

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO-OESTE**

EDUARDO CONCEIÇÃO REIGOTA

**REPETIBILIDADE DE PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS E DE
EXERCÍCIO COM AVALIAÇÃO NEURO-HUMORAL EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DISFUNÇÃO DIASTÓLICA**

**CAMPO GRANDE
2020**

EDUARDO CONCEIÇÃO REIGOTA

**REPETIBILIDADE DE PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS E DE
EXERCÍCIO COM AVALIAÇÃO NEURO-HUMORAL EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DISFUNÇÃO DIASTÓLICA**

Dissertação apresentada como exigência para a obtenção do grau de mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller.

**CAMPO GRANDE
2020**

EDUARDO CONCEIÇÃO REIGOTA

**REPETIBILIDADE DE PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS E DE
EXERCÍCIO COM AVALIAÇÃO NEURO-HUMORAL EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DISFUNÇÃO DIASTÓLICA**

Dissertação apresentada como exigência para a obtenção do grau de mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller.

Campo Grande, MS, _____ de _____ de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Presidente Doutor Paulo de Tarso G. Müller
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Titular Doutora Rita de Cássia A. Guimarães
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Titular Doutor Rodolfo André Dellagrana
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Suplente Doutora Elenir Rose Jardim Cury Pontes
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

A Deus, que pela sua graça e misericórdia, oportunizou a chegada desse momento especial, concretizando essa tarefa nobre. A Ele, ofereço sacrifícios de louvor e adoração e ao Seu Filho, Jesus Cristo, meu Redentor e Salvador, por toda a eternidade.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ismael (em memória) e Joselisa, que foram instrumentos divino para gerar, cuidar, alimentar, disciplinar e educar, transmitindo valores, princípios, caráter, crenças e oportunidades, os quais honro com minha vida, mesmo diante de tantas imperfeições e falhas, minha eterna gratidão.

À minha esposa Letícia, sempre leal, dedicada, sábia, auxiliadora, abdicando dos seus projetos pessoais para cumprir uma missão mais elevada, encorajando-me a não desistir, participando ativamente em cada momento durante essa trajetória árdua. Às filhas Maria Fernanda e Ana Beatriz, o prêmio da conquista, pois a elas pertence o futuro e bênçãos dessa vitória.

Ao meu orientador, Professor Doutor Paulo de Tarso, que mesmo com inúmeras qualificações acadêmicas, títulos e experiência profissional, mostrou-se um ser humano humilde, dedicado a ciência, à família e ao trabalho diário, com um caráter expresso de fortes convicções, mas ao mesmo tempo paciente para ouvir e ensinar. Com mão disciplinada e exortativa ganhou a minha admiração, respeito e amizade durante todo esse período de aprendizado e de caminhada juntos. Minha gratidão por tudo que me ensinou.

Ao fisioterapeuta e técnico Alessandro, pelo excepcional auxílio e contribuição, especialmente, pela amizade e conversas descontraídas. Ao acadêmico Victor, dedicado e fiel “escudeiro” que esteve comigo ativamente em todas as etapas desse trabalho, em especial no cuidado direto aos pacientes voluntários, sempre solícito e resoluto. Que seja brilhante e promissora sua carreira profissional. À fisioterapeuta Gisele, estimada colega de trabalho pelos constantes ensinamentos e auxílio na realização desse trabalho.

Ao colega médico cardiologista Reiby, pela parceira, dedicação, comprometimento e lealdade, não medindo esforços para a concretização desse trabalho. Agradeço as palavras de confiança, apoio e encorajamento.

À equipe do Laboratório de Pneumologia do HU, e a toda Instituição e Corpo Docente da UFMS da Pós- Graduação, sempre dispostos a auxiliar em todas as etapas da realização desse trabalho. Especial agradecimento a todos os pacientes que, voluntariamente participaram de inúmeros testes, exames e compromissos.

Aos professores doutores Rita de Cássia A. Guimarães, Rodolfo André Dellagrana e Rondon Tosta Ramalho das Bancas de Qualificação de Defesa e Defesa pelas valiosas contribuições que permitiram melhor apresentação do trabalho final.

RESUMO

REIGOTA, E. C. **REPETIBILIDADE DE PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS E DE EXERCÍCIO COM AVALIAÇÃO NEURO-HUMORAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DISFUNÇÃO DIASTÓLICA.** 2020, Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2020.

