

VO₂ Pico e Inclinação VE/VCO₂ na Era dos Betabloqueadores na Insuficiência Cardíaca: uma Experiência Brasileira

Peak VO₂ and VE/VCO₂ Slope in Betablockers Era in Patients with Heart Failure: a Brazilian Experience

Guilherme Veiga Guimarães, Mário Sérgio Vaz da Silva, Veridiana Moraes d'Ávila, Silvia Moreira Ayub Ferreira, Christiano Pereira Silva, Edimar Alcides Bocchi

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Estudos têm demonstrado que o consumo de oxigênio de pico (VO₂ pico) e a inclinação VE/VCO₂ são preditores de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Entretanto, com a adição do betabloqueador no tratamento da IC, os valores de prognóstico do VO₂ pico e da Inclinação VE/VCO₂ não estão totalmente estabelecidos.

Objetivo: Avaliar o efeito dos betabloqueadores no valor de prognóstico do VO₂ pico e da inclinação VE/VCO₂ em pacientes com IC.

Métodos: Estudamos 391 pacientes com insuficiência cardíaca, com idade de 49 ± 14 anos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 38 ± 10%. Total de pacientes que usavam (grupo I – GI) e não usavam (grupo II – GII) betabloqueadores: 229 e 162, respectivamente. Todos os pacientes foram submetidos a teste de esforço cardiopulmonar, em esteira, usando o protocolo de Naughton.

Resultados: O VO₂ pico ≤ 10 ml.kg⁻¹.min⁻¹ identificou pacientes de alto risco, enquanto valores > 16 ml.kg⁻¹.min⁻¹ categorizaram pacientes com melhor prognóstico em médio prazo. A faixa do VO₂ pico entre > 10 e ≤ 16 ml.kg⁻¹.min⁻¹ indicou risco moderado para evento cardíaco em quatro anos de seguimento. O betabloqueador reduziu significativamente a inclinação VE/VCO₂ em pacientes com IC. O valor prognóstico da inclinação VE/VCO₂ ≤ 34 no grupo betabloqueado pode refletir o impacto desse fármaco nessa variável cardiorrespiratória.

Conclusão: O VO₂ pico baixo e a inclinação VE/VCO₂ elevado são fortes e independentes preditores de eventos cardíacos na insuficiência cardíaca. Assim, ambas as variáveis continuam a ser preditores importantes de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente na era do betabloqueador. (Arq Bras Cardiol 2008;91(1): 42-48)

Palavras-chave: Betabloqueadores, insuficiência cardíaca, prognóstico.

Summary

Background: Studies have demonstrated that peak oxygen consumption (peak VO₂) and the VE/VCO₂ slope are predictors of survival in patients with heart failure (HF). However, with the advent of betablockers in the treatment of HF, the prognostic values of peak VO₂ and VE/VCO₂ slope have not been fully established.

Objective: To evaluate the effect of betablocker use on the prognostic value of peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with HF.

Methods: We studied 391 patients with heart failure, aged 49 ± 14 years and presenting a left ventricular ejection fraction of 38 ± 10%. The total number of patients that used (Group I - GI) or did not use (Group II - GII) betablockers was 229 and 162, respectively. All patients were submitted to a cardiopulmonary stress test on a treadmill, using the Naughton protocol.

Results: A peak VO₂ ≤ 10 ml.kg⁻¹.min⁻¹ identified high-risk patients, whereas values > 16 ml.kg⁻¹.min⁻¹ categorizes patients with a better mid-term prognosis. Peak VO₂ values between > 10 and ≤ 16 ml.kg⁻¹.min⁻¹ indicated moderate risk for cardiac event in four years of follow up. The betablocker use significantly reduced the VE/VCO₂ slope in patients with HF. The prognostic value of the VE/VCO₂ slope ≤ 34 in the group using betablocker can reflect the impact of the drug on this cardiorespiratory variable.

Conclusion: A low peak VO₂ and an elevated VE/VCO₂ slope are strong and independent predictors of cardiac events in HF. Thus, both variables remain important survival predictors in patients with HF, especially at the age of betablockers. (Arq Bras Cardiol 2008;91(1): 39-45)

Key words: Betablockers; heart failure, low; prognosis.

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

Correspondência: Guilherme Veiga Guimarães •

Rua Dr. Baeta Neves, 98, Pinheiros - 05444-050, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: gvguima@usp.br

Artigo recebido em 14/05/07; revisado recebido em 05/10/07; aceito em 10/12/07.

