GDAC e o GC e, o Teste exato de Fischer foi utilizado para comparar as variáveis categóricas entre os grupos e para comparar os dados das situações pré e pós tratamento do GDAC. Uma análise de regressão pelo método *stepwise* foi realizada para determinar a possível influência do grupo, terapia farmacológica (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, estatinas e antiplaquetários/ anticoagulantes), fatores de risco (hipertensão e dislipidemia) e número de vasos com estenose pós-tratamento nas principais variáveis estudadas (FC, PA, VO_2 , VE/VCO_2 slope, PC e PV). Anova *one-way* (*post-hoc* de Tukey) foi realizada subdividindo os grupos de acordo com o tipo de evento e tratamento a fim de avaliar possíveis diferenças entre os subgrupos. Análise de correlação de Pearson foi aplicada para avaliar a relação entre a PC e PV com o VO_2 pico, OUES, duplo produto pico e pulso de oxigênio pico. A probabilidade de ocorrência do erro Tipo 1 foi estabelecida em 5% para todos os testes ($p < 0,05$). O software SPSS (versão 17.0, Chicago, Illinois, Estados Unidos) foi utilizado para realizar as análises estatísticas.

Resultados

De um total de 97 sujeitos aparentemente saudáveis presente em nossa base de dados, nós excluímos 52 sujeitos com idade inferior a 45 anos ou superior a 65 anos, dessa forma 45 sujeitos foram contatados para compor o GC. Em relação ao GDAC, 54 sujeitos foram recrutados, porém, 12 sujeitos foram excluídos após o exame clínico devido a $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($n = 2$), uso de tabaco ($n = 2$), doença pulmonar obstrutiva crônica ($n = 2$), presença de arritmias cardíacas ($n = 2$), hipertensão arterial sistêmica não controlada ($n = 1$), reestenose após reperfusão mecânica ($n = 2$) e, incapacidade de realizar o teste de exercício máximo/sintoma-limitado ($n = 1$). Assim nossa amostra foi composta por 87 homens (42 no G-DAC e 45 no GC).

É importante enfatizar que uma análise prévia (ANOVA *one-way*) foi realizada subdividindo o GDAC de acordo com o tipo de evento e tratamento; os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os subgrupos para todas as variáveis estudadas e, portanto, nós agrupamos os dados de todos os sujeitos em um só grupo (GDAC).

As características do GDAC e do GC estão presentes na tabela 1. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos em relação à idade ($p = 0,087$), estatura ($p = 0,318$), massa corpórea ($p = 0,165$) e IMC ($p = 0,222$). Em relação aos dados clínicos do GDAC, a maioria dos pacientes na situação pré-tratamento apresentavam dois vasos com estenose (33%) e, considerando somente os 41 sujeitos com estenose o vaso mais afetado foi a artéria descendente anterior (78%). Na situação pós-tratamento, a maioria dos pacientes permaneceram com um vaso estenosado (48%) e, considerando somente os 29 sujeitos com estenose o vaso mais afetado foi a artéria circunflexa (45%). A maioria dos sujeitos do G-DAC (76%) tinham

Tabela 1 – Características do G-DAC e GC

	G-DAC (n = 42)	GC (n = 45)	Valor de p
Idade, anos	54,3 ± 6,6	53,9 ± 6,4	0,087
Antropometria			
Estatura, m	1,70 ± 0,07	1,73 ± 0,13	0,318
Massa corpórea, kg	79,0 ± 12,3	76,9 ± 9,9	0,165
Índice de massa corpórea, kg/m ²	27 ± 3,9	26 ± 5,9	0,222
Função cardíaca			
FEVE, %	63,9 ± 7,1	-	-
Vasos com estenose, n (%)			
	Pré tratamento (n = 42)	Pós tratamento (n = 42)	
Sem estenose	1 (2)	13 (31)	< 0,001
Um vaso com estenose	10 (24)	20 (48)	0,039
Dois vasos com estenose	14 (33)	6 (14)	0,071
Três vasos com estenose	8 (19)	3 (7)	0,194
Multiarterial (> 3 vasos com estenose)	9 (22)	0	0,002
Localização da estenose (> 50%), n (%)			
	Pré tratamento (n = 42)	Pós tratamento (n = 42)	
Artéria descendente anterior	32 (78)	8 (28)	< 0,001
Artéria circunflexa	26 (63)	13 (45)	0,147
Artéria coronária direita	24 (58)	10 (34)	0,056
Artérias diagonais	8 (19)	6 (21)	1,000
Artérias marginais	4 (10)	1 (3)	0,394
Características da DAC, n (%)			
Com infarto do miocárdio			
Tratados somente com medicação	1 (2)	-	-
Tratados com angioplastia	25 (60)	-	-
Tratados com CRM	6 (14)	-	-
Sem infarto do miocárdio			
Tratados somente com medicação	2 (5)	-	-
Tratados com angioplastia	3 (7)	-	-
Tratados com CRM	5 (12)	-	-
Fatores de risco, n (%)			
Passado de tabagismo	15 (36)	3 (7)	< 0,001
Diabetes	0	0	-
Hipertensão arterial	38 (90)	0	< 0,001
Dislipidemia	39 (93)	0	< 0,001
Medicações, n (%)			
Betabloqueador	37 (88)	-	-
Inibidor da ECA	24 (57)	-	-
Diurético	12 (29)	-	-
Estatina	39 (93)	-	-
Antiplaquetário/ anticoagulante	42 (100)	-	-

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou valor absoluto (%).