Disfunção diastólica diagnosticada por ecocardiograma tecidual (ECO-T) ou *strain* está associada a história natural da doença arterial coronariana crônica (DAC) e incrementos de pressão de enchimento de câmaras esquerdas no repouso/exercício e essa associação pode levar ao aumento da secreção do pró-peptídeo natriurético do tipo B terminal (NT-proBNP). Este estudo teve como objetivo analisar qual dos parâmetros obtidos no ECO-T, teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) e NT-proBNP pós-exercício, apresenta melhor repetibilidade a longo-prazo (12 semanas) para avaliação periódica e na suspeita de agudização da Insuficiência Cardíaca (IC). Estudo observacional, prospectivo, tipo analítico, com indivíduos coronarianos, portadores de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Os pacientes foram recrutados e convidados em serviços públicos de cardiologia e fizeram parte do estudo apenas os que atenderam aos critérios de elegibilidade, após aprovação do Comitê de Ética da Faculdade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS, com n total = 10 de ambos os sexos. Os voluntários foram acompanhados semanalmente e/ou quinzenalmente durante 12 semanas pelo grupo de pesquisadores diretamente envolvidos, no núcleo de pesquisa clínica do Hospital Universitário por meio de contatos via telefone, mensagens eletrônicas exames e consultas ambulatoriais no setor de Pneumologia do Hospital Universitário. Os exames foram realizados e seus resultados registrados em arquivos eletrônicos dos equipamentos diagnósticos computadorizados, bancos de dados e fichas padronizadas. Para cada variável, a repetibilidade é representada pelo coeficiente de repetibilidade (CR). Após análise dos dados tivemos como melhores resultados: CR de 17% dado pela V_E-VCO_{2nadir} (nadir da relação $V_E-V'CO_2$: relação do volume minuto com a produção do gás carbono); CR de 18% dado pela onda E' (porção inicial e positiva da curva de velocidade diastólica) pelo ecocardiograma transtorácico tecidual; CR de 10% dado pela resposta neuro-humoral cardíaca após exercício pela análise laboratorial do NT-proBNP. Concluiu-se que a análise laboratorial NT-proBNP após exercício, apresentou menor coeficiente de repetibilidade (CR=10% vs CR=17% vs CR=18%) dos três parâmetros sendo o mais reprodutível e confiável a longo-prazo (12 semanas). Neste sentido, propomos neste estudo preliminar, estudar a repetibilidade combinada entre ECO-T, variáveis de eficiência ventilatória de alto valor prognóstico e NT-proBNP após o exercício por período de longo-prazo (12 semanas) em indivíduos com IC e Disfunção Diastólica (DD) estáveis, para somar evidências em busca da melhor estratégia de acompanhamento.

Palavras chaves: doença da artéria coronariana, disfunção diastólica, técnicas e procedimentos de diagnóstico, NT-proBNP, exercício, insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

REIGOTA, E. C. **REPETIBILITY OF ECOCARDIOGRAPHIC AND EXERCISE PARAMETERS WITH NEUROHUMORAL EVALUATION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND DIASTOLIC DYSFUNCTION.** 2020, Dissertation (Master in Health and Development of the Midwest Region) - Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2020.

Diastolic dysfunction diagnosed by tissue echocardiogram (ECO-T) or strain is associated with a natural history of chronic coronary artery disease (CAD) and increases in left chamber filling pressure at rest / exercise and this association can lead to increased pro secretion -B terminal type natriuretic peptide (NT-proBNP). This study aimed to analyze which of the parameters obtained in ECO-T, cardiopulmonary exercise test (CPET) and NT-proBNP post-exercise, presents better long-term repeatability (12 weeks) for periodic evaluation and in the suspicion of worsening of the Heart failure (HF). Observational, prospective, analytical study with coronary patients with left ventricular diastolic dysfunction. Patients were recruited and provided public cardiology services and only those who met the eligibility criteria were part of the study, after approval by the Ethics Committee of the Federal Faculty of Mato Grosso do Sul - UFMS, with a total $n = 10$ of both sexes . The volunteers were followed up weekly and / or fortnightly for 12 weeks by the researcher group involved, in the clinical research nucleus of the University Hospital through telephone contacts, electronic messages from exams and outpatient consultations in the Pulmonology sector of the University Hospital. The exams were performed and their results recorded in electronic files of computerized diagnostic equipment, databases and standardized forms. For each variable, repeatability is represented by the repeatability coefficient (CR). After analyzing the data obtained as the best results: 17% CR given by $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ nadir (nadir of the $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ ratio: relation of the minute volume to the production of carbon gas); 18% CR given by the E 'wave (initial and positive portion of the diastolic velocity curve) by transthoracic tissue echocardiogram; 10% CR given by the neurohumoral response after exercise by the NT-proBNP laboratory analysis. It was concluded that the NT-proBNP laboratory analysis after exercise, presented a lower repeatability coefficient (CR = 10% vs CR = 17% vs CR = 18%) of the three parameters being the most reproducible and reliable in the long term (12 weeks) In this sense, we propose in this preliminary study, to study the combined repeatability between ECO-T, ventilatory efficiency variables of high prognostic value and NT-proBNP after exercise for a long-term period (12 weeks) in accordance with CI and Stable Diastolic Dysfunction (DD), for evidence in search of the best follow-up strategy.