Introdução

O uso do betabloqueador (BB) na terapêutica de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) iniciou uma nova era no tratamento dessa cardiomiopatia. Os betabloqueadores são capazes de antagonizar parcialmente a atividade simpática e a atividade inflamatória, com efeitos na apoptose e na hipertrofia de cardiomiócitos, levando ao aumento da fração de ejeção e atenuação da progressão do remodelamento ventricular¹⁻⁴. Além disso, esses fármacos aumentam a sobrevida e reduzem a hospitalização nesse grupo de pacientes⁵, embora não melhorem a tolerância ao exercício⁶.

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é uma técnica bem estabelecida para o diagnóstico de pacientes com insuficiência cardíaca. O consumo de oxigênio de pico (VO₂ pico) medido durante o TECP é um preditor de mortalidade em pacientes com IC e um importante critério na seleção de candidatos para transplante de coração⁷. No entanto, outras variáveis do TECP também têm demonstrado valor de prognóstico na IC, como a relação entre a ventilação (VE) e a produção de dióxido de carbono (VCO₂) expressa como inclinação VE/VCO₂⁸. Entretanto, investigações em nosso meio sobre os efeitos dos betabloqueadores nos valores de prognóstico do VO₂ pico e da inclinação VE/VCO₂ são limitadas nesse grupo de pacientes.

O propósito deste estudo foi avaliar o efeito dos betabloqueadores no valor de prognóstico do VO₂ pico e da inclinação VE/VCO₂ em pacientes com insuficiência cardíaca tratados em ambulatório de cardiologia especializado nessa cardiopatia.

Métodos

Amostra

Foram estudados consecutivamente 391 pacientes com IC, da Unidade Clínica de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 1999 a maio de 2004. Destes, 162 pacientes não faziam uso de agentes BB antes do TECP e durante o período de seguimento, por causa da baixa tolerabilidade ao fármaco e por não ser uma conduta totalmente estabelecida para doença de Chagas. Todos os 229 pacientes em terapêutica BB estavam com a dose estável por mais de três meses antes do TECP. As características clínicas dos pacientes estão descritas na tabela 1.

Critério de exclusão

Pacientes que não estavam com a terapêutica medicamentosa otimizada há mais de três meses, portadores de fibrilação atrial crônica, teste interrompido por complicações hemodinâmicas e eletrocardiográficas, razão de troca respiratória $RQ \leq 1,0^9$, doença neuromuscular, doença vascular periférica, doenças pulmonares, infarto do miocárdio ≤ 6 meses e limitação ortopédica.

Teste de esforço cardiopulmonar

Inicialmente todos os pacientes foram submetidos a eletrocardiograma de repouso nas doze derivações-

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca

	Betabloqueado	Sem betabloquear	p
n	229	162	
Idade	49 ± 14	46 ± 18	ns
Sexo (M/F)	174/55	112/50	---
Peso (kg)	71 ± 16	67 ± 19	0,02
FEVD (%)	35,4 ± 11,2	36,4 ± 11	ns
FEVE (%)	30 ± 12	34 ± 13	0,02
Hb (g/dl)	14,1 ± 1,8	14,2 ± 2,7	ns
Catecolamina (pg/ml)	446 ± 300	546 ± 265	< 0,001
Etiologia			
Idiopática	102	67	
Hipertensiva	47	32	
Isquêmica	73	53	
Chagásica	7	10	
Medicação (%)			
Diuréticos	76	82	
Digitálicos	61	68	
IECA	83	78	
Aldosterona	46	52	
Hidralazina	1,7	0,6	
Nitrato	4,8	5,5	
Amiorinone	7	13	
Amilodipina	1,3	1,2	
Anticoagulante	5,8	5,5	
BRA	4,4	5,5	
Outros	22	20	
Carvedilol (dose)	83,4 (25±18)	---	
Metropolol	7,86 (108±60)	---	
Bisoprolol	3,94 (1,5±0,7)	---	
Outros	4,8 (65±51)	---	

FEVD - fração de ejeção do ventrículo direito; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Hb - hemoglobina; IECA - inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA - bloqueador do receptor da angiotensina II.

padrão e a teste de esforço com monitoração contínua de eletrocardiograma (Max 1; Marquette Electronics; Milwaukee, WI, EUA), de pressão arterial pelo método auscultatório, da ventilação e das trocas gasosas durante o teste de esforço. O teste foi realizado em esteira programável (Series 2000; Marquette Electronics; Milwaukee, WI, EUA), segundo protocolo de Naughton modificado¹⁰. Após dois minutos na posição ereta em repouso, todos os pacientes foram encorajados a realizar exercício até que os sintomas (fadiga ou dispnéia) os tornassem inábeis a continuar o teste. Os dados ventilatórios, do consumo de oxigênio e da produção do dióxido de carbono foram obtidos em cada ciclo respiratório

Artigo Original

usando-se sistema computadorizado (modelo Vmax 229, SensorMedics, Yorba Linda, CA, EUA), e realizou-se a análise dos dados coletados pela média aritmética de intervalos a cada sessenta segundos. O consumo do oxigênio de pico (VO₂ pico) foi considerado o mais alto VO₂ atingido no exercício¹¹, o qual foi utilizado como índice da capacidade física máxima de cada indivíduo. Calculou-se a inclinação da ventilação (VE, ml/min) vs. a produção de dióxido de carbono (VCO₂, ml/min) pela inclinação da reta entre a VE e VCO₂ de repouso ao final do exercício.