GDAC: grupo com doença arterial coronariana; GC: grupo controle; n: número de sujeitos; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DAC: doença arterial coronariana; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; (-): não aplicável; ECA: enzima conversora de angiotensina. Teste-t de Student não pareado e Teste exato de Fischer.

sofrido infarto do miocárdio e foram tratados da seguinte forma: 1) 2% somente com terapia farmacológica; 2) 60% submetidos à angioplastia coronariana; e 3) 14% submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. O restante dos sujeitos do GDAC que não sofreram infarto do miocárdio (24%) foram tratados da seguinte forma: 1) 5% foram tratados somente com terapia farmacológica; 2) 7% submetidos à angioplastia coronariana; e 3) 12% submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (Tabela 1). Dos 42 sujeitos do GDAC, 15 tinham passado de tabagismo e nenhum era diabético; além disso, 38 sujeitos do GDAC foram diagnosticados com hipertensão arterial sistêmica (controlada) e 39 com dislipidemia, ambas tratadas por meio de terapia farmacológica. Dos 45 sujeitos do GC, 3 tinham passado de tabagismo e nenhum sujeito tinha diagnóstico de diabetes, hipertensão arterial sistêmica ou dislipidemia, portanto não faziam uso de nenhuma medicação prescrita (Tabela 1).

A tabela 2 mostra a comparação entre os grupos em relação às variáveis pico do teste de exercício máximo/sintoma limitado, o qual precedeu o TECP; o GDAC apresentou valores significativamente menores de FC ($p < 0,001$) e PA sistólica ($p = 0,012$) e, maiores valores de PA diastólica ($p = 0,016$), de sintomas de dispneia e de fadiga de membros inferiores ($p < 0,001$ e $p = 0,008$, respectivamente) em relação ao GC. Além disso, a ocorrência de angina (relatada pelos sujeitos) esteve presente em somente 5% dos sujeitos do GDAC ($n = 2$) e não esteve presente em nenhum sujeito do GC. Por meio da monitorização do eletrocardiograma durante o esforço, pudemos observar que 7% dos sujeitos do GDAC ($n = 3$) apresentaram depressão do segmento ST < 2 mm e, 5% ($n = 2$) apresentaram depressão do segmento ST ≥ 2 mm. Nenhuma anormalidade no eletrocardiograma foi observada no GC (Tabela 2).

Durante o TECP, a máxima velocidade de caminhada foi significativamente menor no GDAC ($6,2 \pm 0,4$ km/h, variando entre 5 e 7 km/h) em relação ao GC ($7,1 \pm 0,7$ km/h, variando entre 6 e 8 km/h ($p < 0,001$), mas não houve diferença significativa entre os grupos em relação à inclinação: $12,8 \pm 4,9\%$ no GDAC (variando entre 3,5 e 22%) e

$11,6 \pm 5,6\%$ no GC (variando entre 2,5 e 21%) ($p = 0,311$). As principais variáveis do TECP e a classificação funcional aeróbia (de acordo com a American Heart Association - AHA)²⁴ de ambos os grupos estão presentes na tabela 3. Não houve diferença significativa entre os grupos durante o repouso em relação a FC e PA. Durante o pico do esforço, o GDAC apresentou valores significativamente menores de VO_2 ($p < 0,001$), FC ($p < 0,001$), % da FC máxima predita ($p < 0,001$), delta da FC ($p < 0,001$), PA sistólica ($p < 0,001$), duplo produto ($p < 0,001$), pulso de oxigênio ($p = 0,008$), OUES ($p < 0,001$), PC ($p < 0,001$) e PV ($p < 0,001$) comparado ao GC; em adição, durante o pico de esforço, o GDAC apresentou valores significativamente maiores de PA diastólica ($p < 0,001$), VE/VCO_2 slope ($p = 0,004$), sintomas de dispneia e fadiga de membros inferiores ($p = 0,008$ e $p < 0,001$, respectivamente) comparativamente ao GC. Além disso, a ocorrência de angina (relatada pelos sujeitos) esteve presente em somente 2% dos sujeitos do GDAC ($n = 1$) e não esteve presente em nenhum sujeito do GC. Por meio da monitorização do eletrocardiograma, observamos que nenhum sujeito de ambos os grupos apresentou qualquer alteração eletrocardiográfica durante o esforço. Em relação à capacidade funcional aeróbia de acordo com a AHA²⁴, a tabela 3 mostra que a maioria dos pacientes do GDAC apresentou uma classificação funcional aeróbia fraca (53%), enquanto no GC a maioria apresentou uma classificação funcional aeróbia regular (53%).