Key words: coronary artery disease, diastolic dysfunction, diagnostic techniques and procedures, NT-proBNP, exercise, heart failure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma do protocolo de estudo e principais causas de exclusão	21
Figura 2 Etapas do Protocolo de Pesquisa.....	24
Figura 3 Representação pelo diagrama de Bland-Altman e Limites de Concordância (LOA 95%) para as três variáveis mais reprodutíveis (A- NT proBNP, B- Onda E de refluxo transmitral e C- V'_E - $V'CO_{2\text{ nadir}}$).....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Comparação entre os dois testes para parâmetros de disfunção diastólica pelo ecocardiograma tecidual e eficiência ventilatória pelo TCPE com dosagem NT-proBNP após o exercício.....29

Tabela 2 Características gerais de ecocardiografia tecidual e TCPE com NT-proBNP após o exercício para os dois testes de avaliação30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNP	Peptídeo Natriurético do tipo B
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CR	Coeficiente de Repetibilidade
DAC	Doença Arterial Coronariana
DD	Disfunção Diastólica
DDVE	Disfunção Diastólica do Ventrículo Esquerdo
DM	Diferença entre médias
DP	Desvio Padrão
DPDM	Desvio Padrão da Diferença entre as Médias
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DT	Velocidade Septal
ECO-T	Ecocardiografia Tecidual
FA	Fibrilação Atrial
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FR	Frequência Respiratória
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICFEP	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
ICFER	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IMC	Índice de Massa Corpórea
LOA	Limites de Concordância
LV1	Primeiro Limiar Ventilatório
MI	Modulador Inibitório
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Questionnaire
NT-proBNP	pró-Peptídeo Natriurético do tipo B Terminal
NYHA	New York Heart Association
OUES	Eficiência da inclinação do consumo de oxigênio
PA	Pressão Arterial
pd2	Pressão diastólica final

QM	Questionário de Minnesota
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCPE / TECP	Teste Cardiopulmonar de Exercício
TE	Teste Ergométrico
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
VAE	Volume do Átrio Esquerdo
VAEi	Volume do Átrio Esquerdo indexado pela superfície corpórea
VC	Volume Corrente

LISTA DE SÍMBOLOS

A'	Enchimento Protodiastólico Passivo e Tardio
e'	Porção terminal da curva de velocidade diastólica
E'	Porção inicial e positiva da curva de velocidade diastólica
E'/e'	Relação das curvas de velocidade diastólica
O_2	Oxigênio
Log	Logaritmo
$V'CO_2$	Liberação pulmonar de dióxido de carbono
V'_E	Ventilação minuto
$V'_E - V'CO_{2nadir}$	Nadir da relação $V'_E - V'CO_2$
$V'_E - V'CO_{2slope}$	Inclinação da eficiência ventilatória
$V'O_{2máx}$	Captação pulmonar de oxigênio máximo
$V'O_{2pico}$	Captação pulmonar de oxigênio pico
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou Igual
≥	Maior ou igual
*	Multiplicação
%	Por cento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3 MÉTODOS	17
3.1 Participantes da Pesquisa	18
3.1.1 Critérios de Inclusão	18
3.1.2 Critérios de Exclusão	19
4 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS	19
4.1 1ª Etapa	22
4.2 2ª Etapa	23
4.3 3ª Etapa	23
4.4 Ferramentas Metodológicas	25
4.4.1 NT-proBNP (pró peptídeo natriurético do tipo B terminal)	25
4.4.2 Ecocardiografia transtorácica	25
4.4.3 Teste Cardiopulmonar de Exercício	26
4.4.4 Questionário de Minnesota (QM) sobre Qualidade de vida	26
5 ANÁLISE DOS DADOS E ESTATÍSTICAS	27
6 RESULTADOS	28
7 DISCUSSÃO	31
8 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34
APÊNDICE	
ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença sistêmica, multifatorial caracterizada como uma síndrome clínica complexa, através da qual o coração é incapaz de exercer suas funções metabólicas tissulares e hemodinâmicas ou realizá-las às custas de elevadas pressões de enchimento no repouso ou no exercício, tanto pelo comprometimento da função sistólica, como pela anormalidade da função diastólica, que igualmente, também determina sintomatologia e acarreta em perda funcional e da qualidade de vida (WRITING GROUP MEMBERS *et al.*, 2016).

Segundo Nogueira, Rassi e Corrêa (2010), há estudos de prevalência que estimam cerca de 23 milhões de pessoas no mundo com Insuficiência Cardíaca e que dois milhões de casos novos são diagnosticados todos os anos. Este aumento se deve a maior sobrevida relacionada aos avanços terapêuticos da população com doenças cardiovasculares de um modo geral, inclusive da IC e, conseqüentemente, aumento da prevalência e de internações hospitalares por essa síndrome.

A sobrevida após 5 anos de evolução pode ser apenas de 35% com prevalência relacionada ao incremento da idade cronológica dos pacientes (BLEUMIRK *et al.*, 2004). É importante destacar que insuficiência cardíaca apresenta o maior custo individual e global, do ponto de vista socioeconômico no mundo (RIBEIRO *et al.*, 2016).