Desenho do estudo

Todas as avaliações realizadas fizeram parte dos procedimentos clínicos e contaram com o consentimento prévio dos pacientes sobre a divulgação científica dos dados. Com o propósito de analisar e correlacionar os fenômenos sem manipulá-los, optou-se pelo estudo do tipo retrospectivo e descritivo¹². Os pacientes foram agrupados em dois grupos de acordo com o tratamento, com e sem uso de betabloqueador. Para o valor de prognóstico do VO₂ pico, consideraram-se os pacientes em classes A (> 20 ml.kg⁻¹.min⁻¹), B (>16 ml.kg⁻¹.min⁻¹ a ≤ 20 ml.kg⁻¹.min⁻¹), C (> 10 ml.kg⁻¹.min⁻¹ a ≤ 16 ml.kg⁻¹.min⁻¹) e D (≤ 10 ml.kg⁻¹.min⁻¹)^{13,14}. Para o valor de prognóstico da inclinação VE/VCO₂, os pacientes foram classificados em ≤ 34 e > 34⁸.

Seguimento e análise de sobrevida

O seguimento dos pacientes foi feito por entrevista via telefone, com o paciente e/ou familiares. O ponto de corte do estudo foi morte decorrente de causas cardiovasculares (morte súbita, progressão da insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar) ou necessidade de transplante (*status* 1)⁷. Os pacientes que morreram por causa não-cardíaca no período de seguimento foram excluídos do estudo.

Análises estatísticas

Os dados contínuos foram expressos em médias com desvio padrão. O teste de Mann-Whitney foi usado para as variáveis que não tiveram distribuição normal. As análises de regressão de Cox, univariada e multivariada foram utilizadas para avaliar o valor de prognóstico do VO₂ pico e da inclinação VE/VCO₂. O valor para variável primitiva foi gerado com curvas *receiver-operating characteristic* (ROC) em intervalos regulares, e o melhor limiar foi automaticamente identificado, minimizando o valor da expressão [(1 – sensibilidade)² + (1 – especificidade)²]. A área sob a curva foi obtida em concordância com Hanley e McNeil¹⁵. Utilizou-se o teste de Klapán Meier para analisar a sobrevida em relação ao VO₂ pico e a inclinação VE/VCO₂. A análise estatística das diferenças entre as curvas de sobrevida foi testada pelo teste *long-rank*. Diferenças estatísticas com valor de p < 0,05 foram consideradas significativas. Todos os dados foram calculados pelo software SPSS® versão 11.5.

Resultados

Na análise da resposta cardiorrespiratória, a FC de repouso e a inclinação VE/VCO₂ foram significativamente

menores no grupo de pacientes com betabloqueador. A FC máxima, PAS e PAD de repouso e máxima, VO₂ pico e tempo de exercício não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos (tab. 2). O período médio de seguimentos dos pacientes foi de 853 ± 442 dias. No grupo de pacientes com betabloqueador, 6 estavam em classe D, 88 em C, 83 em B e 52 em A. Dos pacientes sem betabloqueador, 8 encontravam-se na classe D, 63 na C, 57 na B e 34 na A. No grupo com betabloqueador, 177 pacientes apresentaram a inclinação VE/VCO₂ ≤ 34 e 52 > 34, e no grupo sem betabloqueador 100 e 62 pacientes, respectivamente.

Análises de prognósticos

Na análise da curva de sobrevida do VO₂ pico, o grupo betabloqueado demonstrou diferença significativa em relação à classe D, quando comparada com as outras classes (p < 0,05). Também houve diferença significativa entre a classe C em comparação às classes B e A (p = 0,00). No entanto, entre as classes A e B não houve diferença. No período de seguimento morreram 2%, 2,4%, 16% e 33,3% nas classes A, B, C e D, respectivamente (fig. 1).

No grupo sem betabloqueador, a análise da curva de sobrevida do VO₂ pico mostrou diferença apenas da classe D em relação às outras classes. Nas classes A, B, C e D, morreram 11,8%, 12%, 12,7% e 50% dos pacientes, respectivamente (fig. 2).

