



## RECOMMENDED ARTICLE OF THE MONTH

### Comment on “Variables measured during cardiopulmonary exercise testing as predictors of mortality in chronic systolic heart failure”

### Comentário a «Variáveis medidas durante prova de esforço cardiorrespiratória como preditoras de mortalidade na insuficiência cardíaca crónica com disfunção sistólica»

Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, et al. Variables measured during cardiopulmonary exercise testing as predictors of mortality in chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:780-9

#### Abstract

**Background:** Data from a cardiopulmonary exercise (CPX) test are used to determine prognosis in patients with chronic heart failure (HF). However, few published studies have simultaneously compared the relative prognostic strength of multiple CPX variables.

**Objectives:** The study sought to describe the strength of the association among variables measured during a CPX test and all-cause mortality in patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF), including the influence of sex and patient effort, as measured by respiratory exchange ratio (RER).

**Methods:** Among patients (n=2,100, 29% women) enrolled in the HF-ACTION (HF-A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise training) trial, 10 CPX test variables measured at baseline (e.g., peak oxygen uptake [VO<sub>2</sub>], exercise duration, percent predicted peak VO<sub>2</sub> [%ppVO<sub>2</sub>], ventilatory efficiency) were examined.

**Results:** Over a median follow-up of 32 months, there were 357 deaths. All CPX variables, except RER, were related to all-cause mortality (all p < 0.0001). Both %ppVO<sub>2</sub> and exercise duration were equally able to predict (Wald chi-square: -141) and discriminate (c-index: 0.69) mortality. Peak VO<sub>2</sub> (ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) was the strongest predictor of

mortality among men (Wald chi-square: 129) and exercise duration among women (Wald chi-square: 41). Multivariable analyses showed that %ppVO<sub>2</sub>, exercise duration, and peak VO<sub>2</sub> (ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) were similarly able to predict and discriminate mortality. In men, a 10% 1-year mortality rate corresponded to a peak VO<sub>2</sub> of 10.9 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> versus 5.3 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> in women.

**Conclusions:** Peak VO<sub>2</sub>, exercise duration, and % ppVO<sub>2</sub> carried the strongest ability to predict and discriminate the likelihood of death in patients with HFrEF. The prognosis associated with a given peak VO<sub>2</sub> differed by sex. (Exercise Training Program to Improve Clinical Outcomes in Individuals With Congestive Heart Failure; NCT00047437)

#### Comment

De há muito se conhece o valor prognóstico da prova de esforço cardiorrespiratória (PECR) na insuficiência cardíaca, contudo, esta técnica continua subutilizada em vários países da Europa, entre os quais Portugal.

O presente estudo fala-nos da importância da PECR, tendo como inédito o facto de comparar múltiplas variáveis, avaliando o seu poder prognóstico relativo. Estudos prévios dedicaram-se apenas a uma ou duas variáveis, sendo o consumo pico de oxigénio (VO<sub>2p</sub>) das mais estudadas. Outro aspeto relevante e novo no estudo consiste na avaliação em separado destas variáveis, no sexo masculino e feminino. Também é notória, e confere interesse acrescido aos resultados, a grande dimensão da amostra estudada, englobando 2.100 doentes que realizaram PECR e estiveram envolvidos no ensaio multicêntrico *HF-ACTION-Trial*<sup>1</sup>, o maior estudo aleatorizado controlado de intervenção de exercício na insuficiência cardíaca, até à data. Neste *cohort*, 51% dos doentes eram isquémicos e 28% mulheres, com fração de ejeção ventricular esquerda mediana de 25%, estando > 98% dos doentes em classe funcional II ou III (> 60% em classe II). Destes, sabemos que 357 doentes (17%) morreram aos 32 meses de *follow-up*.

Das PECR realizadas, dez variáveis foram medidas e analisadas, tendo todas, exceto *Respiratory Exchange-Ratio* (RER), valor preditivo de mortalidade. O VO<sub>2p</sub>, de há muito reconhecido como ligado ao prognóstico, a duração de exercício da prova e a percentagem prevista do consumo de oxigénio (%ppVO<sub>2p</sub>) tiveram a maior capacidade para discriminar a probabilidade de morte.