Uma análise de regressão pelo método *stepwise* foi realizada para determinar a possível influência do grupo, terapia farmacológica (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, estatinas e antiplaquetários/ anticoagulantes), fatores de risco (hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia) e número de vasos com estenose pós-tratamento nas variáveis de interesse do TECP. Dessa forma, as seguintes influências foram observadas: 1) VO_2 pico foi influenciado pelo grupo e pela terapia farmacológica (efeito de interação: $R^2 = 0,46$, β do grupo = 0,95 e β da terapia farmacológica = -0,35, $p < 0,001$); 2) PA sistólica pico foi influenciada somente pela terapia farmacológica ($R^2 = 0,11$, $\beta = 0,34$, $p < 0,001$); 3) VE/VCO_2 slope foi influenciado somente pelo grupo

Tabela 2 – Variáveis pico obtidas durante o teste de exercício máximo/sintoma-limitado para avaliação clínica do GDAC e GC

	GDAC (n = 42)	GC (n = 45)	Valor de p
FC (bpm)	144,9 \pm 20,0	169,9 \pm 19,1	< 0,001
PA sistólica (mmHg)	175,7 \pm 26,5	189,5 \pm 22,3	0,012
PA diastólica (mmHg)	91,3 \pm 11,8	85,0 \pm 11,2	0,016
Sintoma de dispneia (0-10)	7,0 [2 - 10]	4,0 [2 - 6]	< 0,001
Fadiga de membros inferiores (0-10)	6,0 [0 - 10]	4,5 [2 - 5]	0,008
Angina (n) (%)	2 (5)	0	0,230
Depressão do segmento ST < 2 mm (n) (%)	3 (7)	0	0,108
Depressão do segmento ST \geq 2 mm (n) (%)	2 (5)	0	0,230

Dados apresentados em média \pm desvio padrão, mediana [mínimo - máximo] ou valor absoluto (%).

GDAC: grupo com doença arterial coronariana; GC: grupo controle; n: número de sujeitos; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial. Teste-t de Student não pareado e Teste exato de Fischer.

Tabela 3 – Variáveis obtidas durante o teste de exercício cardiopulmonar e classificação funcional aeróbia de acordo com a American Heart Association do GDAC e GC

	GDAC (n = 42)	GC (n = 45)	Valor de p
Repouso			
FC (bpm)	65,9 ± 11	69,7 ± 11	0,110
PA sistólica (mmHg)	120,7 ± 10,7	117,4 ± 18,7	0,298
PA diastólica (mmHg)	82,6 ± 7,6	79,7 ± 9,6	0,103
Pico			
VO ₂ (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	22,9 ± 4,8	32,7 ± 6,6	< 0,001
RER	1,11 ± 0,07	1,12 ± 0,08	0,738
FC (bpm)	135,4 ± 22,2	165,0 ± 18,7	< 0,001
% da FC máxima predita	81,8 ± 13,4	97,7 ± 9,9	< 0,001
Delta da FC (bpm)	52,7 ± 23,1	85,2 ± 20,7	< 0,001
PA sistólica (mmHg)	169,8 ± 24,6	186,1 ± 19,8	< 0,001
PA diastólica (mmHg)	88,3 ± 9,9	80,1 ± 10,7	< 0,001
Duplo produto (mmHg.bpm)	23052 ± 4889	30713 ± 4800	< 0,001
Pulso de oxigênio (ml/batimento)	13,5 ± 2,9	15,4 ± 3,8	0,008
VE/VCO ₂ slope	31,6 ± 5,2	28,6 ± 4,4	0,004
OUES	1963 ± 449	2555 ± 552	< 0,001
PC (mmHg.ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	3902 ± 1016	6099 ± 1403	< 0,001
PV (mmHg)	5,5 ± 1,2	6,6 ± 1,3	< 0,001
Sintoma de dispneia (0-10)	6,0 [4 - 8]	4,5 [2 - 5]	0,008
Fadiga de membros inferiores (0-10)	7,0 [4 - 9]	4,5 [2 - 6]	< 0,001
Angina (n) (%)	1 (2)	0	0,230
Depressão do segmento ST < 2 mm (n) (%)	0	0	-
Depressão do segmento ST ≥ 2 mm (n) (%)	0	0	-
Classificação funcional aeróbia (n) (%)			
Muito fraca	6 (14)	1 (2)	0,052
Fraca	22 (53)	3 (7)	< 0,001
Regular	14 (33)	24 (53)	0,083
Boa	0	15 (33)	< 0,001
Excelente	0	2 (5)	0,494

Dados apresentados em média ± desvio padrão, mediana [mínimo - máximo] ou valor absoluto (%).

GDAC: grupo com doença arterial coronariana; GC: grupo controle; n: número de sujeitos; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; VO₂: consumo de oxigênio; RER: quociente respiratório; % da FC máxima predita: % 220 menos a idade; Delta da FC: FC pico menos a FC de repouso; VE/VCO₂ slope: relação linear entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono; OUES: relação linear entre o consumo de oxigênio e a ventilação; PC: potência circulatória; PV: potência ventilatória. Teste-t de Student não pareado e Teste exato de Fischer.

(R² = 0,08, β = 0,30, p < 0,001); 4) PC foi influenciada somente pelo grupo (R² = 0,44, β = 0,67, p < 0,001); e 5) PV foi influenciada pelo grupo e pelo número de vasos com estenose pós tratamento (efeito de interação: R² = 0,46, β do grupo = 0,62 e β do número de vasos com estenose pós tratamento = -0,30, p < 0,001).

A figura 1 ilustra a correlação dos índices da PC e PV com o VO₂ pico, considerando os sujeitos de acordo com a classificação funcional aeróbia²⁴. Para melhor visualização da figura 1, somente aqueles sujeitos com classificação funcional aeróbia fraca (n = 22) e regular (n = 14) do GDAC e, aqueles

com classificação funcional aeróbia regular (n = 24) e boa (n = 15) do GC foram incluídos na análise estatística e na apresentação da figura. Com respeito a PC, houve uma correlação positiva forte e significativa com o VO₂ pico (Figura 1A, r = 0,91, p < 0,001) e, em relação a PV houve uma correlação positiva moderada e significativa com o VO₂ pico (Figura 1B, r = 0,43, p < 0,001).