De acordo com o DATASUS, há dois milhões de pacientes com IC no Brasil e anualmente cerca de 240 mil novos casos. As projeções indicam que, em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos, aproximadamente, 30 milhões de pessoas (15% da população total) e conseqüentemente resultará em um aumento significativo dos casos e gastos com IC (NOGUEIRA; RASSI; CORRÊA, 2015).

As projeções de acordo com um estudo da *Earth Institute at Columbia University* (EUA) estimam uma elevação da mortalidade cardiovascular no Brasil em 250% nas primeiras quatro décadas deste século. Se não houver mudança nas políticas públicas de saúde no Brasil, como por exemplo, incentivo as práticas de atividades físicas, controle do peso, combate ao tabagismo dentre outras, teremos a maior mortalidade cardiovascular do mundo no ano de 2040, ultrapassando países muito mais populosos, como a China e a Índia (STEPHEN *et al.*, 2004).

É importante compreender, como alvo do estudo, que a disfunção diastólica (DD) pode ocorrer em uma série de diferentes cardiopatias (hipertensiva, chagásica, valvar, isquêmica, idiopática, inflamatória, congênita, dentre outras) influenciando negativamente o prognóstico, especialmente nas cardiopatias isquêmicas. Sua importância reside na sua relação com a doença

arterial coronariana e sabidamente a DD e as alterações de contratilidade são fatores prognósticos para o desenvolvimento de IC, mesmo com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e conseqüentemente, com a redução sistólica progressiva do ventrículo esquerdo (VE) (MARTINS; SIMÃO, 2017; MAGALHÃES *et al.*, 2015).

Por definição, a DD pode ocorrer na presença ou na ausência de insuficiência cardíaca e caracteriza-se por uma dificuldade no enchimento ventricular, propriedade mecânica anormal do coração, independente da presença de sinais e sintomas de IC ou da presença ou não de disfunção sistólica (MARTINS; SIMÃO, 2017).

Disfunção diastólica, tradicionalmente diagnosticada por ecocardiografia tecidual (ECO-T) ou *strain*, está associada fortemente à história natural da doença arterial coronariana crônica (DAC), aumentando o risco de provocar incrementos de pressões de enchimento de câmaras esquerdas no repouso/exercício, com repercussões clínicas importantes (OHARA; LITTLE, 2010). Portanto, o seguimento clínico dos pacientes com IC e DD não prescinde de avaliações laboratoriais seriadas, com medidas reproduzíveis a longo prazo (GUAZZI, 2014).

Como a atividade física é, muitas vezes, o desencadeador inicial dos sintomas, pode ser necessário uma avaliação dos sintomas e sinais no laboratório de exercício. Além disso, associação de métodos pode ser vantajoso na IC com presença de DD, (MOTTRAM *et al.*, 2004; ONYEMELUKWE *et al.*, 2019) para monitoramento do tratamento e avaliação periódica.

É importante levar em conta que em idades maiores que 60 anos há uma discreta inversão das ondas A/E, dessa forma a onda e' com velocidade abaixo de 8 cm/s é observada na alteração de relaxamento (MARTINS; SIMÃO, 2017).

A avaliação inicial da função diastólica do VE pode ser realizada rotineiramente de forma simplificada e prática pelo padrão de fluxo mitral através das ondas: E, A, relação A/E, e a onda e' (porção terminal da curva de velocidade diastólica) que representa o primeiro componente diastólico da velocidade do anel mitral através da função tecidual, através das relações das ondas E/e' pela razão entre o pico da onda E mitral e tecidual e' (relação E/e'), além das respectivas velocidades de ondas medidas em cm/s (MATHIAS, 2016).

De acordo com as recomendações atualizadas da Sociedade Americana e Europeia de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular, para avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) são necessários utilizar quatro parâmetros cujos valores normais são: Relação E/e' média < 14 (ou relação E/e' lateral < 13 e septal < 15); Velocidade septal (DT) > 7 cm/s ou lateral > 10 cm/s; Velocidade de refluxo tricúspide < 2,8 m/s e Volume indexado do AE < 34 mL/m² (SHERIF *et al.*, 2016). Os trabalhos são discordantes quanto à repercussão do

treinamento na função diastólica, alguns com efeitos neutros e outros comprovando efeito positivo. Entretanto, vale destacar que, o doppler tecidual com a medida da relação E/e' , o parâmetro mais fidedigno da função diastólica, não foi empregado (EDELMAN *et al.*, 2011; KITZMAN *et al.*, 2013; SMART *et al.*, 2012).

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) caracteriza-se pela análise de gases expiratórios de forma adicional ao teste ergométrico (TE). Ele também se mostra como método de avaliação da função cardiovascular, pois apresenta diversos fatores de pior prognóstico em paciente com doença arterial coronariana, dentre eles, a baixa capacidade física, que aliado ao pior prognóstico apresenta maior mortalidade em indivíduos cardiopatas, especialmente com menores valores de captação pulmonar de oxigênio pico ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$) abaixo de 15 mL/kg/min (KAVANAGH *et al.*, 2002).