Na análise da curva de sobrevida dos pacientes em uso de betabloqueador, a inclinação VE/VCO₂ mostrou diferença significativa (p < 0,001) entre os valores ≤ 34 e > 34, com 7 e 13 dos pacientes, respectivamente, indo a óbito no período do estudo (fig. 3). No grupo sem betabloqueador, não se observou diferença estatística na análise da curva de sobrevida da inclinação VE/VCO₂ ≤ 34 com 10% e > 34 com 19% de óbitos (fig. 4).

Tabela 2 - Variáveis cardiorrespiratórias dos pacientes com insuficiência cardíaca

	Betabloqueado	Sem betabloquear	p
Frequência cardíaca (bpm)			
repouso	78,5 ± 15	82 ± 17	0,03
máxima	125 ± 24	126 ± 27	ns
Pressão arterial sistólica (mmHg)			
repouso	118 ± 22	119 ± 22	ns
máxima	137 ± 28	134 ± 28	ns
Pressão arterial diastólica (mmHg)			
repouso	67 ± 14	68 ± 14	ns
máxima	72 ± 17	72 ± 15	ns
VO ₂ pico (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	16,3 ± 4	16,2 ± 4	ns
Inclinação VE/VCO ₂	30,6 ± 7	33,1 ± 8	0,001
Tempo de exercício (min)	11 ± 5	11 ± 5	ns

VO₂ pico - consumo de oxigênio de pico.

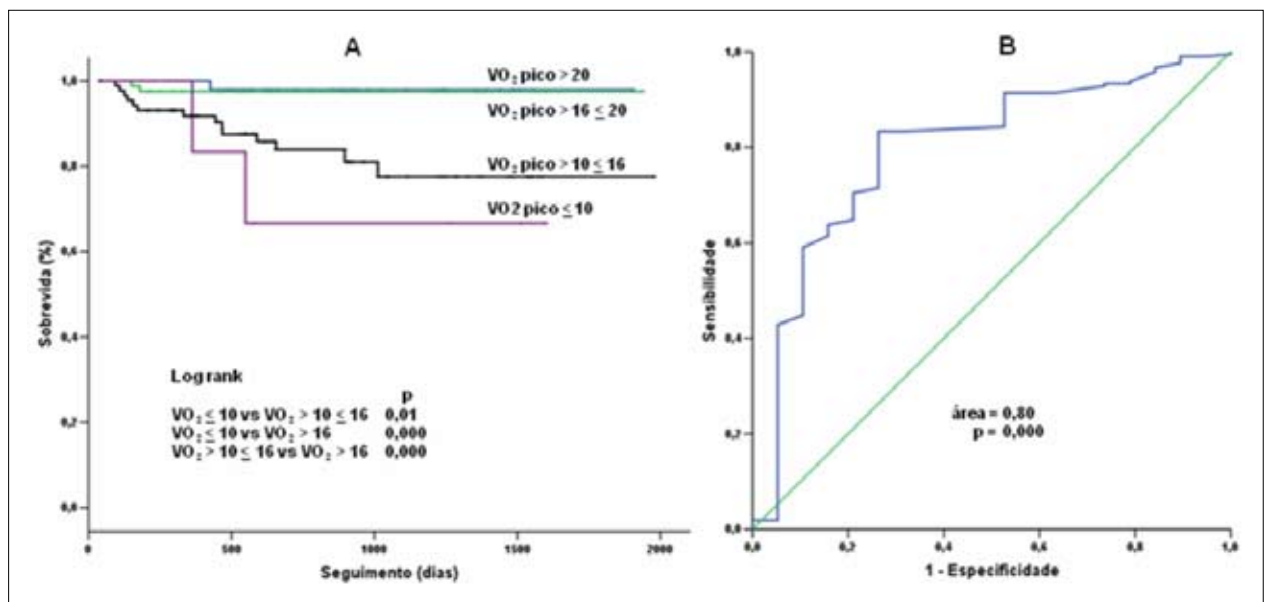


Fig. 1 - Pacientes com insuficiência cardíaca em uso de betabloqueador. A - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier da classificação do VO₂ pico (ml.kg⁻¹.min⁻¹); B - análise da curva ROC para o VO₂ pico.

