

PAPEL PROGNÓSTICO DO *STRAIN* DO VENTRÍCULO DIREITO E  
DO CONSUMO DE OXIGÊNIO DE PICO NA INSUFICIÊNCIA  
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Dissertação de mestrado

Willian Roberto Menegazzo



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:**  
**CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**Papel prognóstico do *strain* do ventrículo direito e do consumo de  
oxigênio de pico na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção  
Reduzida**

Candidato: Willian Roberto Menegazzo

Orientador: Prof. Dr. Anderson Donelli da Silveira

*Dissertação submetida como requisito para  
obtenção do grau de mestre ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de  
Concentração: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul*

Porto Alegre

2020

Menegazzo, Willian Roberto

Papel prognóstico do strain do ventrículo direito e do consumo de oxigênio de pico na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida / Willian Roberto Menegazzo. -- 2020.

61 f.

Orientador: Anderson Donelli da Silveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. insuficiência cardíaca. 2. teste cardiopulmonar do exercício. 3. ecocardiografia. 4. strain longitudinal. 5. ventrículo direito. I. da Silveira, Anderson Donelli, orient. II. Título.

## AGRADECIMENTO

À minha família, pelo amor. Aos meus pais, Luiz e Sônia, pelo exemplo de integridade, caráter e coragem, pela abdição em nome dos filhos e por prover os meios necessários para que pudéssemos correr atrás dos nossos sonhos. À minha irmã, Michele, por todos os momentos vividos e por compartilhar os caminhos na vida pessoal e profissional. À minha esposa Letícia, por incentivar e possibilitar a minha superação e realização dos meus sonhos, pela compreensão nos momentos difíceis, pelo exemplo de organização, resiliência e perseverança; e por ser minha companheira de vida.

Ao serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas, desde os pacientes aos preceptores e professores, por nos exigir o máximo e possibilitar o aprendizado na assistência e pesquisa. Ao Fernando Barros, Lucas Faganello, William Tormem, Gustavo Araújo e, em especial, Fernando Scolari, meus colegas de residência médica de Cardiologia, que além de excelentes amigos e cardiologistas, me estimularam a seguir a vida acadêmica. Ao Fernando Scolari pela participação direta na realização deste trabalho.

Ao grupo PREVER e aos professores Sandra Fuchs e Flávio Fuchs, por possibilitarem as análises ecocardiográficas deste trabalho.

À Ângela Santos, contratada do serviço de Cardiologia, minha preceptora homenageada na residência de ecocardiografia, pelos ensinamentos e estímulo durante e após a residência, e pelo seu papel fundamental na realização deste estudo.

Ao Anderson Donelli da Silveira, meu preceptor homenageado da residência de Cardiologia, meu orientador e meu exemplo, pela sua simplicidade, franqueza, amizade, dedicação e, aliado a estas, extrema capacidade técnica na condução de suas atividades como médico contratado, preceptor da residência médica e professor de pós-graduação. Se hoje sou um cardiologista e pesquisador, devo muito a ti.

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS.....	6
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUÇÃO.....	10
REVISÃO DA LITERATURA.....	12
1. Fatores prognósticos na insuficiência cardíaca.....	12
2. Impacto da hipertensão pulmonar e da disfunção do ventrículo direito.....	14
3. Teste cardiopulmonar do exercício na insuficiência cardíaca.....	14
3.1. Consumo de oxigênio no pico do exercício.....	15
3.2. Inclinação da razão da ventilação pela produção de gás carbônico.....	16
3.3. Demais variáveis do teste cardiopulmonar do exercício com valor prognóstico na insuficiência cardíaca.....	17
3.4 Ventrículo direito e capacidade funcional.....	18
4. Ecocardiograma na insuficiência cardíaca.....	19
4.1 Avaliação ecocardiográfica da deformação miocárdica: <i>strain</i> longitudinal.....	20
4.1.1 <i>Strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo.....	21
4.1.2 <i>Strain</i> longitudinal do ventrículo direito.....	22
JUSTIFICATIVA.....	25
OBJETIVOS.....	25
HIPÓTESE.....	25
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	26
ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	39
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AE – átrio esquerdo

BNP - peptídeo natriurético atrial

CO<sub>2</sub> – gás carbônico

DAV - dispositivos de assistência ventricular

DC - débito cardíaco

dif a-v O<sub>2</sub> - diferença arteriovenosa de O<sub>2</sub>

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

DTI - Doppler tecidual

FAC - variação fracional da área do VD

FC – frequência cardíaca

FE - Fração de Ejeção

FW –*free wall* ou parede livre

HP – hipertensão pulmonar

IC - Insuficiência Cardíaca

IECA - inibidores da enzima conversora da angiotensina

ICFEP - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção preservada

ICFER – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

ICmr - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção intermediária ou *midrange*

IMC - índice de massa corporal

LVDVi - índice do volume diastólico do ventrículo esquerdo

MET - *Metabolic Equivalent of Task*

NYHA - *New York Heart Association*

O<sub>2</sub> – oxigênio

OUES - inclinação da eficiência da captação do oxigênio

PetCO<sub>2</sub>- pressão parcial de dióxido de carbono

ppVO<sub>2</sub> - percentual do consumo de oxigênio previsto

PSAP - pressão sistólica na artéria pulmonar

PuO<sub>2</sub> - pulso de oxigênio

RFC - recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto

SLG - *Strain* global longitudinal

SL FW-VD – *Strain* longitudinal da parede livre do ventrículo direito

sST2 - Supressor solúvel da tumorigênese 2

STE - *speckle tracking echocardiography*

TAPSE - excursão sistólica do plano anular tricúspide

TCPE - teste cardiopulmonar do exercício

TxC – transplante cardíaco

T  $\frac{1}{2}$  - tempo para a queda do consumo máximo de oxigênio pela metade

VD – ventrículo direito

VE – ventrículo esquerdo

VE/VCO<sub>2</sub> *slope* - inclinação da razão da ventilação pela produção de gás carbônico

VO<sub>2</sub> - consumo de oxigênio

VO<sub>2</sub>pico - consumo de oxigênio máximo ou no pico do exercício



## RESUMO

*Objetivos:* avaliar o papel prognóstico combinado do teste cardiopulmonar do exercício (TCPE) e da deformação miocárdica (*strain*) do ventrículo esquerdo (VE) e ventrículo direito (VD) na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER). *Métodos/Resultados:* coorte retrospectiva com 66 pacientes ambulatoriais com ICFER (mediana de idade de 57 anos, 51% mulheres, 26% de etiologia isquêmica) que realizaram ecocardiograma e TCPE para estratificação prognóstica. O desfecho primário foi morte ou necessidade de transplante cardíaco (TxC). Após uma mediana de 27 meses de seguimento, 19 pacientes (29%) apresentaram o desfecho primário. Na análise univariável, a maioria dos parâmetros do TCPE e do ecocardiograma foram preditores do desfecho primário, incluindo a inclinação da razão da ventilação pela produção de gás carbônico (*VE/VCO<sub>2</sub> slope*), o percentual do consumo de oxigênio previsto (*ppVO<sub>2</sub>*), dimensões e volumes do VE e VD, fração de ejeção do VE e *strain* do VD e VE. Após análise multivariável, as variáveis preditoras do desfecho primário foram o *ppVO<sub>2</sub>* (HR 0,97, IC 95% 0,95-0,99,  $p=0,03$ ) e o *strain* longitudinal da parede livre do ventrículo direito (SL FW-VD) (HR 1,15, IC 95% 1,04-1,37,  $p=0,007$ ). Curvas de Kaplan-Meier com base nos pontos de corte ótimo para o *ppVO<sub>2</sub>* e o SL FW-VD (respectivamente, 67% e -16%) demonstraram menor sobrevida livre de eventos dos pacientes quando ambas estavam abaixo do ponto de corte, comparadas a uma ou nenhuma delas alteradas (70% x 14% de eventos, log-rank  $p<0,001$ ). *Conclusões:* Neste estudo de eficácia, disfunção de VD, demonstrada pela diminuição do valor absoluto SL FW-VD, e pior aptidão cardiorrespiratória, foram marcadores independentes de óbito e TxC. Ambas apresentaram valor prognóstico aditivo quando simultaneamente alteradas, sendo capaz de detectar um subgrupo de pacientes com risco muito elevado de evento cardiovasculares maiores.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; teste cardiopulmonar do exercício; ecocardiografia; *strain* longitudinal; ventrículo direito.

**ABSTRACT:**

*Aims:* To evaluate the prognostic value of cardiopulmonary exercise testing (CPET) and right ventricle (RV) and left ventricle (LV) deformation echocardiography in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). *Methods/Results:* retrospective cohort with 66 HFrEF outpatients submitted to CPET and echocardiography (median age 57 years, 51% of female gender and 26% of ischemic etiology). The primary outcome was a composite of death or heart transplantation (HTx). After median follow up of 27 months, 19 patients (29%) reached the primary outcome. Univariate analysis showed that most CPET and echocardiographic parameters were associated with the primary outcome, including the slope of ventilatory equivalents for carbon dioxide (VE/VCO<sub>2</sub> slope), percent of predicted peak oxygen consumption (ppVO<sub>2</sub>), RV and LV dimensions and volumes, LV ejection fraction and RV and LV strain. After multivariable analysis, ppVO<sub>2</sub> (HR 0.97, CI 95% 0.95-0.99, p=0.03) and right ventricle free wall longitudinal strain (RV FW-LS) (HR 1.15, CI 95% 1.04-1.37, p=0.007) were the only measures associated with the primary outcome. Kaplan-Meier survival curves based on the optimal cut points for ppVO<sub>2</sub> and RV FW-LS showed worse survival free of events when both were impaired, compared to one or none of them (70% vs 14% of events, log rank p<0.001). *Conclusion:* In our sample of patients, RV dysfunction, demonstrated by impaired RV FW-LS, and worse cardiorespiratory fitness, were markers of death and need for HTx. When either RV FW-LS and ppVO<sub>2</sub> were impaired, there was additive impact in prognosis assessment, identifying a subgroup of patients at very high risk of major cardiovascular events.

Keywords: heart failure; cardiopulmonary exercise testing; echocardiography; longitudinal strain; right ventricle.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde pública de grande magnitude. Com o aumento da expectativa de vida, melhora no tratamento dos fatores de risco e no controle desta síndrome, há um aumento progressivo na sua prevalência (1). Dados do estudo brasileiro BREATHE demonstram que ocorrem cerca de um milhão de hospitalizações por doenças do aparelho circulatório a cada ano, e destas, 21% são por IC (2). Apesar de um aumento progressivo na sobrevida com o advento de novas opções terapêuticas, apresenta custos elevados, piora na qualidade de vida, e alta mortalidade (3).

A avaliação de fatores prognósticos para a identificação de pacientes de maior gravidade é fundamental na tomada de decisões terapêuticas, seja na otimização do tratamento farmacológico, na indicação de dispositivos com impacto na morbimortalidade (desfibriladores implantáveis e ressincronizadores), na indicação de dispositivos de assistência ventricular (DAV) ou transplante cardíaco (TxC), ou ainda, na abordagem de cuidados de fim de vida (4,5). Por outro lado, a identificação de pacientes de menor risco pode diminuir o impacto econômico, social, psicológico e pessoal desta doença (5).

Há uma grande quantidade de parâmetros clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos e funcionais que são marcadores de pior prognóstico na IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). A idade, o gênero, a classe funcional, a presença de sinais de sobrecarga volêmica, o aumento dos níveis séricos peptídeo natriurético atrial (BNP), a diminuição do sódio sérico, a piora da função renal, dentre outros, são todos reconhecidos marcadores de eventos nesta doença (6,7). Notavelmente, o desenvolvimento da disfunção do ventrículo direito (VD) tem um impacto negativo na história natural da ICFER, estando associado a mais hospitalizações e a uma maior mortalidade (8–10).

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) apresenta diversos parâmetros com impacto prognóstico, além de possibilitar o entendimento fisiopatológico da limitação aos esforços (7,11). Por sua vez, o ecocardiograma fornece informações anatômicas e funcionais preditoras de eventos cardiovasculares (12). Escores com variáveis clínicas, ecocardiográficas e do TCPE, como o *Heart Failure Survival Score (HFSS)*, foram desenvolvidos com o intuito de combinar os fatores com maior impacto para auxiliar na decisão terapêutica (13–16).