A figura 2 ilustra as correlações dos índices da PC e PV com outros obtidos a partir do TECP (OUES, duplo produto e pulso de oxigênio), considerando todos os sujeitos do estudo. Com respeito à PC, houve uma correlação positiva

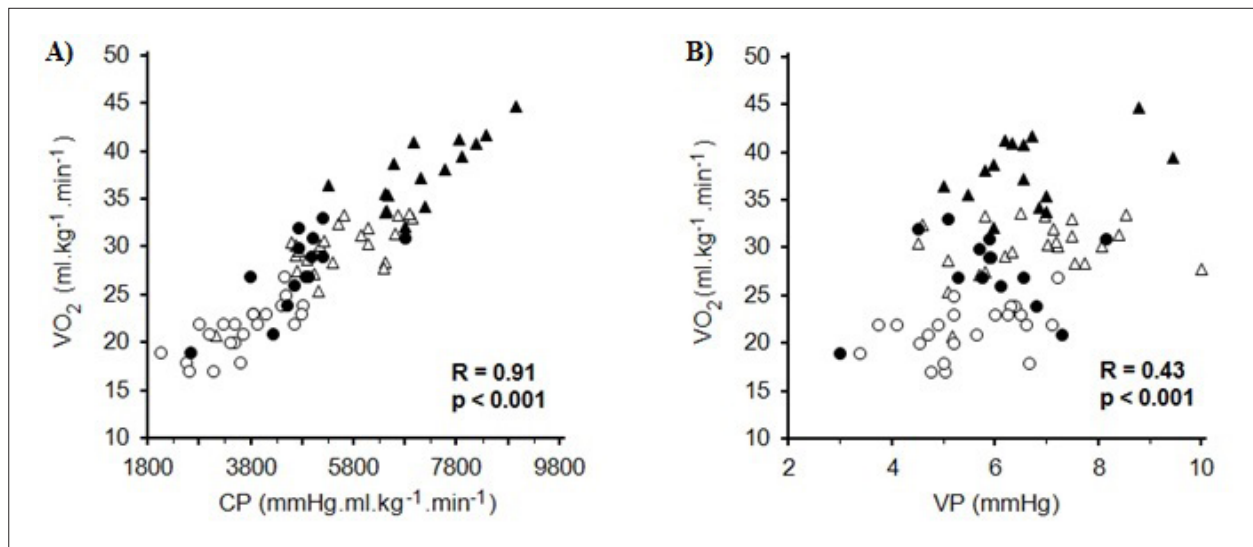


Figura 1 – Potência circulatória (A) e ventilatória (B) correlacionadas com o consumo de oxigênio de acordo com a classificação funcional aeróbia da American Heart Association. Legenda: PA: potência circulatória; PV: potência ventilatória; VO₂: consumo de oxigênio; (o): grupo com doença arterial coronariana (GDAC) com classificação fraça; (●): GDAC com classificação regular; (Δ): grupo controle (GC) com classificação regular; (▲): GC com classificação boa. Análise de correlação de Pearson.

forte e significativa com o OUES (Figura 2A, $r = 0,75$, $p < 0,001$) e o duplo produto pico (Figura 2C, $r = 0,74$, $p < 0,001$), além disso, houve uma correlação positiva moderada e significativa com o pulso de oxigênio pico (Figura 2E, $r = 0,59$, $p < 0,001$); em relação a PV houve uma correlação positiva moderada e significativa com o OUES (Figura 2B, $r = 0,55$, $p < 0,001$), duplo produto pico (Figura 2D, $r = 0,58$, $p < 0,001$) e pulso de oxigênio pico (Figura 2F, $r = 0,55$, $p < 0,001$).

Discussão

Os principais achados do presente estudo foram: 1) pacientes com DAC sem insuficiência cardíaca, tratados por meio de fármacos, de angioplastia coronariana ou de cirurgia de revascularização do miocárdio apresentaram menores valores da PC e PV comparado ao GC; 2) os índices da PC e PV apresentaram correlação positiva com o VO₂ de acordo com a classificação funcional aeróbia da AHA²⁴; e 3) por meio das respostas das variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares obtidas durante o TECP, pudemos observar que o GDAC apresentou uma menor capacidade funcional e piores respostas durante o esforço físico.

Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a introduzir os índices da PC e PV na avaliação funcional de sujeitos com DAC sem insuficiência cardíaca, comparados a um grupo de sujeitos saudáveis. Diante disso, nossos achados têm um grande potencial e relevância clínica, uma vez que esses índices podem ser utilizados para avaliar a capacidade funcional durante o processo evolutivo da doença. A potencial vantagem dos índices da PC e PV é que ambos são simples de serem avaliados e não invasivos e, sinergisticamente combinam índices únicos relacionados à integridade cardiovascular e saúde.

Características da amostra

Conforme mostra a tabela 1, não houve diferença entre os grupos em relação a idade; essa é uma importante consideração, visto que o processo de envelhecimento afeta o VO₂ pico^{25,26}. Adicionalmente, não incluímos no presente estudo indivíduos obesos pelo fato de que esses apresentam respostas alteradas durante o exercício físico em relação a indivíduos eutróficos, o que poderia confundir nossos achados^{27,28}. Embora tenhamos incluído no GDAC pacientes com hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, ambas controladas, observamos que esses fatores de risco não influenciaram as respostas ao TECP, avaliados por meio da análise de regressão pelo método *stepwise*.

Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

A PC e PV apresentaram-se menores no GDAC em relação ao GC, assim como as variáveis pico obtidas durante o TECP: VO₂, FC, % da FC máxima predita, delta da FC, PA sistólica, duplo produto, pulso de oxigênio e o OUES. Além disso, maiores valores de PA diastólica pico e do VE/VO₂ *slope* foram observados no GDAC. Não podemos deixar de ressaltar que a presença de tratamento farmacológico, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, os diuréticos e em especial os betabloqueadores, pode ter contribuído para as respostas apresentadas pelo GDAC durante o TECP, uma vez que esse grupo apresentou menores valores pico de PA sistólica, FC e VO₂ em relação ao GC; adicionalmente, durante o teste de exercício máximo/sintomalimitado (prévio ao TECP) a terapia farmacológica do GDAC foi suspensa e assim pudemos observar que esses apresentaram valores de FC pico maiores (aproximadamente 7%) em relação aos valores obtidos durante o TECP, na qual todos os sujeitos do GDAC estavam sob o efeito de terapia farmacológica.

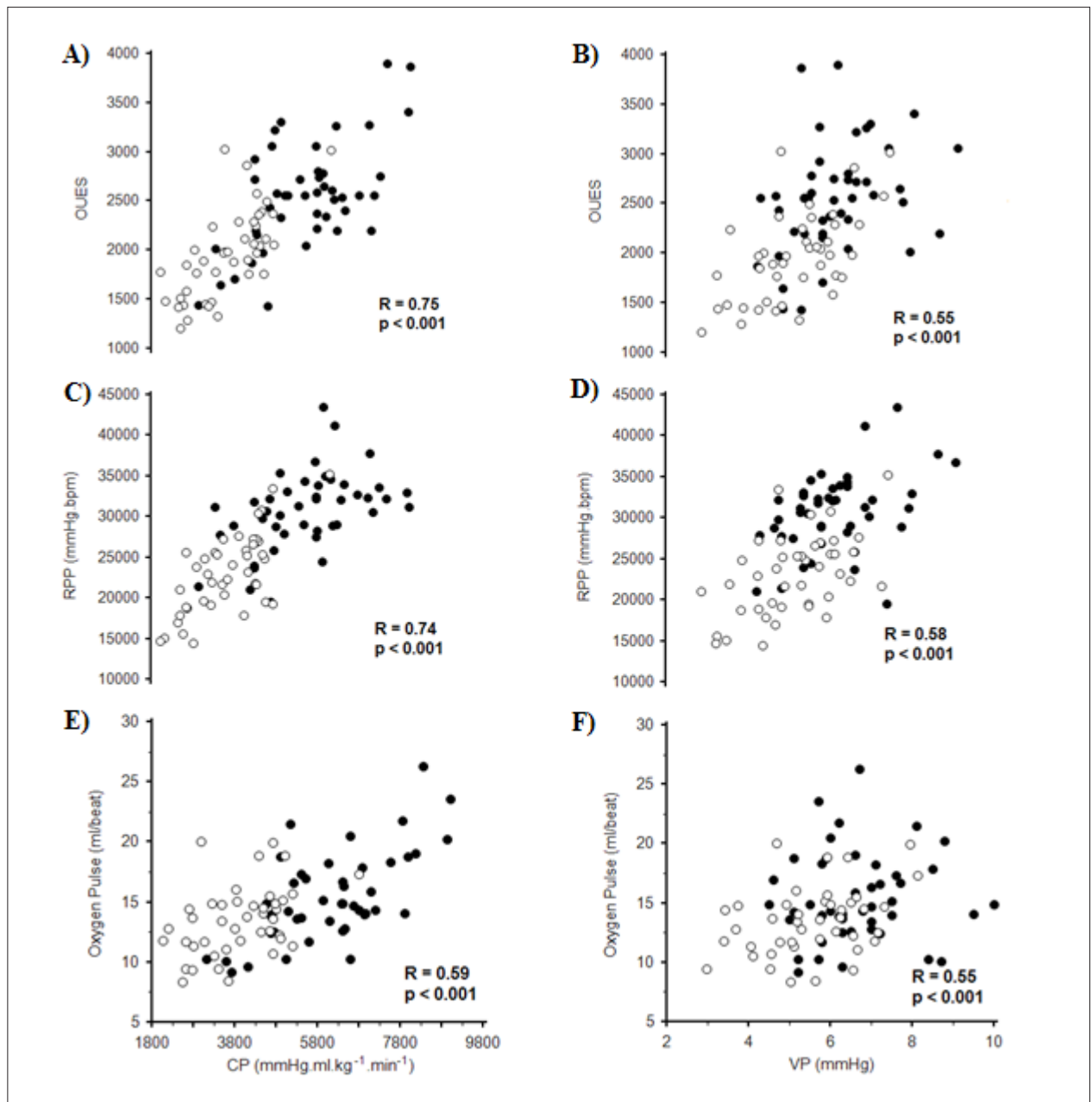


Figura 2 – Potência circulatória e ventilatória correlacionadas com a eficiência para o consumo de oxigênio (A e B), duplo produto (C e D) e pulso de oxigênio (E e F).
Legenda: PA: potência circulatória; PV: potência ventilatória; (o): grupo com doença arterial coronariana (GDAC); (●): grupo controle (GC); OUES: relação linear entre o consumo de oxigênio e a ventilação. Análise de correlação de Pearson.