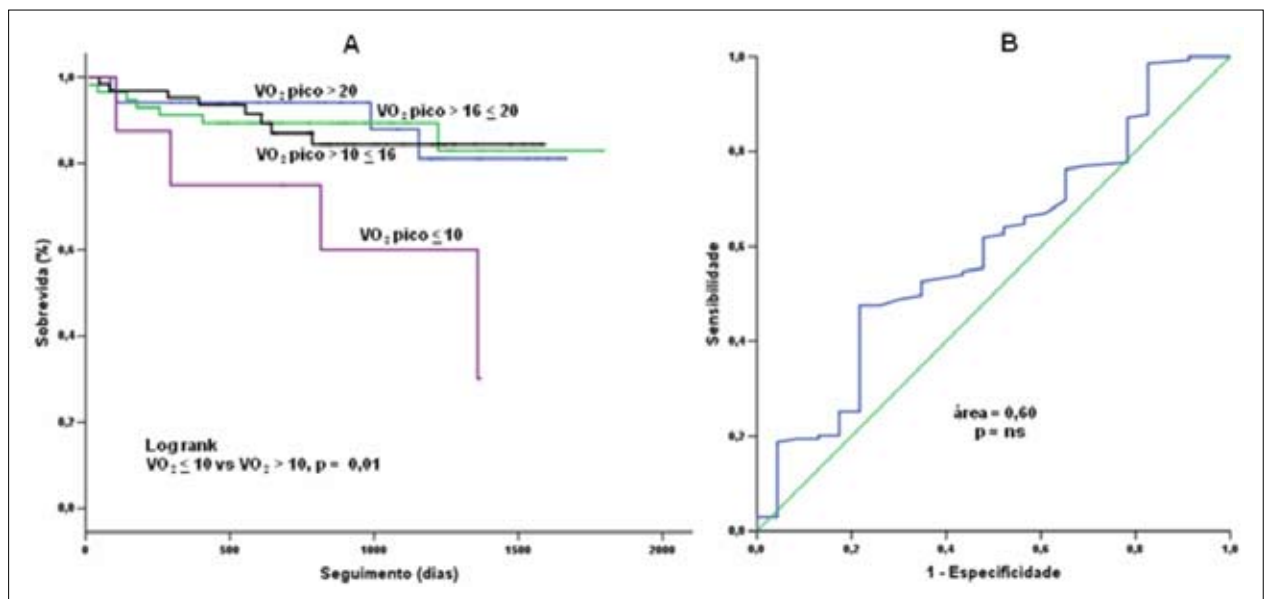


Fig. 2 - Pacientes com insuficiência cardíaca sem uso de betabloqueador. A - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier da classificação do VO₂ pico (ml.kg⁻¹.min⁻¹); B - análise da curva ROC para o VO₂ pico.

O resultado da análise da curva de ROC está descrito na tabela 3 e nas figuras 1, 2, 3 e 4. A classificação de prognóstico para o VO₂ pico e a inclinação VE/VCO₂ foi estatisticamente significativa para ambos no grupo betabloqueador. Entretanto, no grupo sem betabloqueador, apenas a curva da inclinação VE/VCO₂ apresentou significância. A área inferior da curva ROC foi de 0,80 tanto para o VO₂ pico como para a inclinação VE/VCO₂ dos pacientes em uso de betabloqueador, enquanto no grupo sem betabloqueador foi de 0,60 e 0,65, respectivamente.

Discussão

Nossos resultados demonstraram que o teste de esforço cardiopulmonar manteve o valor de prognóstico em portadores de insuficiência cardíaca na era dos betabloqueadores. O VO₂ pico e a inclinação VE/VCO₂ foram preditivos de sobrevida nos pacientes com IC em uso de betabloqueador, mostrando alta sensibilidade e especificidade nesse grupo tratado com betabloqueadores.