Dentre as inúmeras indicações destacam-se: a estratificação de risco e prognóstico em insuficiência cardíaca, a prescrição otimizada do exercício e monitoramento da resposta ao treinamento tanto em indivíduos saudáveis como em cardiopatas (MENEGHELO *et al.*, 2010; NOBRE, 2016). Dentre as inúmeras variáveis analisadas pelo exame, destacamos o consumo máximo de oxigênio no pico do esforço que é dado pelo maior valor obtido durante um exercício incremental máximo e o primeiro limiar anaeróbico ou ventilatório caracterizado pelo momento do esforço a partir do qual ocorre acúmulo sustentado de lactato no sangue (MENEGHELO *et al.*, 2010). Tanto o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ como o primeiro limiar ventilatório (LV1) e a eficiência ventilatórias são importantes preditores de sobrevida cardiovascular e podem ser mensurados diretamente, diminuindo a margem de erro estimada pelo TE (NOBRE, 2016).

Os peptídeos são biomarcadores natriuréticos quantitativos liberados na corrente sanguínea em situações de estresse de parede miocárdica, ou seja, quando há aumento na pressão diastólica final ventricular provocado tanto por volume como pressão, com forte ligação entre a gravidade do fluxo microvascular e da endotelial (YURTDAS *et al.*, 2012), podendo ser usados como teste inicial em caso de dúvida no diagnóstico de IC e para afastá-la, se o resultado for normal.

O peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e o pró-peptídeo natriurético do tipo B terminal (NT-proBNP) são hormônios secretados por miócitos nos ventrículos em resposta a sobrecarga de pressão/estiramento do miócito, com poderosos efeitos diuréticos, natriuréticos e de relaxamento do músculo liso vascular. O coração normalmente produz baixos níveis de uma proteína precursora, o pro-BNP, que é clivado para liberar o hormônio ativo, o BNP e um fragmento inativo, o NT-proBNP (WILLIAMSON, 2016).

Além disso, os peptídeos podem ser usados para estratificação do prognóstico em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) para classes III e IV. Valores de referência: BNP: < 100 pg/mL e NT-proBNP: 0 a 74 anos de idade \leq 124 pg/mL e 75 anos ou mais de idade \leq 449 pg/mL. Ambos estão elevados na insuficiência diastólica, porém na insuficiência sistólica os valores são mais elevados. No Ecocardiograma anormal sem sinais/sintomas o valor médio é de 300 pg/mL. Os limiares diagnósticos para insuficiência cardíaca consistem em > 100 pg/mL para BNP e > 300 pg/mL para NT-proBNP, mas já se consideram anormal com elevação dos níveis de BNP > 35 pg/mL e/ou NT-proBNP > 125 pg/mL em especial como critério diagnóstico em ICFER (WILLIAMSON, 2016).

Os autores sublinharam que em teoria a fração NT-proBNP deveria ser o marcador ideal, por ser mais estável e com meia vida superior ao BNP (120 minutos para NT-proBNP contra 20 minutos para BNP), tornando mais confiável sua detecção após o teste ergométrico e oferece excelente marcador diagnóstico e prognóstico em portadores de resposta isquêmica do miocárdio (FOOTE *et al.*, 2004; WILLIAMSON, 2016; YURTDAS *et al.*, 2012). Esta associação hormonal com exercício pode levar ao aumento exagerado da secreção do NT-proBNP (CORTÉS *et al.*, 2007).

No entanto, até onde pudemos explorar em bases de dados como Embase, Pubmed, Google Scholar entre outros, não existem estudos de comparação entre ECO-T e variáveis fisiológicas de exercício para repetibilidade em 12 semanas, em pacientes com IC e disfunção diastólica. Outro fato que complica a interpretação e/ou comparação entre os métodos, são as diferentes técnicas de avaliação de repetibilidade (BUNTING *et al.*, 2019). Por exemplo, no estudo HUNT-3 (THORSTENSEN *et al.*, 2010), dez indivíduos saudáveis foram estudados para repetibilidade teste-reteste com intervalo de três semanas para parâmetros ecocardiográficos de DD (intra-analizador) através de medida do erro-médio (%). No estudo de repetibilidade teste-reteste do NT-proBNP em um prazo maior que 4 semanas, em pacientes adultos e com IC estáveis, com limites de concordância (LOA 95%) e coeficientes de repetibilidade (CR) foram calculados após transformação logarítmica. A avaliação da repetibilidade neuro-humoral após o exercício carece de estudos, e parece ser particularmente interessante quando combinados a outros métodos, como ventilação oscilatória do exercício e parâmetros ecocardiográficos (MOTTRAM *et al.*, 2004; GUAZZI *et al.*, 2012).