Embora esses fármacos possam ter influenciado nossos achados, eles são considerados terapia mandatória para essa população^{29,30} e, em especial, a retirada dos betabloqueadores pode aumentar o risco de eventos cardíacos³¹. É importante considerar que por meio de uma análise de regressão pelo método *stepwise* observamos que a terapia farmacológica influenciou o VO_2 pico e a PA sistólica pico (VO_2 presente na fórmula da PC e a PA sistólica presente nas fórmulas da PC e PV), mas não influenciou diretamente na PC e PV; além disso, por meio

dessa mesma análise observamos que o grupo influenciou o VO_2 pico, o VE/VCO_2 slope, a PC e PV, enquanto o número de vasos com estenose após o tratamento influenciou a PV. Dessa maneira acreditamos que os menores valores da PC e PV apresentados pelo GDAC durante o TECP estão relacionados não só à terapia farmacológica, mas também ao nível de capacidade funcional aeróbia e às características da DAC, e que os menores valores da PV podem também estar relacionados ao número de vasos com estenose remanescente pós tratamento.

Uma forma de quantificar a *performance* durante o exercício é por meio da avaliação do VO_2 pico, e no presente estudo o menor valor dessa variável observada no GDAC reforça o papel da DAC nas piores respostas encontradas durante o TECP¹⁰, na qual esteve também diretamente relacionada à ineficiência ventilatória observada nesse grupo (maior valor do VE/VC_{O_2} *slope* e menor valor do OUES). Maiores valores do VE/VC_{O_2} *slope* estão frequentemente relacionados a um pior perfil hemodinâmico pulmonar e ao aumento da ativação dos quimiorreceptores e erorreceptores, bem como à modulação autônoma e a função cardiovascular diminuídas⁷. Menores valores do OUES indicam que a extração e a utilização do oxigênio estão prejudicadas, pois essa variável está fortemente correlacionada com o VO_2 ^{3,4,10}. Além disso, observamos no presente estudo que o duplo produto e o pulso de oxigênio foram menores no GDAC em relação ao GC no pico do TECP. O duplo produto tem sido considerado importante parâmetro na avaliação da função ventricular, e altos valores no pico do esforço são comumente relacionados a uma boa função ventricular e ausência de isquemia^{32,33}. Em adição, o pulso de oxigênio reflete a quantidade de oxigênio consumida por batimento cardíaco, com isso avalia a eficiência do sistema cardiovascular podendo promover informação prognóstica em pacientes com DAC^{34,35}.

Outro interessante e novo achado deste estudo foi que sujeitos com menores valores de VO_2 pico apresentaram menores valores dos índices da PC e PV, e esses se correlacionaram com a classificação funcional aeróbia de acordo com a AHA²⁴. Um estudo prospectivo recente³⁷ que avaliou a associação entre parâmetros do teste de exercício e todas as causas de mortalidade em pacientes com doença cardiovascular prévia mostrou que uma pior tolerância ao exercício (avaliada por meio do tempo de duração do exercício em relação ao predito) está associada com maior risco de mortalidade. Em nosso estudo transversal observamos que os índices da PC e PV foram correlacionados positivamente (correlação moderada e forte, respectivamente) com a classificação funcional aeróbia avaliada por meio da medida do VO_2 pico.

Cohen-Solal e cols.¹² avaliaram longitudinalmente (acompanhamento médio de 25 ± 10 meses) 175 pacientes com insuficiência cardíaca, submetidos a um TECP incremental; os autores mostraram que a PC foi preditora de prognóstico. Além disso, os autores reforçam que particularmente em sujeitos com baixo valor de VO_2 pico e PA sistólica pico a combinação das respostas dessas variáveis durante o exercício (por meio do índice da PC) fortalece o valor prognóstico do TECP. Similarmente ao estudo prévio, Forman e cols.¹⁶ avaliaram o uso prognóstico da PV em um estudo longitudinal (acompanhamento médio de quatro anos) com 875 pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a um TECP; os autores mostraram que a PV foi preditora independente de eventos cardíacos, maior do que os índices comumente utilizados no TECP (isto é, o VO_2 pico e o VE/VC_{O_2} *slope*), e por meio de uma análise multivariada os autores observaram que a PC e PV avaliadas em conjunto promovem um maior poder prognóstico. Embora as variáveis tradicionais obtidas pelo TECP, como o VO_2 , a PA sistólica e

o VE/VC_{O_2} *slope*, reflitam a capacidade aeróbia, o controle hemodinâmico e a eficiência ventilatória respectivamente para a produção de dióxido de carbono, a PC e PV são índices que combinam essas variáveis. A PC avalia os componentes central e periférico do trabalho cardíaco, dessa forma ambos promovem importante informação em relação a severidade da doença e prognóstico, já a PV é um índice que combina a avaliação do sistema hemodinâmico com a eficiência ventilatória durante o exercício^{12,16,37}.