O valor de referência do VO₂ pico utilizado em nosso

Artigo Original

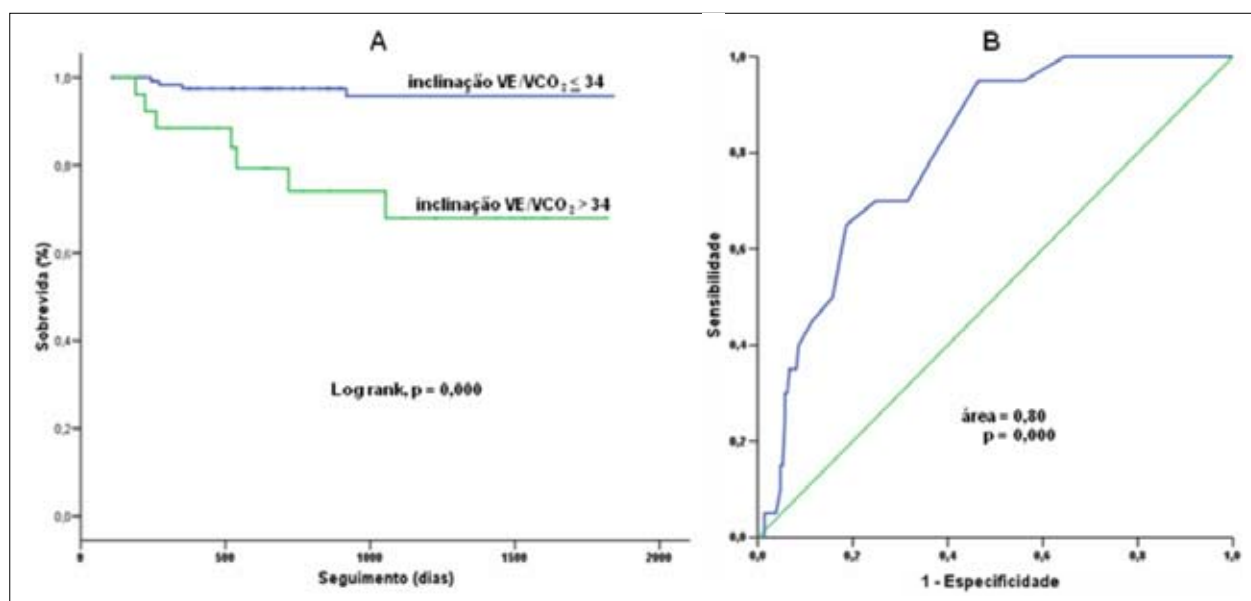


Fig. 3 - Pacientes com insuficiência cardíaca em uso de betabloqueador. A - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier da inclinação VE/VC0₂ ≤ e > 34; B - análise da curva ROC para a inclinação VE/VC0₂.

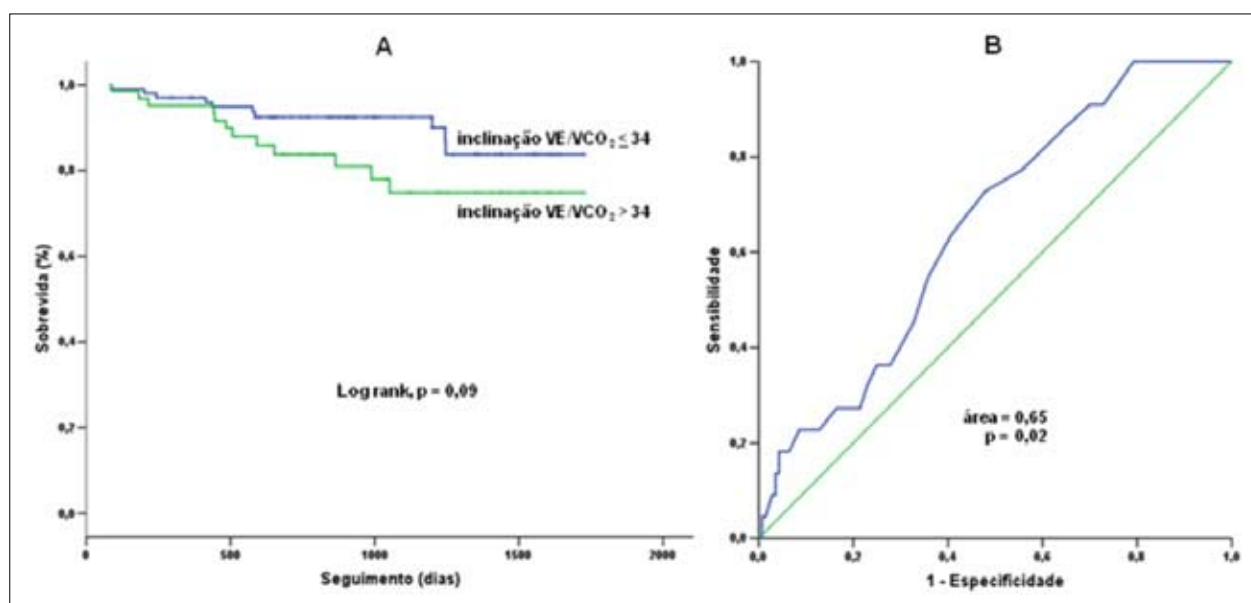


Fig. 4 - Pacientes com insuficiência cardíaca sem uso de betabloqueador. A - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para a inclinação VE/VC0₂ ≤ e > 34; B - análise da curva ROC para a inclinação VE/VC0₂ pico.

Tabela 3 - Análise da curva ROC

Grupo	Área	p	95% IC
Betabloqueado			
VO ₂ pico	0,80	< 0,00	0,69 - 0,90
Inclinação VE/VC0 ₂	0,80	< 0,00	0,72 - 0,88
Sem betabloquear			
VO ₂ pico	0,60	ns	0,47 - 0,72
Inclinação VE/VC0 ₂	0,65	0,02	0,54 - 0,76

estudo foi o da classificação de Weber-Janicki¹⁴. Nossos pacientes com VO₂ pico ≤ 16 ml.kg⁻¹.min⁻¹ tiveram pior prognóstico em relação aos pacientes com > 16 ml.kg⁻¹.min⁻¹, independentemente da etiologia e da função cardíaca.