Neste sentido, propomos neste estudo preliminar, estudar a repetibilidade combinada entre ECO-T, variáveis de eficiência ventilatória de alto valor prognóstico e NT-proBNP após o exercício por período de 12 semanas em indivíduos com IC e DD estáveis, para somar evidências em busca da melhor estratégia de acompanhamento, pois quanto menor o coeficiente

de repetibilidade (CR) dos testes, mais confiável o exame na avaliação periódica e na suspeita de agudização da IC (HULLEY, 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar qual dos parâmetros obtidos no ECO-T, TCPE e NT-proBNP pós-exercício, apresenta melhor repetibilidade a longo-prazo (12 semanas) para avaliação periódica e na suspeita de agudização da Insuficiência Cardíaca (IC).

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar a repetibilidade do ECO-T no dia zero e após 12 semanas por meio da variável que apresentou o menor CR;
- Mensurar valores séricos do NT-proBNP duas horas após TCPE no dia zero e após 12 semanas por meio da variável que apresentou o menor CR;
- Realizar TCPE em esteira rolante, avaliando a capacidade de exercício de pico e variáveis submáximas através de equações logarítmicas de regressão linear no dia zero e após 12 semanas por meio da variável que apresentou o menor CR;
- Utilizar o Questionário de Minnesota (QM) para confirmar a estabilidade clínica e funcional no dia zero e após 12 semanas.

3 MÉTODOS

Este estudo seguiu protocolos previamente estabelecidos na prática clínica, sendo o mesmo aprovado no comitê de ética para pesquisa em seres humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS, CAAE 13870419.9.0000.0021) e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após leitura e explicações de um dos pesquisadores, participaram da pesquisa. O estudo realizado foi observacional, analítico, prospectivo, longitudinal, teste-reteste, de grupo único e sem intervenção, utilizando procedimentos diagnósticos para coleta de dados e análise estatística comparativa.

Para cada variável (parâmetros ecocardiográficos teciduais da função diastólica e volume atrial esquerdo indexado, parâmetros de exercício das variáveis máximas/submáximas e da eficiência ventilatória e coleta laboratorial de NT-proBNP após exercício), a repetibilidade foi representada pelo CR com desvio-padrão intrassujeito dividido pela média.

Os participantes foram convidados e recrutados nos serviços de cardiologia pública na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, e participaram da pesquisa somente aqueles que apresentaram critérios de elegibilidade, após aprovação do Comitê de Ética da Faculdade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS, com n total = 10 indivíduos de ambos os sexos.

Todos os pacientes, após concordarem em participar do estudo e assinarem o TCLE, foram avaliados no dia zero e após 12 semanas e os pesquisadores acompanharam todas as etapas do projeto através de consultas semanais e/ou quinzenais no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário, garantindo o controle da pesquisa, além de responderem o QM para confirmar a estabilidade clínica e funcional, mantendo seus medicamentos regularmente. Lembrando que o pesquisador, manteve-se cego em relação ao teste 1 e teste 2 quanto realização das variáveis pelo ECO-T.

3.1 Participantes da Pesquisa

Todos os pacientes tinham diagnóstico clinicamente confirmado de DAC (doença aterosclerótica coronariana) com critérios clínicos, angiográficos e parâmetros ecocardiográficos compatíveis com disfunção diastólica nos graus I e II de classificação. Os achados ecocardiográficos são classificados em diferentes padrões de gravidade em ordem crescente: grau I ou leve (alteração do relaxamento ventricular); grau II ou moderado (padrão pseudonormal) e grau III/IV ou grau importante (padrão restritivo de enchimento ventricular, reversível ou não a manobra de valsalva) (MATHIAS, 2016).

Os participantes foram selecionados pelos pesquisadores e encaminhados à realização das avaliações clínicas e funcionais no mesmo serviço diagnóstico antes e depois com duração programada de 12 semanas.

3.1.2 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes de ambos os sexos;
- Idade entre 35 e 75 anos;
- Pacientes portadores de doença arterial coronariana crônica por critérios clínicos e angiográficos,
- Pacientes portadores de disfunção diastólica com classificação grau I e II;
- Pacientes estáveis, assintomáticos a mais de 30 dias, em uso regular dos medicamentos prescritos;
- Pacientes com ICFEP (fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 50\%$) e/ou ICFER ($30\% < FEVE < 50\%$);
- Pacientes capazes de participar de todas as etapas de avaliação e testes diagnósticos (ecocardiograma bidoppler transtorácico, teste de exercício cardiopulmonar em esteira rolante

com coleta de sangue laboratorial após duas horas do exercício, questionário de qualidade de vida de Minnesota e consultas ambulatoriais), voluntariamente no dia zero e após 12 semanas;

-Podem participar pacientes portadores de diabetes mellitus insulino-dependentes e não insulino-dependentes sem descompensação clínica, tabagistas ou ex-tabagistas, portadores ou não de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) clinicamente compensados há mais de 30 dias.