As variáveis do TCPE mais tradicionalmente associadas a mau prognóstico e com impacto na decisão terapêutica são o consumo de oxigênio no pico do esforço ( $VO_{2pico}$ )

e a inclinação da razão da ventilação pela produção de gás carbônico ( $VCO_2$ ) -  $VE/VCO_2$  *slope*. Porém variáveis como a inclinação da eficiência da captação do oxigênio (OUES), o pulso de oxigênio ( $PuO_2$ ), a pressão parcial de dióxido de carbono no repouso ( $PetCO_2$ ), a presença de ventilação periódica, a recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto (RFC) pós-esforço e o tempo na queda do  $VO_2$  pico pela metade na recuperação ( $T_{1/2}$ ) apresentam com papel prognóstico já estabelecido em pacientes com IC e não são contempladas de forma abrangente nos escores prognósticos e na prática clínica diária (11,17–19).

O ecocardiograma é o exame de imagem de escolha na avaliação diagnóstica e prognóstica na ICFER. A fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) é a variável obtida do ecocardiograma mais tradicionalmente associada ao prognóstico, sendo o principal balizador da classificação da IC entre fração de ejeção reduzida ou com fração de ejeção preservada (FEP) (7). O exame possibilita também o conhecimento de outras variáveis com impacto prognóstico, como dimensões e volumes das cavidades, massa do VE, parâmetros de função diastólica, identificação de hipertensão pulmonar (HP) e sinais de disfunção do ventrículo direito (VD) (12,20). Entretanto, a análise de deformação miocárdica (ou *strain*) pelo sistema de rastreamento de pontos (ou *speckle tracking echocardiography* – STE) vem demonstrando ser um marcador ecocardiográfico superior aos parâmetros tradicionais no cenário da IC (21,22), tanto na análise da função do VE quanto do VD (23).

Sendo dois dos mais importantes exames complementares utilizados para o diagnóstico, prognóstico e avaliação da resposta ao tratamento, o ecocardiograma e o TCPE são consagrados preditores de desfecho nesta população (7). Apesar da evolução dos marcadores prognósticos da ICFER, especialmente no que tange o ecocardiograma e o TCPE, a tomada de importantes decisões terapêuticas, como a indicação de TxC, ainda baseia-se primordialmente nas variáveis tradicionais como FEVE,  $VO_2$  pico e  $VE/VCO_2$  *slope* (5,19). Há limitadas evidências recentes que combinem os novos parâmetros desses dois exames e que considerem a função do VD na avaliação prognóstica da ICFER. Resta ainda um potencial valor prognóstico a ser explorado de ambos os exames, como por exemplo, o uso de percentuais do valor predito ao invés de valores absolutos para o  $VO_2$  pico no TCPE e o uso do *strain* tecidual e a avaliação da função do VD no ecocardiograma.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Fatores prognósticos na IC

A avaliação prognóstica da IC consiste em fatores demográficos, clínicos, bioquímicos, hemodinâmicos, anatômicos e funcionais.

Dentre os fatores demográficos, a idade avançada e o sexo masculino estão relacionados a um pior prognóstico. Análises da população do estudo CHARM demonstram que, com o avançar da idade, os pacientes apresentam pior classe funcional, maiores taxas de hospitalização e maior mortalidade em três anos de seguimento (24). Dados do estudo de *Framingham* demonstram que, apesar de um progressivo declínio no óbito por IC para ambos os sexos, as mulheres apresentam uma sobrevida maior após o diagnóstico de IC, e uma redução na incidência de IC ao longo dos anos, comparadas aos homens (25).

A necessidade de hospitalização é um importante marcador de mau prognóstico, especialmente nos primeiros 30 dias após a alta hospitalar, e está diretamente relacionada à duração e à quantidade de hospitalizações (26). A readmissão hospitalar destes pacientes é muito frequente, sendo 25% em três meses e até 50% em seis meses, contribuindo para o aumento dos custos e apresentando uma mortalidade intrahospitalar de 12,6% (2,26,27). Dentre as causas de reinternação hospitalar, estão: arritmias, hipertensão não controlada, má adesão à dieta e aos medicamentos prescritos, nova infecção, isquemia não tratada ou nova síndrome coronariana aguda; entretanto, não é identificado um fator causal óbvio em cerca de 30% das descompensações que demandam internação hospitalar (28).

Com relação aos indicadores clínicos, a classe funcional da *New York Heart Association (NYHA)* apresenta associação com prognóstico, onde pacientes mais sintomáticos (classe funcional III ou IV) apresentam prognóstico mais reservado. Todavia, essa relação com prognóstico e severidade da doença não é tão evidente para as classes funcionais I e II (6).

Achados no exame físico como a taquicardia, diminuição da pressão de pulso e presença de B3 são marcadores de pior prognóstico (4). O baixo índice de massa corporal (IMC), a fragilidade, caquexia e sarcopenia, são importantes agravantes do prognóstico destes pacientes, conferindo aumento de até quatro vezes na mortalidade quando presentes (4,6,29).

Existem ainda marcadores bioquímicos de pior prognóstico: níveis diminuídos de sódio (denotando ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona) (30), piora da função renal (denotando a presença de síndrome cardiorrenal ou associação com doença renal crônica) (31), presença de anemia (32), aumento da troponina (33), aumento dos níveis de peptídeo natriurético atrial (BNP) (34) e a falha na sua diminuição com a intensificação do tratamento (35) estão associados a maior mortalidade e eventos cardiovasculares. Novos biomarcadores com impacto prognóstico continuam sendo descritos; mais recentemente o Supressor solúvel da tumorigênese 2 (sST2) demonstrou papel independente de peptídeos natriuréticos e da troponina na estratificação prognóstica na IC (36).

Escores prognósticos foram desenvolvidos na tentativa de utilizar os marcadores de maior impacto na avaliação de pacientes ambulatoriais com IC, apresentando acurácia moderada na predição de mortalidade, e ainda menor para a detecção de hospitalizações (7). O *Heart Failure Survival Score (HFSS)* é um dos primeiros escores publicados, e combina as variáveis  $VO_2$  pico, sódio, pressão arterial, FE, frequência cardíaca (FC), duração do complexo QRS e etiologia isquêmica na avaliação de mortalidade. Este escore foi desenvolvido ainda antes da época do tratamento farmacológico otimizado para IC, mas quando testado após o tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e betabloqueadores, persistiu como um importante preditor de eventos (13). O *Seattle Heart Failure Model (SHFM)* é um dos mais tradicionais escores prognósticos, com uma correlação moderada (área sob a curva de 0,729) para mortalidade. Este escore considera a classe funcional NYHA, etiologia isquêmica, dose de diurético, FE, pressão arterial sistólica, sódio, hemoglobina, linfócitos, ácido úrico e colesterol como preditores de mortalidade, TxC ou necessidade de DAV de urgência (14). Mais recentemente, o escore MECKI acrescentou  $VO_2$  pico e  $VE/VCO_2$  slope a variáveis clínicas tradicionais (hemoglobina, sódio, função renal) e à FE, e apresentou correlação ligeiramente superior ao *HFSS* e ao *SHFM* na predição de necessidade urgente de TxC ou de mortalidade (15). Outro escore empregado, proveniente do estudo MAGICC, adiciona variáveis como idade, creatinina sérica, diabetes, ausência de betabloqueadores e IECA na prescrição, IMC, tempo desde o diagnóstico, tabagismo ativo e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e gênero masculino como preditoras de mortalidade (37). Este escore não inclui variáveis ergoespirométricas ou outras variáveis ecocardiográficas, além da FE na predição de risco.

## 2. Impacto da hipertensão pulmonar e da disfunção do ventrículo direito

A hipertensão pulmonar (HP) em pacientes com IC se deve, inicialmente, ao aumento nas pressões de enchimento nas câmaras esquerdas (hipertensão arterial pulmonar pré-capilar) e, em longo prazo, ao remodelamento da vasculatura pulmonar com aumento da resistência vascular pulmonar (hipertensão arterial pulmonar pré e pós capilar) (8,38). Sua prevalência aumenta com o aumento da gravidade da IC, estando presente em até 50% do pacientes com IC NYHA IV (39); está associada a um menor débito cardíaco (DC) e menor  $VO_2$ pico (40). É um preditor independente de eventos, e o prognóstico é agravado quando há disfunção de VD associada (9).

A disfunção sistólica do VD em pacientes com ICFER ocorre através de mecanismos multifatoriais, tais como: o aumento das pressões pulmonares secundária a disfunção do VE e aumento das suas pressões de enchimento, ao acometimento do miocárdio do VD de causa isquêmica ou pela miocardiopatia primária, pela ativação neuro-hormonal e pela interdependência ventricular (41,42). A prevalência varia conforme o método utilizado para sua definição e conforme a gravidade da IC: Pueschner e colaboradores analisaram coorte de pacientes de IC não isquêmica avaliado com ressonância magnética cardíaca, com prevalência da disfunção de VD de 20% (10); estudos com avaliação ecocardiográfica qualitativa ou com os parâmetros tradicionais demonstram prevalência de disfunção de VD entre 35 e 45%, incluindo pacientes ambulatoriais e pacientes admitidos com IC agudamente descompensada (43,44).

O VD é considerado a última barreira para a evolução para IC avançada (45). Suas manifestações clínicas variam, em um espectro, da disfunção assintomática, para o extremo de disfunção refratária de VD, com sintomas decorrentes da sobrecarga volêmica, da diminuição do DC e da presença de arritmias atriais e ventriculares e um ciclo vicioso de aumento nas pressões pulmonares pela retenção de fluidos que, por consequência, aumenta a sobrecarga pressórica e hemodinâmica sobre o VD (42). A disfunção do VD tem impacto prognóstico independente de outras variáveis em pacientes com ICFER, estando associada a aumento nas hospitalizações e aumento em até cinco vezes na mortalidade (10). Neste cenário, a terapêutica farmacológica tradicional não parece exercer os mesmos efeitos benéficos que exerce sobre os pacientes selecionados para os ensaios clínicos pela função sistólica do VE (46).

### 3. Teste Cardiopulmonar do Exercício na Insuficiência Cardíaca

A limitação aos esforços em pacientes com IC é complexa e multifatorial. Dentre os mecanismos próprios do coração, há uma diminuição no DC, disfunção diastólica com consequente aumento das pressões de enchimento do VE, com piora de insuficiência mitral e HP aos esforços. Com relação aos mecanismos periféricos, há uma diminuição no fluxo sanguíneo na musculatura esquelética culminando com um estado de metabolismo anaeróbico precoce. Com o desenvolvimento de HP ao esforço e DC insuficiente, há em nível pulmonar o aumento do espaço morto com diminuição da eficiência ventilatória. Esses mecanismos atuam inter-relacionados na diminuição da capacidade funcional destes pacientes (47).

O TCPE tem papel consistente na avaliação funcional e na estratificação de risco de pacientes com IC, sendo que diversas variáveis obtidas com valor prognóstico consolidado. Através da análise dos gases ventilatórios expirados durante o exercício, mais comumente na esteira rolante ou no cicloergômetro, o  $VO_2$ pico, o  $VE/VCO_2$  slope, o OUES, o  $PuO_2$ , a  $PetCO_2$  no repouso, a presença de ventilação periódica, a RFC no primeiro minuto pós-esforço e o  $T_{1/2}$  são variáveis com papel prognóstico já estabelecido em pacientes com IC (11,17,18,48). Destes, o  $VO_2$ pico e o  $VE/VCO_2$  slope parecem ser mais robustos e têm maior impacto na decisão terapêutica em pacientes com IC avançada em avaliação para TxC e DAV (19,49).

#### 3.1 Consumo de oxigênio no pico do exercício

O  $VO_2$ pico é o maior valor obtido durante um teste de exercício incremental, sendo considerada a medida objetiva da capacidade funcional, definida como a capacidade máxima do sistema cardiovascular em entregar oxigênio para a musculatura esquelética (DC) em exercício, e da musculatura esquelética de extrair e utilizar o oxigênio do sangue – diferença arteriovenosa de  $O_2$  (dif a-v  $O_2$ ). Também pode ser descrita em METs (*Metabolic Equivalents of Task*), onde 1 MET é igual ao consumo de  $3,5\text{mL} \cdot (\text{kg} \cdot \text{min})^{-1}$  (50). Está diretamente relacionado ao DC (pela Lei de Fick,  $DC = VO_2 / \text{dif a-v } O_2$ ) (47).

Mancini e cols demonstraram que o  $VO_2$ pico é um importante marcador de mortalidade em um ano quando seu valor é menor do que  $14\text{mL} \cdot (\text{kg} \cdot \text{min})^{-1}$ , superando a FE e a pressão capilar pulmonar (51); sendo utilizado como Classe I para definição de candidatura para TxC (quando avaliado em conjunto com outras variáveis clínicas e do TCPE) (19). Em pacientes em tratamento farmacológico com betabloqueadores, o



VO<sub>2</sub>pico passa a ser um marcador de pior prognóstico quando abaixo de 12 mL.(kg.min)<sup>-1</sup>, havendo benefício do TxC na redução de mortalidade (52).