Um aspeto interessante do estudo foi o facto de evidenciar a diferente importância prognóstica das múltiplas variáveis nos dois sexos. A variável preditora de mortalidade mais forte nas mulheres foi a duração do exercício na prova de esforço, enquanto nos homens foi o  $VO_{2p}$ . Ajustado para o peso corporal, que sabemos influenciar esta variável e é inferior no sexo feminino<sup>2</sup>, o  $VO_{2p}$  teve valores muito diferentes relativos à capacidade para prever mortalidade de 10% a um ano: 5,3 ml/kg/min nas mulheres e 10,9 ml/kg/min nos homens. Este resultado é concordante com um estudo prévio de menor dimensão unicêntrico<sup>3</sup> e a explicação pode estar no facto de as mulheres terem, para o mesmo peso, mais tecido adiposo que os homens, sendo este tecido aerobicamente inativo. Aceitando esta explicação, uma possível solução seria ajustar o  $VO_{2p}$  para a massa corporal magra<sup>4</sup>. Das implicações clínicas deste resultado, salienta-se que, de acordo com o presente estudo, o *cut-off* habitual usado na indicação para transplante cardíaco de 14 ml/kg/min<sup>5</sup> (12 ml/kg/min em doentes betabloqueados<sup>6</sup>), indexado à massa corporal total, não deveria ser considerado indiferentemente em ambos os sexos, que apresentam diferente constituição corporal.

Outro resultado importante refere-se ao RER. Este tem sido indicado como determinante para que variáveis como  $VO_{2p}$  sejam consideradas com valor prognóstico. Foi definido que seria necessário que o RER atingisse 1,1, indicativo de esforço máximo<sup>7</sup>, para que o valor de  $VO_{2p}$  pudesse ser indicativo de mortalidade. Neste estudo, verifica-se que o RER, mesmo abaixo de 1,05, não afetou o poder preditivo de  $VO_{2p}$  inferior a 12 ml/kg/min, que se manteve um forte preditor de mortalidade. Também a eficiência ventilatória ( $VE/VCO_2$  *slope*) mostrou manter o poder prognóstico, mesmo com baixo RER<sup>8</sup>.

Apesar da qualidade deste estudo, teremos que ser cautelosos com a generalização dos resultados. Trata-se de um estudo observacional, em que a população de insuficientes cardíacos era mais nova que a média habitual (idade média 59 anos), com insuficiência cardíaca estável maioritariamente em classe II-III. Como se pode compreender, estes resultados não são extensíveis a doentes com idade superior e insuficiência cardíaca avançada, nomeadamente com dispositivos implantados. Por outro lado, o protocolo utilizado para a PECR foi o de Naughton, que não é usado em muitas instituições, pelo que os resultados poderão ser diferentes com outros protocolos.

O presente artigo, além dos resultados inovadores que apresenta e que se adicionam aos previamente descritos na literatura, chama a atenção para o forte valor prognóstico na insuficiência cardíaca com disfunção sistólica desta ferramenta que é a PECR. Trata-se de uma técnica não invasiva que deveria estar presente em todos os serviços de cardiologia, nomeadamente com unidades de insuficiência cardíaca. Além das variáveis previamente comentadas, muita informação adicional pode ser derivada a partir de variáveis menos analisadas, como a análise de pulso

de oxigénio (*oxygen pulse*), os dados de ventilação oscilatória no exercício (*exercise oscillatory ventilation*) e a medição da concentração de dióxido de carbono no final da expiração (*end-tidal CO<sub>2</sub>*).

Clinicamente, uma maior utilização desta técnica é recomendável para benefício dos doentes e sua orientação terapêutica. No campo da investigação clínica, seria interessante, utilizando a mesma análise, estudar doentes com insuficiência cardíaca avançada, nomeadamente com res-sincronizadores cardíacos implantados, assim como doentes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada.

## Conflicts of interest

The author has no conflicts of interest to declare.

## References

1. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al., for the HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure HF-ACTION randomized controlled trial. *AMA*. 2009;301(14):1439-50.
2. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, et al. Peak oxygen consumption and heart failure prognosis in women. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:375-6.
3. Elmariah S, Goldberg LR, Allen MT, et al. Effects of gender on peak oxygen consumption and the timing of cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2237-42.
4. Osman AF, Mehra MR, Lavie CJ. The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2126-31.
5. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778-86.
6. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving betaadrenergic blockers. *J Heart Lung Transpl*. 2003;22(10):1141-8.
7. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al., American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:191-225.
8. Chase PJ, Kenjale A, Cahalin LP, et al. Effects of respiratory exchange ratio on the prognostic value of peak oxygen consumption and ventilatory efficiency in patients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;1:427-32.

Ana Abreu

Membro do Corpo Redatorial da Revista Portuguesa de  
Cardiologia, Portugal

E-mail address: [ananabreu@hotmail.com](mailto:ananabreu@hotmail.com)