Recentemente, Borghi-Silva e cols.³⁷ avaliaram a relação entre a PV e as principais variáveis obtidas por meio da ecocardiografia com Doppler em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida; os autores mostraram que menores valores da PV traduzem um fenótipo muito desfavorável caracterizado por um baixo valor de VO_2 e baixa resposta do débito cardíaco. O presente estudo é do tipo transversal com o objetivo de caracterizar os índices PC e PV em um grupo com DAC sem insuficiência cardíaca tratado por meio de fármacos, angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização do miocárdio. Nossos achados mostraram que os índices da PC e PV estão alterados em pacientes com DAC quando comparado aos de sujeitos saudáveis e estão relacionados não somente à terapia farmacológica, mas também ao nível de capacidade funcional aeróbia e as características da DAC. Além disso, os menores valores da PV estão relacionados ao número de vasos com estenose pós-tratamento. Assim, estudos futuros são necessários a fim de determinar o uso prognóstico de ambos os índices em pacientes com DAC sem insuficiência cardíaca e assim determinar se ambos os índices atuam de forma semelhante ao que tem sido encontrado em pacientes com insuficiência cardíaca^{12,14,16}.

Limitações do estudo

Esta investigação é caracterizada pela exploração inicial dos índices da PC e PV em homens com DAC sem insuficiência cardíaca e, como qualquer estudo, apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, embora a literatura^{12,16,37} indique que os índices da PC e PV são considerados marcadores de prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, a natureza transversal e o tamanho amostral relativamente pequeno do presente estudo não nos permite expandir a utilidade prognóstica de ambos os índices. Portanto, avaliações prospectivas adicionais nessa população são necessárias para utilização desses índices como marcadores prognóstico. Em relação à função cardíaca, o grupo DAC foi caracterizado somente pela fração de ejeção ventricular esquerda, pois 50% da amostra foram avaliados por ventriculografia e 50%, por ecocardiograma. Mulheres não foram incluídas neste estudo, pois a faixa etária selecionada poderia incluir tanto mulheres com ciclo menstrual regular (com e sem uso de anticoncepcionais) como mulheres na fase pós-menopausa (com e sem uso de terapia de reposição hormonal), e essas diferenças poderiam influenciar nossos resultados^{38,39}. Embora a terapia farmacológica utilizada para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica na população com DAC do presente estudo, dentre elas os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os diuréticos e betabloqueadores, possam ter influenciado nos menores valores dos índices da PC e PV presente no GDAC deste estudo, bem como nos outros índices obtidos através do TECP, a cessação desses medicamentos não seria possível uma vez que

essa terapia é considerada mandatória para alguns pacientes; estudos futuros incluindo um grupo controle composto de sujeitos com hipertensão arterial sistêmica mas sem DAC (com terapia farmacológica similar dos sujeitos com DAC do presente estudo) poderia eliminar a possível influência desses fármacos nas variáveis estudadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos pacientes pelo esforço, entusiasmo e cooperação durante o período de coleta e aos médicos Sérgio Luiz Berti e João Orávio de Freitas Jr. pelo suporte com os pacientes da sessão hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos/SP/Brasil. Adicionalmente, agradecemos à médica Isabela Arruda Verzola Aniceto pela realização das avaliações clínicas dos voluntários.

Conclusões

Os índices da PC e PV apresentaram-se menores em homens com DAC sem insuficiência cardíaca. Tratados por meio de fármacos, de angioplastia coronariana ou de cirurgia de revascularização do miocárdio em relação ao GC, mostrando uma pior resposta da função cardiopulmonar. Desta maneira, tanto a PC quanto a PV podem ter valor na triagem desta população, na avaliação da significância funcional da doença, na tolerância ao exercício e consequentemente auxiliar na prescrição do treinamento físico, sendo utilizadas individualmente ou complementarmente à outros índices derivados do TECP. Uma análise multivariada, considerando índices relacionados tanto com a função central quanto com a periférica preveem uma avaliação mais abrangente da fisiologia do esforço. Futuras investigações são necessárias a fim de avaliar se os valores da PC e PV mais baixos observados no presente estudo são relacionados

apenas à DAC ou ao uso de terapia farmacológica e, também verificar o valor prognóstico desses índices nesta população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Castello-Simões V, Catai AM. Obtenção de dados: Castello-Simões V, Minatel V, Karsten M, Simões RP, Perseguini NM, Milan JC, Neves LMT. Análise e interpretação dos dados: Castello-Simões V, Minatel V, Karsten M, Simões RP, Perseguini NM, Milan JC, Arena R, Neves LMT, Catai AM. Análise estatística: Castello-Simões V, Minatel V, Karsten M, Simões RP, Neves LMT, Borghi-Silva A. Obtenção de financiamento: Castello-Simões V, Karsten M, Perseguini NM, Catai AM. Redação do manuscrito: Castello-Simões V, Karsten M, Simões RP, Catai AM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Castello-Simões V, Simões RP, Arena R, Borghi-Silva A, Catai AM.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), São Paulo/SP/Brasil (processo: 2010/52070-4); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasília/DF/Brasil; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasília/DF/Brasil (processo: 483945/2007-2).

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Viviane Castello Simões pela Universidade Federal de São Carlos.