Com o avançar da idade, há uma queda fisiológica no VO<sub>2</sub>pico de até 10% a cada década (17,53,54). Há ainda uma diferença entre os sexos, com as mulheres apresentando um VO<sub>2</sub>pico menor do que homens, o que não se traduz em um pior prognóstico (17,54). Há evidência conflitante no uso do percentual do VO<sub>2</sub>pico previsto (ppVO<sub>2</sub>), através da equação de Hansen e Wasserman (55), para a predição de eventos. Stelken e cols demonstraram que um ppVO<sub>2</sub> maior que 50% é um marcador de bom prognóstico (56). Por outro lado, Aaronson e cols demonstraram não haver melhora significativa na predição de sobrevida ao comparar o ppVO<sub>2</sub> com o VO<sub>2</sub>pico (área sob a curva de 0,71 e 0,66, respectivamente; p = 0,11) (57). Comparando a performance de diferentes equações para a predição do VO<sub>2</sub>pico, a equação de Hansen e Wasserman demonstrou ser superior na predição de mortalidade e particularmente útil quando considerados sexo, idade e tipo de exercício e outras variáveis do TCPE (58).

### 3.2. Inclinação da razão da ventilação pela produção de gás carbônico

Durante o esforço físico, até o segundo limiar ventilatório, há uma relação linear entre a ventilação e o VCO<sub>2</sub>. A relação VE/VCO<sub>2</sub> *slope* avalia a eficiência ventilatória durante o exercício, ou a necessidade ventilatória para eliminar o CO<sub>2</sub> produzido durante o esforço. Na IC, a diminuição no DC, o aumento das pressões pulmonares, o aumento da ventilação com perfusão inadequada (*mismatch* ventilação/perfusão) e o aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores respiratórios causam um aumento da resposta ventilatória ao esforço (50,59,60)

O VE/VCO<sub>2</sub> *slope* apresenta papel prognóstico adicional e independente ao VO<sub>2</sub>pico, podendo inclusive ser superior na avaliação prognóstica de pacientes com IC (61,62). Chua e cols demonstraram um ponto de corte acima de 34 indicando pior prognóstico (59). Em pacientes com capacidade funcional intermediária (VO<sub>2</sub>pico entre 10 e 18), o VE/VCO<sub>2</sub> *slope* poderia ser utilizado para reestratificar os risco de eventos cardiovasculares quando elevado (63). Em pacientes em avaliação para TxC, foi superior na predição de mortalidade quando comparado aos critérios tradicionais de indicação de transplante que incluíram o VO<sub>2</sub>pico, com um ponto de corte maior ou igual a 43, reclassificando corretamente 18% dos pacientes em lista (64).

### 3.3 Demais variáveis do teste cardiopulmonar do exercício com valor prognóstico na insuficiência cardíaca

O OUES é uma medida linear da relação do  $VO_2$  e da ventilação no exercício, através de uma transformação logarítmica da ventilação, e tem valor independente da duração do exercício, inclusive se o esforço for submáximo. Davies e cols. demonstraram seu papel prognóstico independente do  $VO_2$  e  $VE/VCO_2$  *slope*, com valores inferiores a 1,47 sendo marcadores de mau prognóstico (65).

A ventilação periódica é definida como oscilações ventilatórias cíclicas alterando hiperpnéia e hipopnéia durante o exercício, com padrão semelhante à respiração de *Cheyne-Stokes*. Um estudo nacional demonstrou seu papel prognóstico independente da fração de ejeção,  $VE/VCO_2$  *slope* e  $VO_{2pico}$  em pacientes com IC em avaliação para TxC (18), estando associada à presença de disfunção de VD (66). Contudo, tal variável carece de uma definição universal, sendo dependente do critério utilizado e de fatores subjetivos e dependentes dos avaliadores.

Cole e cols. demonstraram o impacto prognóstico da rápida RFC após o exercício em pacientes sem cardiopatias, onde a diminuição de menos de 12 batimentos por minuto no primeiro minuto após o esforço é um preditor de mortalidade (67). Outro grupo analisou a mesma variável em pacientes com IC, a qual também foi preditora de eventos independente do  $VO_{2pico}$ , mas não do  $VE/VCO_2$  *slope* (68).

O  $PuO_2$  é uma variável calculada através do quociente do  $VO_2$  e FC, e avalia a quantidade de  $O_2$  que é extraída a cada batimento, sendo uma estimativa do volume sistólico. É avaliado através do seu valor absoluto e do seu incremento durante o esforço (curva ascendente). A presença de um platô precoce na curva do  $PuO_2$  ou sua queda no pico do esforço sugerem isquemia miocárdica ou disfunção ventricular importante ao esforço e, conseqüentemente, um pior prognóstico. Valores abaixo de 85% do previsto para a idade também conferem pior prognóstico (11,50,69).

A  $PetCO_2$  representa a quantidade parcial expirada de  $CO_2$ , apresenta correlação direta com o DC, e pode ser avaliada tanto no repouso quanto no esforço (70,71). Seu comportamento normal é o aumento nas fases iniciais do esforço, voltando a cair próximo ao pico do esforço. Arena e cols. demonstraram em dois diferentes artigos que o  $PetCO_2$  é um marcador de pior prognóstico, independente do  $VO_2$  pico e do  $VE/VCO_2$  *slope*, tanto no repouso (72), quanto no esforço (73); com valores inferiores a 33 e 36 mmHg (este aferido no limiar anaeróbio), respectivamente, associados com pior prognóstico.

A avaliação da cinética do consumo de oxigênio após o esforço, através do tempo para a queda do  $VO_2$  pico pela metade ( $T_{1/2}$ ), é uma representação do DC, mas principalmente do metabolismo da musculatura esquelética periférica, como a síntese de fosfocreatina e armazenamento do oxigênio ( $O_2$ ). Em pacientes com capacidade funcional intermediária, o  $T_{1/2}$  apresentou valor adicional na predição de sobrevida (74).

Escores prognósticos reunindo as variáveis obtidas no TCPE foram desenvolvidos na tentativa de combinar o impacto prognóstico das mesmas:  $VE/VCO_2$  slope, a recuperação anormal da frequência cardíaca, OUES,  $PetCO_2$  de repouso e  $VO_2$  pico foram as variáveis incluídas, sendo superior às variáveis isoladamente. A análise da eficiência ventilatória pelo  $VE/VCO_2$  slope foi a variável com maior peso relativo (48).

### 3.4 Ventrículo direito e capacidade funcional

Existem dados inconsistentes na associação da função sistólica do VD com a capacidade funcional: Backer e cols. demonstraram uma correlação mais forte do que a função sistólica do VE na determinação da capacidade funcional (75), enquanto Hacker e cols. demonstraram não haver correlação significativa entre a função sistólica do VD e aptidão cardiorrespiratória (76). La Gerche e cols demonstraram, em análise multivariável, que o volume diastólico final do VD permanecia correlacionado com a capacidade funcional, após ajuste para outros parâmetros anatômicos e funcionais (77). Lazic e cols. avaliaram atletas de elite, sua capacidade funcional e parâmetros estruturais e funcionais do VD, demonstrando correlação entre  $VO_2$ ,  $PuO_2$  e parâmetros estruturais e funcionais das câmaras direitas (78).

Outro estudo importante avaliou o impacto prognóstico combinado do TCPE e da função de VD em pacientes com IC: após análise multivariável, somente a classe funcional, a FE do VD e a  $ppVO_2$  permaneceram como preditores de sobrevida ou ausência da necessidade de TxC (79).

Di Salvo e cols. também combinaram o papel prognóstico da função sistólica de VD e capacidade funcional, e demonstraram que a ter a função sistólica de VD preservada em repouso foi o único preditor de sobrevida na análise multivariável que incluiu o  $VO_2$  pico, FE em repouso, DC em repouso, e aumento da FE do VD ao esforço (80).

#### 4. Ecocardiograma na insuficiência cardíaca

O ecocardiograma é o método de imagem de escolha na avaliação de pacientes com IC. É um método amplamente disponível, de baixo custo e isento de radiação; com papel fundamental na avaliação etiológica, decisão e monitoração terapêutica e determinação do prognóstico (7,22,81). A FE é a variável com uso mais difundido, utilizada para a classificação da IC em ICFER, FE intermediária ou *midrange* (ICmr) e ICFEP. A classificação da IC pela sua FE é fundamental na definição da terapêutica, já que a maioria dos ensaios clínicos para tratamentos farmacológicos ou com dispositivos que apresentam impacto na mortalidade incluíram somente paciente com ICFER (7).

A FE pode ser calculada através de diferentes técnicas ecocardiográficas; o método de Simpson biplanar bidimensional é atualmente o método de escolha (20). É uma variável com correlação inversa com o prognóstico; os menores valores predizem maior risco de eventos e melhor resposta a algumas intervenções terapêuticas (82,83). Metanálises e escores de predição de risco de mortalidade na IC incluem a FE como uma das variáveis com maior impacto prognóstico (14,15,34,37).

A função diastólica também pode ser avaliada através do ecocardiograma. A combinação de medidas do fluxo diastólico transmitral (ondas E e A), velocidades do anel mitral no início da diástole através do Doppler tecidual (DTI) - onda e', relação E/e', o volume do átrio esquerdo (AE) e velocidade de regurgitação tricúspide determinam o grau de disfunção diastólica, a qual apresenta impacto prognóstico conforme a progressão da sua gravidade (84,85).

A dilatação das cavidades cardíacas também tem papel prognóstico na IC. O aumento dos diâmetros e dos volumes do VE e seu grau de esfericidade apresenta impacto prognóstico (12,86,87), é marcador de melhor resposta a intervenções terapêuticas farmacológicas (83) ou indicação de intervenções como troca valvar em pacientes com dilatação ventricular (88). Mais recentemente, o impacto prognóstico dos volumes do VE voltaram a ser alvo de discussão, onde dois estudos que avaliaram o uso do dispositivo *MitraClip* para o tratamento de insuficiência mitral grave na ICFER apresentaram resultados opostos; uma das explicações é que o estudo negativo recrutou pacientes com maiores volumes do VE e, dessa forma, com menor chance de resposta ao tratamento (89,90). Quiñones e cols demonstraram que a massa do VE também é um fator de risco independente para hospitalização e óbito (91). As dimensões do AE (diâmetro e volumes) também apresentam associação com eventos cardiovasculares (91).

A avaliação da função sistólica do VD pelos métodos de imagem, especialmente o ecocardiograma, é desafiante, devido a sua geometria complexa, localização retroesternal, e dependência da pré e pós-carga (92). O ecocardiograma é o método mais acessível e de menor custo para avaliação da função do VD; entretanto, o padrão-ouro é a avaliação da FE do VD pela ressonância magnética (93), método mais caro e menos disponível. A variação fracional da área do VD (FAC), a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) e o sinal sistólico do anel tricúspide avaliado pelo DTI (onda S') são parâmetros ecocardiográficos de avaliação funcional do VD com boa correlação com a FE obtida da ressonância magnética (92,94). A identificação de disfunção de VD é fundamental em pacientes com ICFER, tendo em vista seu impacto prognóstico nesta população (10,95). Outros marcadores prognósticos obtidos através do ecocardiograma são: a presença de insuficiências tricúspide e mitral (87,96) e de HP (79,97).

Escores prognósticos combinando as variáveis ecocardiográficas com impacto prognóstico também foram desenvolvidos no intuito de otimizar a avaliação de pacientes com IC. No estudo de Carluccio e cols, as variáveis com maior impacto na predição de mortalidade foram o volume final indexado do VE, o volume indexado do AE, a TAPSE, a pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) e o tempo de desaceleração da onda E (parâmetro de disfunção diastólica) (16). O escore corrobora o impacto da avaliação da função do VD na predição de eventos nesta população.

#### 4.1 Avaliação ecocardiográfica da deformação miocárdica: *strain* longitudinal

O *strain* é uma variável não dimensionável de avaliação de deformação miocárdica, realizado pelo ecocardiograma através do método de STE, onde *software* específico avalia a movimentação de pontos predefinidos no miocárdio e determina o seu grau de deformação. É uma avaliação multidimensional da mecânica miocárdica, realizado através de maneira semiautomática, com boa resolução espacial e temporal (98). O uso do *strain* longitudinal global (SLG) avalia essa deformação, sendo expressa em valores negativos; está menos sujeito à influência do estado volêmico, da pré-carga e pós-carga do que a FE, e já vem sendo estudado em doenças que comprometem a função de VE, AE e VD (92,99,100). A curva de aprendizado é rápida, com alta reprodutibilidade intraobservador após analisado um mínimo de 50 exames (101). Entretanto, ainda há limitações para o seu uso difundido, principalmente relacionado à variabilidade das medidas entre os diferentes softwares disponíveis (20,99,102).