Vários autores têm demonstrado que o VO₂ pico é uma variável importante de prognóstico no paciente com IC em uso de betabloqueador, o que fortalece os nossos achados, independentemente dos valores de cortes utilizados^{14,16-19}. Esses estudos demonstraram que o VO₂ pico avaliado em esteira ainda é uma ferramenta útil na determinação do prognóstico em pacientes com IC em uso de betabloqueadores. O VO₂

pico foi considerado preditor univariado e independente de sobrevida livre de evento, e a terapia com betabloqueadores não influenciou no *status* de predição absoluta do VO₂ pico em relação à sobrevida¹⁴⁻²¹.

Os estudos em que a avaliação da capacidade física foi feita em cicloergômetro mostraram, no entanto, que o VO₂ pico é uma variável de baixo valor prognóstico^{8,22}. Isso pode decorrer da menor massa muscular envolvida nesse tipo de ergômetro, proporcionando informações preditivas limitadas^{23,24}. Em pessoas saudáveis, o VO₂ pico obtido em cicloergômetro foi 10% a 15% menor que aquele obtido no teste em esteira^{21,24}.

Na avaliação do prognóstico, o VO₂ pico apresenta algumas limitações: a dependência com a intensidade do esforço do paciente, que está diretamente relacionado ao avaliador e ao estado emocional²⁵, e a capacidade metabólica do músculo esquelético, que paralelamente pode definir valores maiores do VO₂ pico²¹⁻²⁴, tendo relação com o estilo de vida sedentário ou fisicamente ativo dos pacientes com IC¹³.

A inclinação VE/VCO₂ aumentada está relacionada à diminuição da capacidade de perfusão pulmonar e ao débito cardíaco, contribuindo com o valor do prognóstico na IC²⁶. Além disso, é geralmente independente do esforço e representa as condições reflexas dos pacientes com IC^{22,27}.

Estudos têm adotado valores de limiares para definir padrões de melhor e pior prognóstico do paciente com IC, para a inclinação VE/VCO₂^{16,22,28}; em nosso estudo utilizamos os valores ≤ 34 e > 34 , respectivamente. Nosso resultado foi semelhante a esses estudos quanto ao prognóstico na insuficiência cardíaca.

O valor prognóstico da inclinação VE/VCO₂ de pacientes tratados com betabloqueador, quando comparados com o grupo sem betabloqueador, pode ser pela condição clínica geralmente não associada com instabilidade neuroautônoma, e sim por sinais de desequilíbrio no sistema de controle ventilatório^{17,22}. Algumas hipóteses têm sido descritas para explicar essa resposta durante o exercício, como a excessiva ativação dos ergorreceptores musculares e quimiorreceptores periféricos e centrais^{29,30}. Os quimiorreceptores centrais estão associados com o controle ventilatório em pacientes com IC com capacidade física preservada, enquanto os periféricos e os ergorreceptores são mais importantes naqueles com a tolerância ao exercício reduzida^{15,20,27}. O potencial benefício do betabloqueador na resposta excessiva da ventilação durante o exercício em pacientes com IC pode ser por restabelecimento do perfil hemodinâmico e do *drive* simpático²⁰. Neste estudo, observamos que houve evidência direta do efeito do betabloqueador na resposta ventilatória durante o exercício. A relação entre inclinação VE/VCO₂ e prognóstico foi de fato significativa em pacientes tratados com betabloqueador.

Limitação do estudo

Na rotina de nossa instituição, a política de tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca privilegia o uso

do carvedilol em relação aos outros betabloqueadores. No entanto, não investigamos as razões de prescrição específica do tipo de betabloqueador. Nossos resultados podem ser aplicados em pacientes com IC tratados com diferentes agentes betabloqueadores, apesar da dissimilaridade farmacológica entre eles. Não incluímos neste estudo variáveis clínicas, hemodinâmicas e medidas neuro-hormonais que poderiam colaborar na estratificação de risco em pacientes com intermediária capacidade funcional. Além disso, este estudo foi retrospectivo. Embora nossos achados estejam de acordo com investigações prévias, estudos prospectivos são necessários.

Implicações clínicas

O uso do betabloqueador na insuficiência cardíaca tem demonstrado uma melhora significativa da sobrevida e da qualidade de vida nesses pacientes, embora tenha pouco efeito no VO₂ pico. O ponto de corte do VO₂ pico ≤ 10 ml.kg⁻¹.min⁻¹ identifica pacientes de alto risco, enquanto valores > 16 ml.kg⁻¹.min⁻¹ categoriza pacientes com melhor prognóstico em médio prazo. A faixa do VO₂ pico entre > 10 e ≤ 16 ml.kg⁻¹.min⁻¹ indica risco moderado para evento cardíaco em quatro anos de seguimento.