Referências

1. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77.
2. Sun XG, Hansen EJ, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(11):1443-8.
3. Baba R, Nagashima M, Masahiko G, 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.
4. Baba R, Kubo N, Morotome Y, Iwagaki S. Reproducibility of the oxygen uptake efficiency slope in normal healthy subjects. *J Sports Med Phys Fitness.* 1999;39(3):202-6.
5. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO₂ slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10(6):463-8.
6. Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, Nellens P, Andries E, Vanderheyden M. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *Am Heart J.* 2005;149(1):175-80.
7. 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.
8. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev.* 2008;13(2):245-69.
9. Tsurugaya H, Adachi H, Kurabayashi M, Ohshima S, Taniguchi K. Prognostic impact of ventilatory efficiency in heart disease patients with preserved exercise tolerance. *Circ J.* 2006; 70(10):1332-6.
10. Van de Veire NR, Van Laethem C, Philippé J, De Winter O, De Backer G, Vanderheyden M, et al. VE/VCO₂ slope and oxygen uptake efficiency slope in patients with coronary artery disease and intermediate peak VO₂. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(6):916-23.
11. Baba R, Tsuyuki K, Yano H, Ninomiya K, Ebine K. Robustness of the oxygen uptake efficiency slope to exercise intensity in patients with coronary artery disease. *Nagoya J Med Sci.* 2010;72(1-2):83-9.
12. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A noninvasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23(10):806-14.

13. Giardini A, Specchia S, Berton E, Sangiorgi D, Coutsoumbas G, Gargiulo G, et al. Strong and independent prognostic value of peak circulatory power in adults with congenital heart disease. *Am Heart J*. 2007;154(3):441-7.
14. Jaussaud J, Blanc P, Derval N, Bordachar P, Courregelongue M, Roudaut R, et al. Ventilatory response and peak circulatory power: new functional markers of response after cardiac resynchronization therapy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(3):184-91.
15. Madan N, Beachler L, Konstantinopoulos P, Worley S, Sun Z, Latson LA. Peak circulatory power as an indicator of clinical status in children after Fontan procedure. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31(8):1203-8.
16. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, et al. A novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):621-6.
17. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1973;85(4):546-62.
18. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
19. Neves LMT, Karsten M, Neves VR, Beltrame T, Borghi-Silva A, Catai AM. Relationship between inspiratory muscle capacity and peak exercise. *Heart Lung*. 2012;41(2):137-45.
20. Neves LMT, Karsten M, Neves VR, Beltrame T, Borghi-Silva A, Catai AM. Respiratory muscle endurance is limited by lower ventilatory efficiency in post-myocardial infarction patients. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(1):1-8.
21. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):249-67.
22. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
23. Higa MN, Silva E, Neves VF, Catai AM, Gallo L Jr, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(4):501-8.
24. American Heart Association. Committee on Exercise: exercise testing and training of apparently healthy individuals: a handbook for physicians. Dallas;1972.
25. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):1049-57.
26. Simões RP, Bonjorno JC Jr, Beltrame T, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A. Slower heart rate and oxygen consumption kinetic responses in the on- and off-transient during a discontinuous incremental exercise: effects of aging. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(1):69-76.
27. Vanhecke TE, Franklin BA, Miller WM, de Jong AT, Coleman CJ, McCullough PA. Cardiorespiratory fitness and sedentary lifestyle in the morbidly obese. *Clin Cardiol*. 2009; 32(3):121-4.
28. Castello-Simões V, Polaquini Simões R, Beltrame T, Bassi D, Catai AM, Arena R, et al. Effects of aerobic exercise training on variability and heart rate kinetic during submaximal exercise after gastric bypass surgery—a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil*. 2013; 35(4):334-42.
29. Tabet JY, Meurin P, Ben Driss AB, Thabut G, Weber H, Renaud N, et al. Determination of exercise training heart rate in patients on B-blockers after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(4):538-43.
30. Giallauria F, Galizia G, Lucci R, D'Agostino M, Vitelli A, Maresca L, et al. Favourable effects of exercise-based Cardiac Rehabilitation after acute myocardial infarction on left atrial remodeling. *Int J Cardiol*. 2010;136(3):300-6.
31. Fallahi B, Beiki D, Akbarpour S, Chohamrezanezhad A, Fard-Esfahani A, Akhzari F, et al. Withholding or continuing beta-blocker treatment before dipyridamole myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease? A randomized clinical trial. *Daru*. 2013; 21(1):8.
32. Gobel FL, Nordstron LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*. 1978;57(3):549-56.
33. Fornitano LD, Godoy MF. Increased rate-pressure product as predictor for the absence of significant obstructive coronary artery disease in patients with positive exercise test. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(2):136-44.
34. Patterson RP, Remole WD. The response of the oxygen pulse during a stress test in patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 1981;67(1):52-62.
35. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen JT, Lakka TA, Rauramaa R. Peak oxygen pulse during exercise as a predictor for coronary heart disease and all cause death. *Heart*. 2006;92(9):1219-24.
36. Dhoble A, Lahr BD, Allison TC, Kopecky SL. Cardiopulmonary fitness and heart rate recovery as predictors of mortality in a referral population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000559.
37. Borghi-Silva A, Labate V, Arena R, Bandeira F, Generati G, Pellegrino M, et al. Exercise ventilatory power in heart failure patients: functional phenotypes definition by combining cardiopulmonary exercise testing with stress echocardiography. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1348-9.
38. Neves VF, Silva de Sá MF, Gallo L Jr, Catai AM, Martins LE, Crescêncio JC, et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(4):491-9.
39. Perseguini NM, de Medeiros Takahashi AC, Milan JC, dos Santos PR, Neves VF, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiac autonomic modulation. *Clin Aut Res*. 2014;24(2):63-70.