#### 4.2.1 *Strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo

O SLG-VE é realizado através da análise da deformação miocárdica do VE com imagens da janelas apical 4-câmaras, apical 2-câmaras e apical 3-câmaras. A média do SLG-VE é -19,7% entre diferentes softwares; são considerados valores normais aqueles inferiores a -18%, e valores limítrofes aqueles entre -16 e -18% (20,102).

Em pacientes com IC, o SLG-VE vem sendo aplicado de forma crescente e em diferentes cenários (102,103). Quando comparado com a FE, apresenta maior impacto na predição de mortalidade, hospitalização por IC, arritmias ventriculares ou necessidade de transplante cardíaco (21,104,105). No cenário de IC aguda, Park e cols demonstraram que o SLG-VE apresentou papel independente na predição de mortalidade, enquanto a FE não foi preditora, sugerindo que o SLG possa ser a medida da função ventricular esquerda preferencial na determinação do prognóstico (106). O grau de redução do valor absoluto do GLS também apresentou impacto no prognóstico, com valores até -8% apresentando mortalidade de até 50% em 5 anos de seguimento em pacientes hospitalizados por IC agudamente descompensada, contra uma mortalidade de cerca de 25% quando valores menores que -12%, independente da FE (106). Em análise multivariável incluindo marcadores clínicos e laboratoriais sabidamente preditores de desfechos em pacientes com IC e presentes nos principais escores prognósticos, Sengelov e cols demonstraram que o SLG-VE apresenta valor prognóstico adicional (105).

No cenário da ICFEP, a diminuição do valor absoluto do SLG poderia indicar a presença disfunção miocárdica subclínica e possibilitar a identificação de pacientes com IC no estágio pré-clínico (107); está ainda associado com pior prognóstico, a despeito das medidas tradicionais de função ventricular ainda dentro da normalidade (106). Já no cenário da cardiotoxicidade por quimioterápicos, pode ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico, prognóstico e decisão terapêutica, podendo identificar de forma precoce pacientes que poderão desenvolver disfunção ventricular (108,109). Na avaliação de valvopatias graves, pode identificar pacientes com pior prognóstico e auxiliar na indicação de tratamentos cirúrgicos, e pode prever a recuperação da função ventricular no pós operatório (110,111). Na avaliação de miocardiopatias restritivas, apresenta padrão característico que pode sugerir o diagnóstico etiológico (diminuição do strain nos segmentos basais e poupado nos segmentos apicais na amiloidose), se correlaciona com o grau de fibrose presente na ressonância magnética e, quando seu valor absoluto encontra-se reduzido, é preditor de eventos (103).

Hasselberg e cols avaliaram a associação do SLG-VE com a capacidade funcional em uma população com IC com FE reduzida e preservada: houve correlação independente do SLG-VE e da pressão sistólica na artéria pulmonar com a capacidade funcional. Outros parâmetros ecocardiográficos tradicionais, incluindo medidas de função do ventrículo direito, não apresentaram correlação em análise multivariável; entretanto, os autores não avaliaram separadamente os pacientes com ICFER e ICFEP (112). Estudo brasileiro de Maia e cols também demonstrou a correlação do SLG-VE com as variáveis do TCPE, de forma mais consistente do que a correlação da FE (113), contudo o estudo não foi desenhado para comparar o prognóstico individual de cada uma das variáveis (114).

#### 4.2.2 *Strain* longitudinal do ventrículo direito

A análise da deformação miocárdica do VD também vem em uso crescente e com papel promissor na estratificação prognóstica. Como a maior parte das fibras musculares do VD são profundas, e são estas as responsáveis pela contração longitudinal, e que nas fases iniciais de remodelamento do VD, há uma redução na performance longitudinal, é sugerido que a avaliação do *strain* longitudinal é uma forma adequada de avaliação da sua função sistólica e da detecção de disfunção sistólica subclínica (8,115,116). A contração da parede livre (*free-wall - FW*) do VD, em especial, pode ser responsável por até 80% do volume sistólico desta câmara, podendo ser alvo de maior interesse em variáveis que estimam a sua função (117). É realizada através da janela apical 4 câmaras, podendo ser realizado incluindo o septo interventricular (dividido em três segmentos: basal, médio e apical) e a parede livre do VD (SLG-VD), ou somente da parede livre (SL FW-VD) (também dividida em três segmentos: basal, médio e apical); sendo esta última mais utilizada nos estudos e diretrizes recentes (118). Os valores normais para o SL FW-VD são  $-29 \pm 4.5\%$ , com valores maiores que  $-20\%$  considerados anormais (20,22).

Motoki e cols. realizaram um dos primeiros estudos a avaliar o *strain* do VD em pacientes com IC e seu papel prognóstico. A piora do SLG-VD apresentou associação significativa com o aumento da classe funcional e níveis elevados de NT-pro-BNP e com uma pior FE; apresentou papel independente de variáveis clínicas e demográficas e outras variáveis de função sistólica e diastólica de VD e VE na predição de mortalidade, transplante cardíaco e hospitalização por IC, e com área sob a curva do SLG-VD superior ao SL-FW-VD (0,613 vs 0,556, respectivamente), com um *cutoff* ótimo de  $-14,8\%$ . A avaliação da função do VD através dos parâmetros ecocardiográficos tradicionais (neste estudo, através da onda S' do anel tricúspide) não foi preditora independente de eventos

(119). Outros estudos que compararam o *strain* longitudinal aos parâmetros tradicionais de função de VD corroboraram o papel consistente das medidas de deformação como melhor preditor de eventos (120–122).

Cameli e cols demonstraram que o SL FW-VD e o SLG-VD estão melhor correlacionados às medidas invasivas de DC do VD, quando comparado aos parâmetros ecocardiográficos tradicionais de função de VD, como o TAPSE e onda S', em pacientes com IC avançada em avaliação para transplante cardíaco. O SL FW-VD demonstrou alta acurácia na predição de diminuição do DC medido através de cateter de artéria pulmonar por termodiluição ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ) (123). Também devemos ressaltar que já foi demonstrada correlação forte e significativa do SLG-VD com a FE do VD determinada pela ressonância magnética cardíaca (124). Os parâmetros tradicionais de função de VD no ecocardiograma também apresentaram correlação significativa, mas menos forte do o SLG-VD. O ponto de corte ótimo do SLG-VD para diagnóstico de disfunção de VD foi -15,4%, e a diminuição do seu valor absoluto foi associada a pior prognóstico (124).

Com a demonstração recente que o SLG-VE e SLG-VD foram os principais fatores prognósticos obtidos através do ecocardiograma em pacientes com IC, Cameli e cols realizaram avaliação simultânea do *strain* do VE e VD em pacientes com IC avançada. A análise da deformação miocárdica do VD e VE, além dos outros parâmetros ecocardiográficos tradicionais, demonstrou que o SL FW-VD e o SLG-VD tiveram melhor performance na identificação de eventos cardiovasculares nesta população de pacientes em avaliação para TxC, especialmente o SL FW-VD, com área sob a curva de 0,87, suplantando parâmetros convencionais de função de VD e de VE e o SLG-VE. Pacientes com valores do SL FW-VD inferiores a -15% tiveram aproximadamente 80% de sobrevida em 2 anos e meio, contra aproximadamente 15% de sobrevida quando o SL-FW-VD era superior a -15% (23).

No cenário de IC agudamente descompensada, um grupo japonês avaliou o SLG-VE e SL FW-VD, além de outras variáveis ecocardiográficas tradicionais, na predição de óbito e nova hospitalização por IC (125). Em análise multivariável, o SL FW-VD foi o único preditor ecocardiográfico do desfecho primário, e apresentou valor prognóstico adicional à idade, classe funcional III ou IV, função renal e BNP, com um ponto de corte de -13,1%. O SLG-VE não foi preditor independente de eventos adversos. O SLG-VD apresentou correlação mais forte com o SLG-VE, provavelmente por compartilhar na sua análise o septo interventricular, e por esse motivo, também não foi preditor independente do desfecho primário (125).



Sljivic e cols avaliaram a correlação do strain do VD com o  $VO_2$ pico e VE/VCO<sub>2</sub> slope em pacientes com ICFER, e demonstraram que a diminuição dos valores absolutos do *strain* do VD e da FE do VD avaliada pelo ecocardiograma 3D estão correlacionados com pior capacidade funcional e valores mais elevados do VE/VCO<sub>2</sub> slope. O *strain* do VD foi o parâmetro ecocardiográfico avaliado com maior correlação com os parâmetros do TCPE (AUC = 0,831 para um VE/VCO<sub>2</sub> slope de 36 ou mais, e AUC = 0,709 para um  $VO_2$ pico de 15mL/kg.min<sup>-1</sup> ou menos) (126).

Já na avaliação da cardiotoxicidade de quimioterápicos, onde o SLG-VE apresenta o maior impacto na decisão terapêutica na atualidade, Keramida e cols. demonstraram que o SL FW-VD e O SLG-VD também são preditores do desenvolvimento de disfunção ventricular por trastuzumabe, com uma acurácia de 90% na predição de cardiotoxicidade (127).

Neste cenário, diretrizes atuais da avaliação por métodos de imagem de pacientes com miocardiopatia dilatada sugerem que o *strain* do VD é o método ecocardiográfico de escolha para prever risco de morte ou hospitalização (22).

## JUSTIFICATIVA

A IC é uma síndrome clínica com alta morbimortalidade e com elevados custos no tratamento, em que a identificação de pacientes de pior prognóstico é fundamental para a indicação de tratamentos que possam melhorar sua história natural ou melhorar a qualidade de vida em pacientes em fim de vida. O TCPE apresenta papel definido na avaliação funcional e prognóstica na ICFER, entretanto novos parâmetros ainda não são utilizados de maneira adequada na decisão terapêutica. Da mesma forma, o surgimento de novos parâmetros ecocardiográficos com maior valor prognóstico ainda não foi contemplado nos algoritmos de decisão terapêutica, e raros estudos contemporâneos avaliam simultaneamente o valor prognóstico destes dois exames.

Desta forma, este experimento visa avaliar o papel prognóstico combinado do TCPE e da avaliação ecocardiográfica da deformação do VD e do VE na predição de mortalidade ou necessidade de transplante cardíaco em pacientes com ICFER.

## OBJETIVOS

- Avaliar o papel prognóstico das variáveis obtidas do ecocardiograma em uma coorte com ICFER;
- Avaliar o papel prognóstico do *strain* do ventrículo direito e esquerdo em uma coorte com ICFER;
- Avaliar o papel prognóstico do TCPE em uma coorte com ICFER;
- Avaliar o papel prognóstico combinado das variáveis obtidas do TCPE e do ecocardiograma.

## HIPÓTESE

- O *strain* da parede livre do ventrículo direito é a principal variável determinante do prognóstico em uma coorte de pacientes com ICFER.

**REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA**

1. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association. *Circ Hear Fail*. 2013;6(3):606–19.
2. de Albuquerque DC, Neto JD de S, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I registro Brasileiro de insuficiência Cardíaca – Aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433–42.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1).
4. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin*. 2016;12(3):323–33.
5. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, et al. Decision making in advanced heart failure: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2012;125(15):1928–52.
6. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436–539.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
8. Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, Morris DA, Burkhardt F, Baudisch A, et al. Right ventricular strain in heart failure: Clinical perspective. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(10):562–71.
9. Kalogeropoulos AP, Vega JD, Smith AL, Georgiopoulou V V. Pulmonary hypertension and right ventricular function in advanced heart failure. Vol. 17, *Congestive Heart Failure*. 2011. p. 189–98.
10. Pueschner A, Chattranukulchai P, Heitner JF, Shah DJ, Hayes B, Rehwald W, et al. The Prevalence, Correlates, and Impact on Cardiac Mortality of Right Ventricular Dysfunction in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):1225–36.
11. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, de Araújo CGS, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary exercise test: Background, applicability and interpretation. *Arq*

- Bras Cardiol. 2016;107(5):467–81.
12. Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med.* 2015;56:31S-38S.
  13. Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving  $\beta$ -blockers. *J Hear Lung Transplant.* 2004;23(12):1414–22.
  14. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113(11):1424–33.
  15. Agostoni P, Paolillo S, Mapelli M, Gentile P, Salvioni E, Veglia F, et al. Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):700–10.
  16. Carluccio E, Dini FL, Biagioli P, Lauciello R, Simioniuc A, Zuchi C, et al. The “Echo Heart Failure Score”: An echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(8):868–76.
  17. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Corrigendum to: Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: *Cardiopul.* *Eur J Heart Fail.* 2018;20(10):1501.
  18. Leite JJ, Mansur AJ, De Freitas HFG, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2175–81.
  19. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito F de S, Moura LAZ, et al. 3<sup>a</sup> Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):230–89.
  20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–71.
  21. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: A systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain

- and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673–80.
22. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: An expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1075–93.
  23. Cameli M, Righini FM, Lisi M, Bennati E, Navarri R, Lunghetti S, et al. Comparison of right versus left ventricular strain analysis as a predictor of outcome in patients with systolic heart failure referred for heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2013;112(11):1778–84.
  24. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, Macdonald MR, Solomon SD, Granger CB, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: The CHARM programme (candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1845–54.
  25. Levy D, Kenchaiah S, Glarson M, Benjamin EJ, J.kupka M, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397–402.
  26. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482–7.
  27. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646–59.
  28. Chin MH, Goldman L. Factors Contributing to the Hospitalization of Patients with Congestive Heart Failure. 1996;(February 1993):643–8.
  29. Flint KM, Matlock DD, Lindenfeld JA, Allen LA. Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. *Circ Hear Fail*. 2012;5(2):286–93.
  30. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards AM, Whalley GA, Earle N, et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: An individual patient data meta-analysis†. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(10):1139–46.
  31. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 840–878 p.

32. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98.
33. Grodin JL, Neale S, Wu Y, Hazen SL, Tang WHW. Prognostic comparison of different sensitivity cardiac troponin assays in stable heart failure. *Am J Med*. 2015;128(3):276–82.
34. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: A systematic review and analysis. *JACC Hear Fail*. 2014;2(5):440–6.
35. Januzzi JL, Ahmad T, Mulder H, Coles A, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1205–17.
36. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarrone P, Passino C, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2193–203.
37. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: A risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404–13.
38. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
39. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De Marco T. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: Analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J*. 2009;157(6):1026–34.
40. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1802–6.
41. Juilliere Y, Barbier G, Feldmann L, Grentzinger A, Danchin N, Cherrier F. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1997;18(2):276–80.
42. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717–31.

43. Lundorff IJ, Sengeløv M, Godsk Jørgensen P, Pedersen S, Modin D, Eske Bruun N, et al. Echocardiographic Predictors of Mortality in Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):e008031.
44. Berkowitz R, Alhaj E, Manchikalapudi RB, Satya K, Dadfarmay S, Zakir R. Determinants of Right Ventricular Failure in Patients Admitted With Acute Left Heart Failure. *Congest Hear Fail*. 2010;16(6):243–8.
45. Cameli M, Pastore MC, Henein MY, Mondillo S. The left atrium and the right ventricle: two supporting chambers to the failing left ventricle. *Heart Fail Rev*. 2019;24(5):661–9.
46. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010;121(2):252–8.
47. Sullivan MJ, Cobb FR. Central Hemodynamic Response to Exercise In Patients with Chronic Heart Failure. *Chest*. 1992;101(5):340S–346S.
48. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008;156(6):1177–83.
49. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261–74.
50. 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.
51. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmonds LH, 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.
52. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, De Las Fuentes L, Meyer T, et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving  $\beta$ -adrenergic blockers. *J Hear Lung Transplant*. 2003;22(10):1141–8.
53. Hawkins SA, Wiswell RA. Rate and Mechanism of Maximal Oxygen Consumption Decline with Aging: Implications for Exercise Training. *Sport Med*. 2003;33(12):877–88.
54. Corrà U, Agostoni P, Giordano A, Cattadori G, Battaia E, La Gioia R, et al. Sex Profile and Risk Assessment With Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart

- Failure: Propensity Score Matching for Sex Selection Bias. *Can J Cardiol.* 2016;32(6):754–9.
55. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:Suppl S49-S55.
  56. 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.
  57. Aaronson KD, Mancini DM. Is percentage of predicted maximal exercise oxygen consumption a better predictor of survival than peak exercise oxygen consumption for patients with severe heart failure? *J Hear Lung Transplant.* 1995;14(5):981–9.
  58. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, et al. Determining the preferred percent-predicted equation for peak oxygen consumption in patients with heart failure. *Circ Hear Fail.* 2009;2(2):113–20.
  59. 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.
  60. Buller NP, Poole-Wilson PA. Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Heart.* 1990;63(5):281–3.
  61. Clark AL. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure. *Circulation.* 2001;103(18).
  62. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation.* 2002;106(24):3079–84.
  63. Ribeiro JP, Stein R, Chiappa GRS. Beyond peak oxygen uptake: New prognostic markers from gas exchange exercise tests in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006;26(2):63–71.
  64. Ferreira AM, Tabet JY, Frankenstein L, Metra M, Mendes M, Zugck C, et al. Ventilatory efficiency and the selection of patients for heart transplantation. *Circ Hear Fail.* 2010;3(3):378–86.
  65. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJS, 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.



66. Georgiadou P, Babu-Narayan S V., Francis DP, Kremastinos DT, Gatzoulis MA. Periodic breathing as a feature of right heart failure in congenital heart disease. *Heart*. 2004;90(9):1075–6.
67. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351–7.
68. 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.e7-851.e13.
69. Oliveira RB, Myers J, Araújo CGS, Arena R, Mandic S, Bensimhon D, et al. Does Peak Oxygen Pulse Complement Peak Oxygen Uptake in Risk Stratifying Patients With Heart Failure? *Am J Cardiol*. 2009;104(4):554–8.
70. Tanabe Y, Hosaka Y, Ito M, Ito E, Suzuki K. Significance of end-tidal PCO<sub>2</sub> response to exercise and its relation to functional capacity in patients with chronic heart failure. *Chest*. 2001;119(3):811–7.
71. Jin X, Povoas H, Pernat A, Xie J, Weil MH, Tang W, et al. End-tidal carbon dioxide as a noninvasive indicator of cardiac index during circulatory shock. *Crit Care Med*. 2000;28(7):2415–9.
72. Arena R, Peberdy MA, Myers J, Guazzi M, Tevald M. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2006;109(3):351–8.
73. Arena R, Guazzi M, Myers J. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol*. 2007;117(1):103–8.
74. De Groote P, Millaire A, Decoulx E, Nugue O, Guimier P, Ducloux G. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy: New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):168–75.
75. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, Dinh H, Franciosa JA. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol*. 1984;54(6):596–9.
76. Hacker M, Störk S, Stratakis D, Angermann CE, Huber R, Hahn K, et al. Relationship between right ventricular ejection fraction and maximum exercise oxygen consumption: A methodological study in chronic heart failure patients. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(6):644–9.
77. La Gerche A, Burns AT, Taylor AJ, MacIsaac AI, Heidbüchel H, Prior DL.

- Maximal oxygen consumption is best predicted by measures of cardiac size rather than function in healthy adults. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(6):2139–47.
78. Lazic JS, Tadic M, Antic M, Radovanovic D, Nestic D, Rakocevic R, et al. The relationship between right heart and aerobic capacity in large cohort of young elite athletes. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;0(0):0.
  79. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nugue O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(4):948–54.
  80. 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.
  81. Rohde LE, Palombini D V., Polanczyk CA, Goldraich LA, Clausell N. A Hemodynamically Oriented Echocardiography-Based Strategy in the Treatment of Congestive Heart Failure. *J Card Fail.* 2007;13(8):618–25.
  82. Omar AMS, Bansal M, Sengupta PP. Advances in Echocardiographic Imaging in Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circ Res.* 2016;119(2):357–74.
  83. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2022–7.
  84. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Poyatos S, Vidal B, Sitges M. Differential Clinical Implications of Current Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(11):1203–8.
  85. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Vol. 29, *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016. p. 277–314.
  86. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569–82.
  87. Agha SA, Kalogeropoulos AP, Shih J, Georgiopoulou V V., Giamouzis G,

- Anarado P, et al. Echocardiography and Risk Prediction in Advanced Heart Failure: Incremental Value Over Clinical Markers. *J Card Fail.* 2009;15(7):586–92.
88. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Vol. 148, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2014.
  89. Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307–18.
  90. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297–306.
  91. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: Significance of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1237–44.
  92. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and . *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685–713.
  93. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117(11):1436–48.
  94. Damy T, Viallet C, Lairez O, Deswarte G, Paulino A, Maison P, et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):818–24.
  95. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;85(7):837–42.

96. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Ciccoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97(20):1675–80.
97. Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, Simioniuc A, Girardi B, Scelsi L, et al. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(4):408–14.
98. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):605–19.
99. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043–56.
100. Santos ABS, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, et al. Prognostic relevance of left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2016;9(4):1–11.
101. Chan J, Shiino K, Obonyo NG, Hanna J, Chamberlain R, Small A, et al. Left Ventricular Global Strain Analysis by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: The Learning Curve. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(11):1081–90.
102. Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial Strain in the Assessment of Patients with Heart Failure: A Review. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):287–94.
103. Singh A, Voss W Bin, Lentz RW, Thomas JD, Akhter N. The Diagnostic and Prognostic Value of Echocardiographic Strain. *JAMA Cardiol*. 2019;4(6):580–8.
104. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: Comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356–64.
105. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1351–9.
106. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):1947–57.
107. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left

- ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):307–13.
108. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911–39.
  109. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):493–8.
  110. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJMR, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, et al. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(1):69–76.
  111. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, Van Bommel RJ, Van Rijnsoever EPM, et al. Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: A two-dimensional speckle tracking analysis. *Eur Heart J.* 2011;32(12):1542–50.
  112. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(2):217–24.
  113. Maia RJC, Brandão SCS, Leite J, Parente GB, Pinheiro F, Araújo BTS, et al. Global longitudinal strain predicts poor functional capacity in patients with systolic heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(2):188–94.
  114. Ferrari F, Menegazzo WR. Global longitudinal strain or measurement of ejection fraction: Which method is better in stratifying patients with heart failure? *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(2):195–6.
  115. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart.* 2006;92(SUPPL. 1):2–14.
  116. Lee JH, Park JH. Strain analysis of the right ventricle using two-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Imaging.* 2018;26(3):111–24.
  117. Carlsson M, Ugander M, Heiberg E, Arheden H. The quantitative relationship between longitudinal and radial function in left, right, and total heart pumping in humans. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2007;293(1):636–44.
  118. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et

- al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: A consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591–600.
119. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Hu B, Kusunose K, Troughton RW, et al. Right ventricular global longitudinal strain provides prognostic value incremental to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(7):726–32.
120. Iacoviello M, Citarelli G, Antoncicchi V, Romito R, Monitillo F, Leone M, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain Measures Independently Predict Chronic Heart Failure Mortality. *Echocardiography*. 2016;33(7):992–1000.
121. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Zuchi C, Coiro S, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in heart failure with reduced ejection fraction: Superiority of longitudinal strain over tricuspid annular plane systolic excursion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):1–9.
122. Vizzardi E, D'Aloia A, Caretta G, Bordonali T, Bonadei I, Rovetta R, et al. Long-term prognostic value of longitudinal strain of right ventricle in patients with moderate heart failure. *Hell J Cardiol*. 2014;55(2):150–5.
123. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Tsioulpas C, Bernazzali S, MacCherini M, et al. Right ventricular longitudinal strain correlates well with right ventricular stroke work index in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *J Card Fail*. 2012;18(3):208–15.
124. Park JH, Negishi K, Kwon DH, Popovic ZB, Grimm RA, Marwick TH. Validation of global longitudinal strain and strain rate as reliable markers of right ventricular dysfunction: Comparison with cardiac magnetic resonance and outcome. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014;22(3):113–20.
125. Hamada-Harimura Y, Seo Y, Ishizu T, Nishi I, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, et al. Incremental Prognostic Value of Right Ventricular Strain in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):e007249.
126. Slijivic A, Kleut MP, Bukumiric Z, Celic V. Association between right ventricle two- and three-dimensional echocardiography and exercise capacity in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *PLoS One*. 2018;13(6):1–14.
127. Keramida K, Farmakis D, Bingcang J, Sulemane S, Sutherland S, Bingcang RA,

et al. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):529–35.

**ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**

Original research to be submitted to European Journal of Heart Failure

**Title:** Prognosis value of right ventricle strain and peak oxygen consumption in heart failure with reduced ejection fraction.

**Authors:**

Willian Roberto Menegazzo<sup>1</sup> MD, MSc; Angela Barreto Santiago Santos<sup>1,2</sup> MD, PhD; Murilo Foppa<sup>1,2</sup> MD, PhD; Fernando Luis Scolari<sup>1,2</sup> MD; Ricardo Stein<sup>1,3,4</sup> MD, PhD; Anderson Donelli da Silveira<sup>1,2,4</sup> MD, PhD.