Estudos prévios demonstraram que o betabloqueador reduz significativamente a inclinação VE/VCO₂ em pacientes com IC. O valor prognóstico da inclinação VE/VCO₂ ≤ 34 no grupo betabloqueado pode refletir o impacto desse fármaco nessa variável cardiorrespiratória.

Conclusão

O teste de esforço cardiopulmonar parece manter o valor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca na era dos betabloqueadores. O VO₂ pico baixo e a inclinação VE/VCO₂ elevado são fortes e independentes preditores de eventos cardíacos na insuficiência cardíaca. O VO₂ pico e a inclinação VE/VCO₂ são facilmente mensuráveis e com alta sensibilidade e especificidade obtidas pelo teste cardiorrespiratório, e o valor de prognóstico apresenta importância clínica em subgrupo de pacientes com sintomatologia não-compatível com a capacidade funcional.

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

Este artigo é parte de tese de doutorado de Mário Sérgio Vaz da Silva pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Issa VS, Guimarães GV, Rezende MVC, Cruz F, Ferreira SA, Bacal F, et al. Efeitos do bisoprolol sobre a função cardíaca e o exercício em pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88: 340-5.
2. Silva CP, Bacal F, Pires P, Mangini S, Issa V, Moreira AS, et al. Perfil do tratamento da insuficiência cardíaca na era dos betabloqueadores. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88: 475-9.
3. Tatli E, Kurum T. A controlled study of the effects of carvedilol on clinical events, left ventricular function and proinflammatory cytokines levels in patients with dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2005; 21: 344-8.
4. Nagatomo Y, Yoshikawa T, Kohno T, Yoshizawa A, Anzai T, Meguro T, et al. Effects of beta-blocker therapy on high sensitivity c-reactive protein, oxidative stress, and cardiac function in patients with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2007; 13: 365-71.
5. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation.* 1998; 98: 1184-91.
6. Witte KK, Thackray S, Nikitin NP, Cleland JG, Clark AL. The effects of long-term beta-blockade on the ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 612-7.
7. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 1024-42.
8. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004; 147: 354-60.
9. Katz SD, Berkowitz R, Lejemtel TH. Anaerobic threshold detection in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1992; 15: 1565-9.
10. Patterson J, Naughton J, Pietras RJ. Treadmill exercise in assessment of functional capacity of patients with severe left ventricular disease. *Am J Cardiol.* 1972; 30: 757-62.
11. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994.
12. Cervo AL, Bervian PA. Metodologia científica. 5ª ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2002.
13. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Cardiopulmonary exercise testing: how do we differentiate the cause of dyspnea? *Circulation.* 2004; 110: e27-e31.
14. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982; 65: 1213-23.
15. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982; 143: 29-36.
16. 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: 154-61.
17. Guazzi M, De Vita S, Cardano P, Barlera S, Guazzi MD. Normalization for peak oxygen uptake increases the prognostic power of the ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2003; 146: 542-8.
18. Daida H, Allison TG, Johnson BD, Squires RW, Gau GT. Comparison of peak exercise oxygen uptake in men versus women in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 85-8.
19. Shakar SF, Lowes BD, Lindenfeld J, Zolty R, Simon M, Robertson AD, et al. Peak oxygen consumption and outcome in heart failure patients chronically treated with β -blockers. *J Cardiac Fail.* 2004; 10: 15-20.
20. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation.* 2005; 111: 2313-8.
21. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2005; 95 (6): 734-41.
22. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Temporelli PL, Eleuteri E, et al. Limited predictive value of cardiopulmonary exercise indices in patients with moderate chronic heart failure treated with carvedilol. *Am Heart J.* 2004; 147 (3): 553-60.
23. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation.* 2002; 106: 1883-92.
24. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1995; 91: 580-615.
25. Guimarães GV, Bellotti G, Bacal F, Mocelin A, Bocchi EA. Can the cardiopulmonary 6-minute walk test reproduce the usual activities of patients with heart failure? *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78: 553-60.
26. Arena RA, Guazzi M, Myers J, Abella J. The prognostic value of ventilatory efficiency with beta-blocker therapy in heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39: 213-9.
27. Arena R, Humphrey R. Comparison of ventilatory expired gas parameters used to predict hospitalization in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2002; 143: 427-32.
28. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation.* 2000; 101: 2803-9.
29. Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 147-52.
30. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJ, Piepoli MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation.* 2001; 104: 2324-30.