3.1.3 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes com IC e FE < 30%;
- Pacientes com IC e FE > 30% em Classe Funcional IV;
- Pacientes portadores de disfunção diastólica com classificação grau III e IV;
- Infarto do Miocárdio recente (< 30 dias), angina instável (< 30 dias) ou arritmia ventricular complexa sustentada;
- Valvulopatias graves com indicação cirúrgica;
- Hipertensão arterial sistêmica descontrolada: pressão arterial (PA) sistólica > 190 mmHg e/ou PA diastólica > 120 mmHg;
- Incapacidade de exercitar em esteira por limitação neuromuscular, neurológica, ortopédica, claudicação vascular, angina pectoris limitante e/ou psicológica severa;
- Pacientes sem critérios ecocardiográficos de disfunção diastólica tanto pelo doppler pulsátil como tecidual;
- Pacientes portadores de insuficiência coronariana não obstrutiva e/ou portador de cardiopatia não aterosclerótica coronariana, portador de fibrilação atrial e/ou dispositivo implantado artificial e/ou trombo em câmaras cardíacas;
- Outros critérios de exclusão incluíram fibrilação atrial (FA), angina instável ou doença neuromuscular, problemas ortopédicos e claudicação vascular.

4 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

No período de março/2019 a janeiro/2020, 42 indivíduos foram inicialmente abordados no ambulatório de IC do Hospital Universitário/UFMS.

O protocolo de estudo consiste em três fases principais:

I - Uma semana inicial de testes, com avaliação clínica aprofundada, realizada por cardiologista experiente incluindo o questionário de Minnesota, ECO-T e Teste

Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) com coleta de NT-proBNP duas horas após o término do exercício, nesta sequência;

II - Avaliações semanais e/ou quinzenais sempre com o mesmo cardiologista-pesquisador no ambulatório;

III - Uma semana final para os mesmos testes do início, sob rigorosamente as mesmas condições, após 12 semanas.

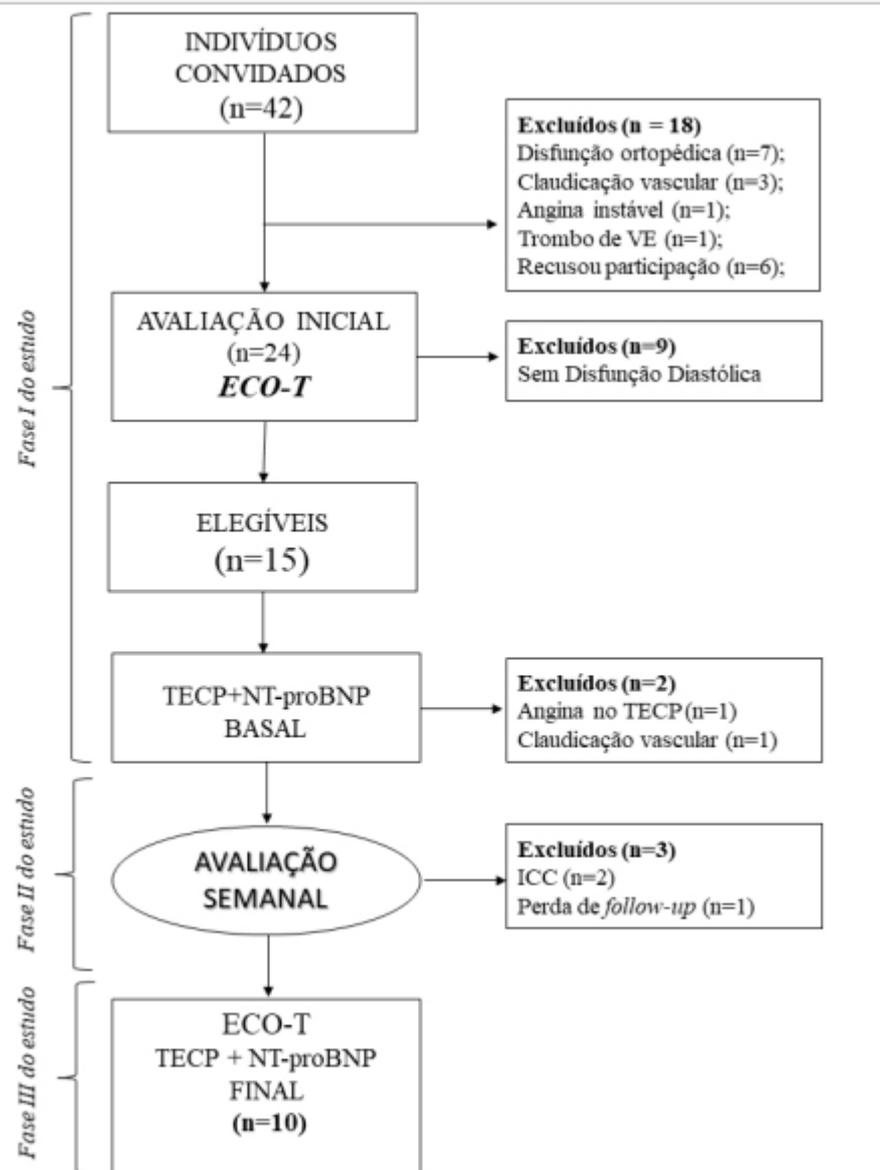
Na avaliação inicial (fase I do estudo) foram excluídos 18 participantes, sendo 7 participantes por problemas ortopédicos, 3 por claudicação vascular e seis por recusarem participação. Um apresentava angina instável e outro, trombo de ventrículo esquerdo (VE) identificado em ECO prévio. Para os demais 24 participantes o estudo seguiu conforme abordaremos adiante.