**Institutions:**

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Cardiology and Cardiovascular Science from Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>2</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>3</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>4</sup> Research Group in Exercise Cardiology (Cardio-Ex)

**Corresponding author:**

Willian Roberto Menegazzo

+55 51 999555750

[wmenegazzo@gmail.com](mailto:wmenegazzo@gmail.com)

**Total words count: 2691**



**Abstract:**

*Aims:* To evaluate the combined prediction value of cardiopulmonary exercise testing (CPET), left ventricle (LV) and right ventricle (RV) deformation echocardiography in mortality and heart transplantation (HTx) in a series of outpatients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

*Methods and results:* Retrospective cohort study with 66 HFrEF patients (median age 57 years and 51% of female) submitted to CPET and echocardiography in an interval up to 90 days for assessing prognosis. The primary outcome was a composite of death and need for HTx. At median follow up of 27 (20-39) months, 19 patients (29%) experienced the primary composite end point. At univariate analysis, most echocardiographic and CPET parameters were associated with the primary outcome, including the percent of predicted oxygen uptake ( $ppVO_2$ ), VE/VCO<sub>2</sub> slope, LV ejection fraction and LV and RV strain. After multivariate analysis, only  $ppVO_2$  (HR 0.97, 95% CI 0.95-0.99) and right ventricle free wall longitudinal strain (RV FW-LS) (HR 1.15, 95% CI 1.04-1.37) remained significantly associated with the primary outcome. Kaplan-Meier survival curves of death and HTx, on the basis of best cutoff values, showed lower survival rates for patients with impairment of both  $ppVO_2$  and RV FW-LS, compared with one or none of them impaired ( $p < 0.001$ ).

*Conclusion:* RV dysfunction and low cardiorespiratory fitness were independent markers of death and need for HTx. Impairment of both  $ppVO_2$  and RV FW-LS had a strong additive impact in prognosis assessment in this HFrEF cohort.

**Word count:** 237

**Keywords:** heart failure; cardiopulmonary exercise testing; echocardiography; right ventricle; longitudinal strain.

**Introduction:**

Congestive heart failure (HF) is a major health problem, with an increasing prevalence as current optimal therapy is improving survival (1). Despite this fact, costs of treatment are raising and HF's negative impact in quality of life and its burden of hospitalization and mortality are still high (2). There is a myriad of markers of poor prognosis in HF with reduced ejection fraction (HFrEF), and recognizing them is important for therapeutic decision or even end-of-life care (3). Cardiopulmonary exercise testing (CPET) and echocardiography brings valuable insights in anatomic, hemodynamic and functional aspects of the disease, as well as significant prognostic information in the short and long-term (4). Notably, the development of right ventricle (RV) failure have a negative impact in this syndrome natural history, being associated with more hospitalizations and deaths (5).

CPET has a well-defined value on prognostication and evaluation for heart transplantation (HTx) in HFrEF (6). Ventilatory efficiency, assessed by the slope of minute ventilation (VE) versus carbon dioxide production ( $VCO_2$ ) and peak oxygen consumption (peak  $VO_2$ ) are powerful prognostic markers and are among the most studied variables in the HF scenario. The use of percentage of predicted peak  $VO_2$  (pp $VO_2$ ) is also recommended, mostly in evaluating women and younger patients, when using peak  $VO_2$  in isolation leads to over or underestimation of disease's severity (7).

Echocardiography is the most useful and available imaging tool in HF evaluation. Deformation evaluation by two-dimensional (2D) speckle tracking echocardiography (STE) with longitudinal strain is showing strong prognosis impact in evaluation of HFrEF, outperforming the traditional parameters like left ventricle ejection fraction (LVEF) (8), RV fractional area change (FAC) and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) (9). RV measures and performance are often overlooked in clinical evaluation (10), however new evidence point out an important aspect in the evaluation and the prognostic assessment of HFrEF individuals (5,11). Also, the relationship between RV function and functional capacity in HFrEF had already been demonstrated (12), being both predictors of survival when analyzed together (13).

The aim of this study was to evaluate the combined prediction value of CPET, left ventricle (LV) and RV deformation echocardiography in mortality and heart transplantation in a series of outpatients with HFrEF.

## **Methods:**

### *Study population*

We retrospectively reviewed the clinical, CPET and echocardiographic data of 97 HFrEF clinically stable outpatients from a tertiary hospital. All patients underwent a CPET and an echocardiography between 2013 and 2017.

The inclusion criteria were: age  $\geq 18$  years-old, clinical diagnosis of HF (14), clinical stability without hospital admissions in the past 3 months, optimal medical treatment and interval between echocardiography and CPET up to 90 days. The exclusion criteria were: EF  $> 50\%$ , any hospitalization or change in HF treatment between CPET and echocardiography, suboptimal RV-focused 4-chamber echocardiographic images; non-sinus rhythm in the day of echocardiography, severe valvular disease and cognitive or musculoskeletal contraindications to perform a CPET. Thirty-one (32%) patients were excluded, being three (9%) excluded due to atrial fibrillation (AF) in echocardiography, 4 (12%) due to change in HF treatment or need of hospitalization between CPET and echocardiography and 25 (78%) due to suboptimal or non-available echocardiographic images for measuring RV strain. Our final sample was 66 patients.

### *Outcomes*

The primary outcome is a composite of death or need for heart transplantation. Secondary outcomes were death, heart transplantation and HF hospitalization.

All patients were followed up from the clinical visit contemporary to the echocardiography/CPET assessment until October 2019 and by telephone, if the last clinical visit was before March 2019.

The study complies with *Declaration with Helsinki* and was approved by local Committee of Research Ethics.

### *Cardiopulmonary exercise testing*

CPET was performed on a treadmill (General Electric T-2100, GE Healthcare, USA) with breath-by-breath gas analysis (Metalyzer 3B, Cortex, Leipzig, Germany) by a single investigator (ADS). Symptom-limited maximal exercise testing with an individualized ramp protocol was used to yield fatigue-limited exercise duration of 8 to 12 min. Heart rate and 12-lead electrocardiogram were continuously recorded, and cuff blood pressure was measured every 2 minutes. Gas exchange values were obtained throughout the baseline rest, exercise, and early recovery period and were averaged from

20-second (s) intervals. Peak  $\text{VO}_2$  was determined by the higher measure of 20-s averaging of breath-by-breath values. Other prognostic variables were also measured, such as minute ventilation–carbon  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope (evaluated from the beginning to the end of exercise), oxygen uptake efficiency slope (OUES) and resting end-tidal carbon dioxide tension ( $\text{PetCO}_2$ ).  $T_{1/2}$  was defined by the time (seconds) of peak  $\text{VO}_2$  reduction to 50% of its value during recovery. Maximal effort was considered when respiratory exchange ratio (RER) was equal to or above 1.05. Predicted values for peak  $\text{VO}_2$  were calculated using Wasserman and Hansen's algorithm (15).

### *Echocardiography*

All patients underwent a comprehensive two-dimensional echocardiographic study in commercially available ultrasound machines. Standard echocardiographic and Doppler parameters were analyzed using an offline workstation (TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) by a single investigator (WRM). The measurements were obtained according to the American Society of Echocardiography (ASE) and the European Association of Cardiovascular imaging (EACVI) (16,17), and included LV diastolic and systolic diameters, LV wall thickness, RV apical-4-chamber basal diameter; LV diastolic volume index (LVDVi), LV systolic volume index (LVSVi), left atrial volume index (LAVi) and maximal tricuspid regurgitation (TR) velocity. Peak TR velocity was measurable in 39 patients (60%) and E/e' ratio in 44 patients (67%). All the other echocardiographic variables were measured for each patient.

Analysis of myocardial deformation (global longitudinal strain) was performed by a single investigator (WRM), using specific B-mode speckle-tracking software for the left ventricle (LV) and RV (2D CPA TTA2.20.01, TomTec) that circumvents angle dependency and identify cardiac motion by tracking multiple reference points over time (*Figure 1*). At end-systole, three landmarks were established at the endocardial edge (two basal and one apical), with automatic detection of speckles along the endocardial edge of the specified cavity (LV or RV). Manual adjustments were made when necessary. In the LV, peak GLS for each 2D apical view (two-, three-, and four-chamber) was automatically obtained from the mean of the 6 traced segments, while the mean peak GLS was obtained by averaging the peak GLS of apical available views. In the RV, peak GLS was obtained combined free wall (FW) and septum (*Figure 1*). All patients were in sinus rhythm, and a single cardiac cycle was analyzed. Images in which poor quality precluded speckle analysis in two or more consecutive segments, images covering less than one

complete cardiac cycle, or excessively tangential views were excluded. LV and RV end-systolic and end-diastolic volumes were used to derive other measures of myocardial function, such as LV ejection fraction (by the modified Simpson method) and RV fractional area change (RV FAC).

Intraobserver variability for LV GLS and RV GLS was assessed in a sample of 20 selected echocardiograms. Coefficient of variation was 5.5% and 6.0% for LV GLS and RV GLS, respectively. Intraclass correlation coefficients were 0.99 for LV GLS (CI 95% 0.98-1.00) and 0.97 for RV GLS (CI 95% 0.95-1.00).

### *Statistical analysis*

Continuous data were presented as mean  $\pm$  SD or median (IQR) and qualitative variables as absolute and relative frequencies. Normality distribution was evaluated by Shapiro-Wilk test. Comparisons of means were analyzed by Student's t-test and medians by Mann-Whitney U-test. Proportions were compared using chi-square or Fisher's exact tests as appropriate.

The relationship between the primary outcome and baseline clinical, CPET and echocardiographic characteristics was assessed by Cox proportional-hazard regression uni and multivariate models. Multivariate model included variables that showed statistical significance in univariate model and with known prognosis impact: left ventricle ejection fraction (LVEF), LV GLS, RV FW-LS, RV FAC, ppVO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope. Receiver operating characteristic (ROC) curves and Youden index were performed to determine optimal cut-points for the best prognostic variables. Then, Kaplan-Meier survival curves were generated for these variables alone and in combination. Two-sided P-values 0.05 were considered significant for all analyses. All statistical analyses were performed with SPSS version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Kaplan-Meier survival curves were performed with STATA 12.0 (Stata Corp, College Station, Texas).

## Results:

We included 66 HF<sub>r</sub>EF outpatients in final analysis. Median follow up was 27 (20-39) months. Baseline clinical characteristics are shown in *Table 1*. Median age was 57 (49-62) years, 51% of female gender, 26% of ischemic etiology and 36% were diagnosed as idiopathic dilated cardiomyopathy.

CPET variables are shown in *Table 2* and echocardiographic measures are shown in *Table 3*. Median ppVO<sub>2</sub> was 64% (49-85) and VE/VCO<sub>2</sub> slope was 37.6 (32.3–43.4). Mean LVEF was 27 ± 10%, mean LV-GLS -9.9 ± 3.7%, RV FW-LS -17±5.2% and RV GLS -13.6±4.2%. Patients with the primary outcome had similar clinical and demographic characteristics, except for higher prevalence of chronic kidney disease (CKD), greater number of patients who do not use beta-blockers and higher number of patients in class IV of the New York Heart Association (NYHA). Among the CPET and echocardiographic measures, patients who died or needed heart transplantation had lower ppVO<sub>2</sub>, higher VE/VCO<sub>2</sub> slope, higher RV and LV volumes and dimensions, lower LVEF and RV FAC and lower absolute values for RV and LV longitudinal strain.

All patients were followed until first event or the end of follow up for a median of 27 (20-39) months. Twelve patients (18%) died and 7 (10%) patients underwent heart transplantation, with a total of 19 patients (29%) presenting the primary outcome. Sixteen patients (24%) were hospitalized due to decompensated HF.

### *Survival analysis*

Univariate and multivariate predictors are shown in *Table 4*. Most echocardiographic and CPET parameters were predictors of the primary outcome at univariate analysis, including traditional parameters of LV and RV function, LV and RV strain, ppVO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope.

The only echocardiographic parameter that remained significantly associated with the primary outcome on multivariate Cox regression was RV FW-LS (HR 1.15, 95% CI 1.04-1.37). Neither LV GLS nor traditional echocardiographic parameters on evaluation of LV and RV function (respectively, LVEF and FAC) remained significantly associated with the endpoints considered. Considering CPET variables, only ppVO<sub>2</sub> remained significantly associated with the primary outcome after multivariate analysis (HR 0.97, 95% CI 0.95-0.99).

When analyzed the secondary outcome, at univariate Cox regression, either RV FW-LS (HR 1.16, CI 95% 1.07-1.26) and ppVO<sub>2</sub> (HR 0.96, CI 95% 0.94-0.98) were

predictors of a composite of death, need for heart transplantation and hospitalization for HF.

*Survival according to combined assessment of RV FW-LS and predicted VO<sub>2</sub>*

After analysis of ROC curve, the optimal cutoff point in prediction of the primary outcome for ppVO<sub>2</sub> was 67% (area under the curve (AUC) 0.64) and for RV FW-LS was -16% (AUC 0.74). Using these threshold values, a lower ppVO<sub>2</sub> conferred a HR of 4.65 (CI 95% 1.5-14.2) and a higher RV FW-LS a HR of 6.19 (CI 95% 2.0 – 18.6) for the primary outcome.

Kaplan-Meier survival curves of death and heart transplantation (*Figure 2*), on the basis of best cutoff values for ppVO<sub>2</sub> and RV FW-LS, showed worse survival free of events when both were impaired, compared to one or none of them (70% vs 14% of events, log rank  $p < 0.001$ ), indicating additional prognostic value of each variable for the primary outcome. When both variables were impaired, we found a sensitivity of 64%, specificity of 90%, positive predictive value of 71%, negative predictive value of 86% and total accuracy of 82% for death or need for heart transplantation.

**Discussion:**

There is scarce evidence assessing simultaneously the prognosis impact of CPET and echocardiographic analysis including longitudinal strain of both ventricles in HFrEF. The main finding of our study is that ppVO<sub>2</sub> and RV FW-LS are independently associated with mortality and heart transplantation in these patients. When used the combined assessment of RV FW-LS and ppVO<sub>2</sub>, both showed a synergistic impact on HFrEF, conferring an ominous prognosis when they are impaired. These findings could help identifying patients with a poor prognosis and decision making in therapy or even end-of-life care.

With increasing age, there is a physiologic reduction in peak VO<sub>2</sub> up to 10% in each decade of life (18). Furthermore, women have lower peak VO<sub>2</sub> than men, not necessarily meaning worse prognosis (19). Compared to a contemporary HF trial (20) and previous cohorts with CPET (19,21), our study population is slightly younger, with more women, have a higher prevalence of non-ischemic cardiomyopathy, lower LVEF and slightly higher respiratory coefficient (RER). These characteristics could explain the higher cutoff value for ppVO<sub>2</sub> than previous studies (22), and the fact that ppVO<sub>2</sub> was the strongest CPET predictor of the primary outcome. Other variables known as strong predictors of outcomes in HFrEF and used in decision-making for heart transplantation, such as peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope (7), were not associated with worse prognosis after multivariate analysis in our population, being overcome by ppVO<sub>2</sub>. These findings corroborate its use in prognosis assessment of HF, especially in women and younger patients and possibly in non-ischemic cardiomyopathy.

When HFrEF patients evolve to RV failure, its prognosis appear to be severely compromised (5,23). As RV remodeling starts with longitudinal contraction impairment, specially of the free wall, RV strain has emerged as the strongest predictor of outcomes in echocardiographic imaging in HF (11,24). Motoki et al. showed that RV GLS was associated with NYHA class, natriuretic peptides levels, worse LVEF and was predictor of HF events after adjustment for clinical and echocardiographic data (25). In a HF population with preserved TAPSE, RV FW-LS added information in correctly identifying patients with cardiovascular events (26). Cameli et al. studied RV GLS, RV FW-LS and LV GLS in a population with HF referred to heart transplantation, and showed that the strongest predictor of events was RV FW-LS, outperforming LVEF, RV FAC and LV GLS (27). When compared with the gold standard evaluation of RV function by cardiac magnetic resonance, a strong correlation between RV GLS and RV dysfunction was



shown (28). Our data confirm the previous findings of the superiority of RV FW-LS strain to other echocardiographic parameters, including LV GLS, with similar cutoff values in identifying HF events (27). This could be explained by the ability of RV FW-LS to detect subtle and real RV dysfunction, reaffirming the impact of impaired RV in natural history of progressive HF. RV FW-LS is probably an intrinsic marker of RV function, whereas RV GLS have a stronger correlation with LV function as interventricular septum is also analyzed.

Moreover, the association between functional capacity and the RV has already been demonstrated. In HFrEF cohorts with simultaneous evaluation of RV function and CPET, preserved RV function and ppVO<sub>2</sub> were predictors of survival, outperforming parameters like LVEF and absolute peak VO<sub>2</sub> (13,29); also, RVEF < 35% was the strongest predictor of death (29). Sljivic et al were one of the first groups that evaluated simultaneously RV strain and CPET (12). They showed that RV GLS has the highest correlation with worse peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope, outperforming 3D echocardiographic evaluation of the RV, but this study was not designed for prognosis assessment (12). Therefore, our data confirmed the additive impact of RV function and cardiorespiratory fitness in prognosis. Both ppVO<sub>2</sub> and RV FW-LS were independently associated with death and need for heart transplantation, but when they were both impaired in baseline, close to 60% of patients had the primary outcome in first two years of follow-up.

Some limitations of our study should be acknowledged. It was a retrospective analysis, from a single center, that included a relatively small number of patients, with an interval between echocardiography and CPET up to 90 days. Although patients were stable and there was no change in HF pharmacologic therapy between the tests, it could have been some degree of change in hemodynamic status in this interval. Also, traditional parameters of RV function like TAPSE and Doppler Tissue Imaging derived tricuspid lateral annular systolic velocity wave (S') were not available, and there were missing data on LV diastolic function parameters.

In summary, RV dysfunction, demonstrated by lower absolute values of RV FW-LS and worse functional capacity, are markers of death and need for heart transplantation in a HFrEF cohort. Impairment of both ppVO<sub>2</sub> and RV FW-LS have a strong additive impact in prognosis. Future studies with prospective analysis and larger cohorts will be necessary to understand the clinical relevance of our findings.

**Acknowledgments:**

None.

**Funding:**

Funding of Incentive to Research (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. The sponsor had no participation in the design and conduct of the study, preparation and approval of the manuscript.

**Conflict of interest:**

None declared.

**References:**

1. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association. *Circ Hear Fail.* 2013;6(3):606–19.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1).
3. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, et al. Decision making in advanced heart failure: A scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2012;125(15):1928–52.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200m.
5. Pueschner A, Chattranukulchai P, Heitner JF, Shah DJ, Hayes B, Rehwald W, et al. The Prevalence, Correlates, and Impact on Cardiac Mortality of Right Ventricular Dysfunction in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10):1225–36.
6. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Corrigendum to: Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: *Cardiopul. Eur J Heart Fail.* 2018;20(10):1501.
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 Hear Lung Transplant.* 2016;35(1):1–23.
8. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: A systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100(21):1673–80.
9. Iacoviello M, Citarelli G, Antoncicchi V, Romito R, Monitillo F, Leone M, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain Measures Independently Predict Chronic Heart Failure Mortality. *Echocardiography.* 2016;33(7):992–1000.
10. Rigolin VH, Robiolio PA, Wilson JS, Harrison JK, Bashore TM. The forgotten chamber: The importance of the right ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1995;35(1):18–28.

11. Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, Morris DA, Burkhardt F, Baudisch A, et al. Right ventricular strain in heart failure: Clinical perspective. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(10):562–71.
12. Sljivic A, Kleut MP, Bukumiric Z, Celic V. Association between right ventricle two- and three-dimensional echocardiography and exercise capacity in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *PLoS One.* 2018;13(6):1–14.
13. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(4):948–54.
14. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 SUPPL. 1):A6–13.
15. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:Suppl S49-S55.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–71.
17. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1–64.
18. Hawkins SA, Wiswell RA. Rate and Mechanism of Maximal Oxygen Consumption Decline with Aging: Implications for Exercise Training. *Sport Med.* 2003;33(12):877–88.
19. Corrà U, Agostoni P, Giordano A, Cattadori G, Battaia E, La Gioia R, et al. Sex Profile and Risk Assessment With Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure: Propensity Score Matching for Sex Selection Bias. *Can J Cardiol.* 2016;32(6):754–9.
20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008.
21. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, et al. Determining the preferred percent-predicted equation for peak oxygen consumption in patients

- with heart failure. *Circ Hear Fail.* 2009;2(2):113–20.
22. 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.
  23. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation.* 2010;121(2):252–8.
  24. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: An expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(10):1075–93.
  25. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Hu B, Kusunose K, Troughton RW, et al. Right ventricular global longitudinal strain provides prognostic value incremental to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(7):726–32.
  26. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Zuchi C, Coiro S, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in heart failure with reduced ejection fraction: Superiority of longitudinal strain over tricuspid annular plane systolic excursion. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):1–9.
  27. Cameli M, Righini FM, Lisi M, Bennati E, Navarri R, Lunghetti S, et al. Comparison of right versus left ventricular strain analysis as a predictor of outcome in patients with systolic heart failure referred for heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2013;112(11):1778–84.
  28. Park JH, Negishi K, Kwon DH, Popovic ZB, Grimm RA, Marwick TH. Validation of global longitudinal strain and strain rate as reliable markers of right ventricular dysfunction: Comparison with cardiac magnetic resonance and outcome. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2014;22(3):113–20.
  29. 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.

**Figure legends:**

**Figure 1:** Two-dimensional speckle tracking imaging for right ventricular analysis showing an example of impaired RV longitudinal strain (A) and other with normal range of RV longitudinal strain in HFrEF patients (B). Curves represent longitudinal strain curves, which were used to measure right ventricular contractile function.

**Figure 2.** Kaplan–Meier survival curves of patients dichotomized on the basis of the best cutoff values obtained by ROC curves for A. RV FW-LS, B. ppVO<sub>2</sub> and C. 1. none OR one of RV FW-LS or ppVO<sub>2</sub> impaired, 2. both impaired. RV FW-LS = right ventricular free wall longitudinal strain, ppVO<sub>2</sub> = percent of predicted peak VO<sub>2</sub>.

**Tables:**

Table 1: Baseline characteristics of the population

	Event (n=19)	No event (n=47)	P
Age years**	57 (47-60)	57 (51-64)	0.64
Female gender n (%)	10 (53)	24 (51)	0.91
Ischemic etiology n (%)	7 (37)	10 (21)	0.22
Idiopathic dilated cardiomyopathy	8 (42)	16 (34)	0.58
NYHA Class n (%)			0.03
I	2 (10)	9 (19)	
II	5 (26)	29 (62)	
III	10 (53)	9 (19)	
IV	2 (11)	0 (0)	
<b>Comorbidities</b>			
Hypertension n (%)	7 (37)	30 (71)	0.06
Diabetes Mellitus n (%)	8 (42)	22 (47)	0.79
AF n (%)	4 (21)	10 (21)	1
CKD n (%)	6 (32)	4 (9)	0.03
COPD n (%)	2 (11)	4 (9)	1
<b>Medication</b>			
ACE inhibitors / ARB / Nephilysin inhibitors n (%)	19 (100)	47 (100)	***
Betablockers n (%)	17 (79)	46 (98)	0.02
Aldosterone antagonists n (%)	12 (63)	34 (72)	0.55
Digoxin n (%)	13 (68)	28 (60)	0.58
Diuretics n (%)	12 (63)	40 (85)	0.09
<b>Cardiac Devices</b>			
ICD n (%)	10 (52)	17 (36)	0.9
CRT n (%)	4 (21)	7 (15)	0.98

NYHA: New York Heart Association; AF: atrial fibrillation; CKD: chronic kidney disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin II receptor blockers; ICD: implantable cardioverter-defibrillator; CRT: cardiac resynchronization therapy

\*(mean± SD); \*\* median (IQR); \*\*\* non-measurable



Table 2: Baseline CPET characteristics

	Event (n=19)	No event (n=47)	P
<b>Peak exercise</b>			
peak VO <sub>2</sub> mL.(kg.min) <sup>-1</sup> *	16.2 ± 4.7	17.7 ± 5	0.26
ppVO <sub>2</sub> % **	59.6 ± 19.8	71.8 ± 23.6	0.05
VE L/min **	55 (41-59)	55 (42-68)	0.376
RER*	1.11 ± 0.13	1.14 ± 0.11	0.28
Systolic BP mmHg *	123 ± 17	135 ± 22	0.06
O <sub>2</sub> pulse – mL/beat *	9.9 ± 2.7	11.6 ± 3.6	0.04
<b>Slopes</b>			
VE/VCO <sub>2</sub> slope**	43 (39-52)	34.6 (31-40)	0.03
OUES**	1.28 (1.05 – 1.3)	1.37 (1.05-1.9)	0.09
<b>Rest</b>			
PetCO <sub>2</sub> mmHg *	31 ± 2.7	32.9 ± 4	0.03
Systolic BP mmHg *	114 ± 14	118 ± 13	0.28
<b>Recovery</b>			
HRR bpm **	12	12	0.3
T ½ VO <sub>2</sub> sec *	126 ± 33	115 ± 42	0.26
<b>Other</b>			
Periodic breathing n (%)	4 (21)	9 (19)	1.0

peak VO<sub>2</sub>: peak oxygen consumption; ppVO<sub>2</sub>: percent of predicted peak oxygen consumption; VE/VCO<sub>2</sub>: ventilatory equivalents for carbon dioxide; RER: respiratory exchange ratio; BP: blood pressure; OUES: oxygen uptake efficiency slope; HRR: heart rate recovery; T ½ VO<sub>2</sub>: time necessary for a 50% drop in VO<sub>2</sub>; VE: pulmonary ventilation; PetCO<sub>2</sub>: End-tidal CO<sub>2</sub> partial pressure.

\*(mean± SD); \*\* (median - IQR).

Table 3: Baseline echocardiographic characteristics\*

	Event (n=19)	No event (n=47)	P
<b>Dimensions and volumes</b>			
LVDD mm	72 ± 8	63 ± 9	<0.001
LVSD mm	64 ± 7	54 ± 11	<0.001
RV basal diameter mm	45 ± 9	37 ± 8	0.002
LVDVi mL/m <sup>2</sup>	144 ± 45	102 ± 39	0.001
LV mass index g/m <sup>2</sup>	141 ± 31	117 ± 37	0.01
LAVi mL/m <sup>2</sup>	57 ± 21	44 ± 14	0.006
RWT	0.21 ± 0.03	0.28 ± 0.07	<0.001
<b>LV function</b>			
LVEF %	21 ± 6	29 ± 10	0.02
LV GLS %	-7.7 ± 2.4	-10.9 ± 3.8	0.001
<b>RV function</b>			
RV FAC %	27 ± 9	35 ± 10	0.004
RV FW-LS %	-13.9 ± 4.7	-18.3 ± 4.9	0.002
RV GLS %	-11.1 ± 3.8	-14.6 ± 4	0.002
<b>Other</b>			
E/e' mean	17 ± 4	13 ± 7	0.07
TR velocity m/s	2.9 ± 0.46	2.8 ± 0.45	0.5

LVDD: left ventricle diastolic diameter; LVSD: left ventricle systolic diameter; RV: right ventricle; LVDVi: left ventricle diastolic volume index; LVSVi: left ventricle systolic volume index; LAVi: left atrial volume index; RAVi: right atrial volume index; RWT: relative wall thickness; LVEF: left ventricle ejection fraction; LV GLS: left ventricle global longitudinal strain; RV FAC: right ventricular fractional area change; RV FW-LS: right ventricle free wall longitudinal strain; RV GLS: right ventricle global longitudinal strain; TR: maximal tricuspid regurgitation velocity.

\*variables are presented as mean± SD;

Table 4: univariate and multivariate predictors of primary outcome

	Univariate			Multivariate		
	HR	CI 95%	P	HR	CI 95%	P
<b>Clinical</b>						
Not on betablockers	5.8	1.9 – 18	0.002			
<b>CPET</b>						
ppVO <sub>2</sub>	0.97	0.94 – 0.99	0.013	0.97	0.95-0.99	0.03
VE/VCO <sub>2</sub> slope	1.075	1.035 – 1.12	<0.001			
O <sub>2</sub> pulse	0.83	0.71 – 0.97	0.023			
OUES	0.998	0.997 – 0.999	0.007			
PetCO <sub>2</sub> at rest	0.86	0.75 – 0.98	0.02			
<b>Echocardiography</b>						
LVEF	0.92	0.86 – 0.97	0.003			
LVDVi	1.01	1.006 – 1.022	0.001			
LV mass index	1.016	1.004 – 1.03	0.01			
RWT	0.81	0.72 – 0.90	<0.001			
LAVi	1.04	1.02 – 1.06	0.001			
E/e' mean	1.09	1.008 – 1.19	0.031			
LV GLS	1.28	1.1 – 1.48	0.001			
RV basal diameter	1.1	1.045 – 1.15	0.001			
RV FAC	0.93	0.9 – 0.98	0.003			
RV FW-LS	1.20	1.00 – 1.32	<0.001	1.15	1.04 – 1.37	0.007
RV GLS	1.28	1.11 – 1.49	0.001			

ppVO<sub>2</sub>: percent of predicted peak oxygen consumption; VE/VCO<sub>2</sub>: ventilatory equivalents for carbon dioxide; OUES: oxygen uptake efficiency slope; PetCO<sub>2</sub>: End-tidal CO<sub>2</sub> partial pressure; LVEF: left ventricle ejection fraction; LVDVi: left ventricle diastolic volume index; LVSVi: left ventricle systolic volume index; LAVi: left atrial volume index; LV GLS: left ventricle global longitudinal strain; RAVi: right atrial volume index; RV: right ventricle; RV FAC: right ventricular fractional area change; RV FW-LS: right ventricle free wall longitudinal strain; RV GLS: right ventricle global longitudinal strain.

Figures:

Figure 1:

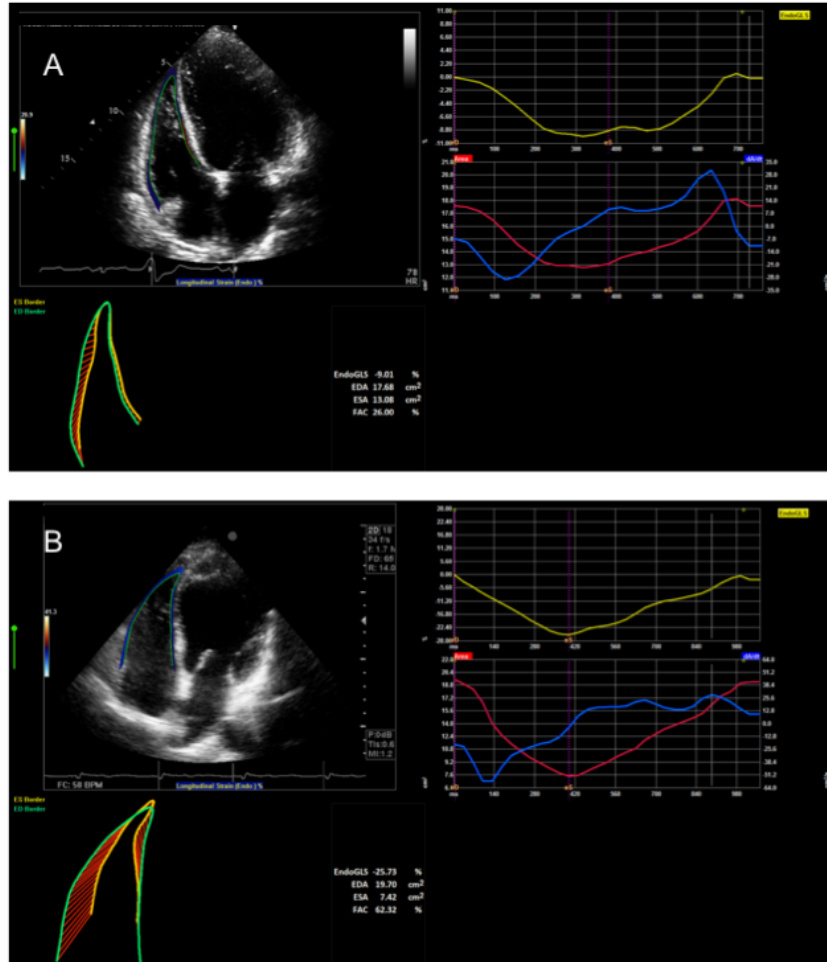
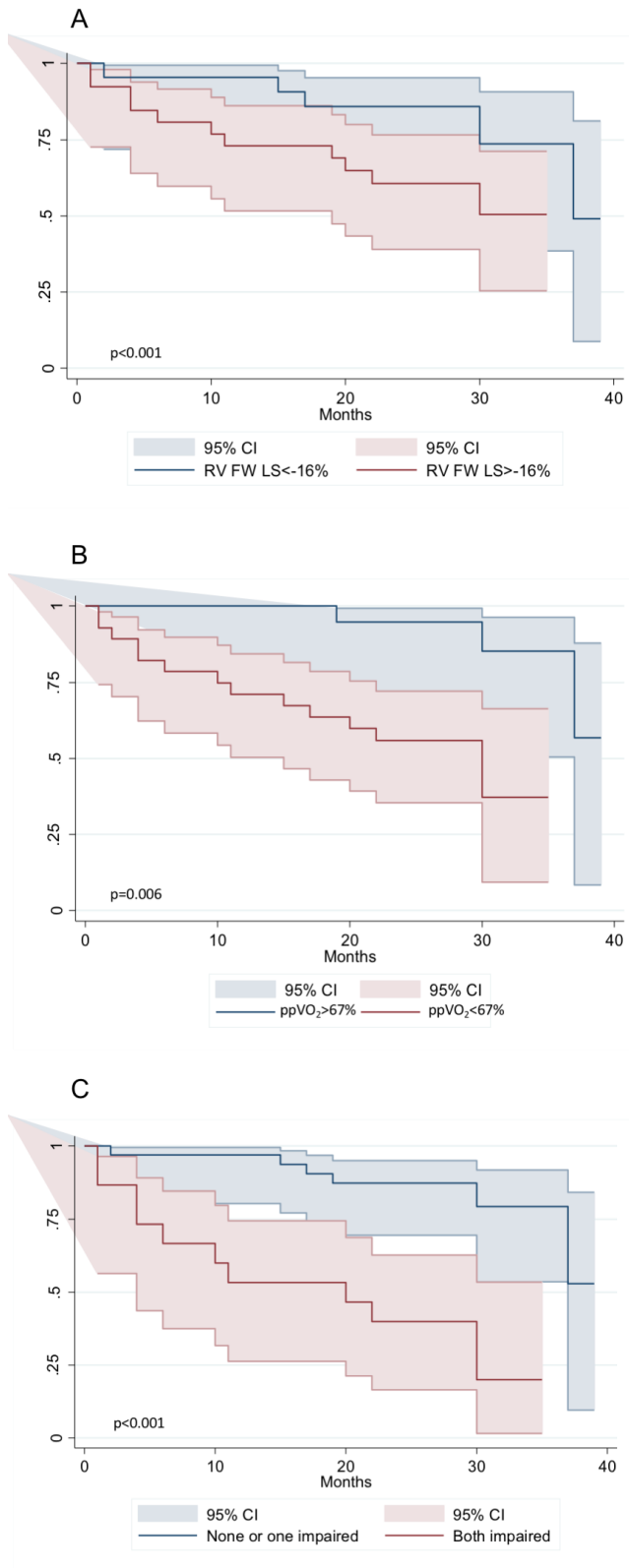


Figure 2



## CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo é inovador por combinar informações prognósticas obtidas TCPE e da avaliação ecocardiográfica da deformação miocárdica do VE e especialmente do VD em pacientes com ICFER. Apesar de se tratar de uma análise retrospectiva e com algumas perdas devido a imagens inadequadas ou não disponíveis, a avaliação do *strain* foi factível e com adequado aproveitamento das imagens. A demonstração de que o SL-FW-VD e o ppVO<sub>2</sub> são os marcadores prognósticos mais robustos após análise multivariável vem ao encontro do que a literatura tem demonstrado recentemente.

O ppVO<sub>2</sub> foi o principal parâmetro do TCPE associado ao desfecho primário em nosso estudo. Estudos prévios que avaliaram a superioridade do ppVO<sub>2</sub> em relação ao VO<sub>2</sub>pico apresentaram resultados conflitantes, sugerindo a superioridade do primeiro em amostras mais jovens e em mulheres. Nossa população é predominantemente do sexo feminino e com menor idade, e com menor prevalência de etiologia isquêmica, quando comparada aos ensaios clínicos em ICFER mais recentes e coortes com o uso do TCPE. Essas características da nossa amostra poderiam explicar a superioridade do ppVO<sub>2</sub> ao VO<sub>2</sub>pico e ao VE/VCO<sub>2</sub> *slope*, parâmetros mais frequentes nos algoritmos de decisão para indicação de transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular e já consagrados marcadores prognósticos nesta síndrome.

Com relação às análises de deformação miocárdica, nosso estudo corroborou o que vem sendo publicado mais recentemente, onde o *strain* do VD, em especial o SL FW-VD, é o principal parâmetro na avaliação prognóstica na ICFER. Esse achado reforça duas das nossas principais hipóteses: o impacto causado pela disfunção do VD na história natural da IC, e a superioridade na avaliação do *strain* do VD em relação aos outros parâmetros ecocardiográficos.

Quando analisados em conjunto (Figura 2), o ppVO<sub>2</sub> e o SL-FW-VD apresentaram um significativo impacto adicional quando ambos estavam alterados, com cerca de 60% dos pacientes apresentando o desfecho primário em cerca de dois anos de seguimento. Esses achados sugerem que tanto a ecocardiografia quanto o TCPE, em especial com as variáveis descritas, deveriam fazer parte da rotina da avaliação prognóstica dos pacientes com ICFER. Estudos maiores e prospectivos são necessários para confirmar esses achados.