A medida em que foram sendo realizadas as avaliações, ainda na fase I, foram excluídos 9 participantes por não apresentarem DD, permanecendo 15 participantes elegíveis para o estudo. Destes, um foi excluído por angina e outro por claudicação durante o TCPE; 2 outros por IC congestiva.

Durante a fase II do estudo, houve desistência de 1 participante. Dez participantes completaram o estudo.

A figura 1, a seguir mostra as fases I, II e III do protocolo de estudo e as principais causas de exclusão.

Figura 1. Fluxograma do protocolo de estudo e principais causas de exclusão



4.1 1ª Etapa

A primeira etapa consistiu em três visitas:

1ª Visita: Incluiu um exame clínico, um questionário sobre qualidade de vida e análise dos exames prévios (Apêndice 3), determinando os critérios de elegibilidade para confirmação da inclusão no estudo, combinado com agendamento e planejamento do acompanhamento semanal e/ou quinzenal em ambulatório;

2ª Visita: Nesta etapa, realizou-se o TCPE, precedido por período de dois minutos de aquecimento a 2 km/h e sem inclinação, e a velocidade inicial do teste começou a 3 km/h e as cargas incrementais foram aumentadas a cada 20 segundos conforme o software do sistema computadorizado até o limite máximo de tolerância segundo a escala de Borg Adaptada (Anexo 1) (COSTA; CARREIRA, 2009). A carga final foi estabelecida de forma individualizada conforme o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ e condicionamento físico prévio com tempo de duração da prova estimado em 10 minutos. Neste teste, as ocorrências de fadiga, e/ou sintomas como falta de ar, dor no peito, palpitações, tonturas, foram prontamente atendidas e motivaram a interrupção do exercício, e/ou por julgamento do pesquisador, e/ou mesmo a pedido do próprio paciente também foram causas de interrupção do teste. Assim, foi passado a fase de recuperação de forma passiva ou ativa de acordo com a sua segurança e conforto físico.

O teste de exercício é sabidamente conhecido e envolve certos riscos e eventos que são próprios dos testes de esforço. O setor de exames dispunha de todos os recursos de tratamento e atendimento inicial de urgência como mesa de socorro com todos os recursos de reanimação de casos mais graves. Nos casos que necessitassem de internação, em uma eventual emergência, o hospital universitário dispunha de pronto socorro, com maqueiros de transporte e remoção adequados para o atendimento e as despesas ocorreram dentro do sistema único de saúde (SUS), ao qual é vinculado o Hospital Universitário. Todos os pesquisadores envolvidos nessa etapa estavam aptos a atender e garantir a segurança dos participantes em caso de intercorrências durante todo estudo.

A obtenção do $\dot{V}O_{2\text{pico}} /LV1$ deu-se através das análises das curvas ventilatórias e respiratórias, valores relativos e/ou através do nadir ventilatório foram determinadas e analisados por dois observadores, com registro de atuação na especialidade, através dos gráficos e valores gerados pelo sistema metabólico computadorizado TCPE estacionário da marca COSMED® (COSMED, Itália, 2010) e transportados através de tabelas Excel e posteriormente distribuídas, utilizando métodos de equações logarítmicas, intervalos de 15/15 segundos e gráficos de dispersão linear.

Na sequência, após duas horas da realização do TCPE, em repouso, o participante foi submetido à coleta de sangue periférico para análise do NT-proBNP no local da realização do teste de exercício e encaminhados prontamente ao laboratório de análises clínicas da UFMS. Tubos de ensaios foram utilizados para evitar hemólise, sendo devidamente identificados e registrados nos livros de entrada do laboratório, com 100% de aproveitamento das amostras coletadas.

3ª Visita: Realização de Ecocardiograma bidoppler pulsátil e tecidual por um médico especialista para mensuração das variáveis e parâmetros da função diastólica (VAE: volume atrial esquerdo; E' : porção inicial e positiva da curva de velocidade diastólica; e' : porção terminal da curva de velocidade diastólica; E'/e' : relação das curvas de velocidade diastólica; FE: fração de ejeção), sendo que o pesquisador mantinha-se cego quanto aos registros das variáveis comparativas, pois os resultados não foram arquivados no software do equipamento para posterior comparação, apenas em anotações de fichários, aos quais o executor do exame, não tinha acesso durante a realização dos exames.

4.2 2ª Etapa

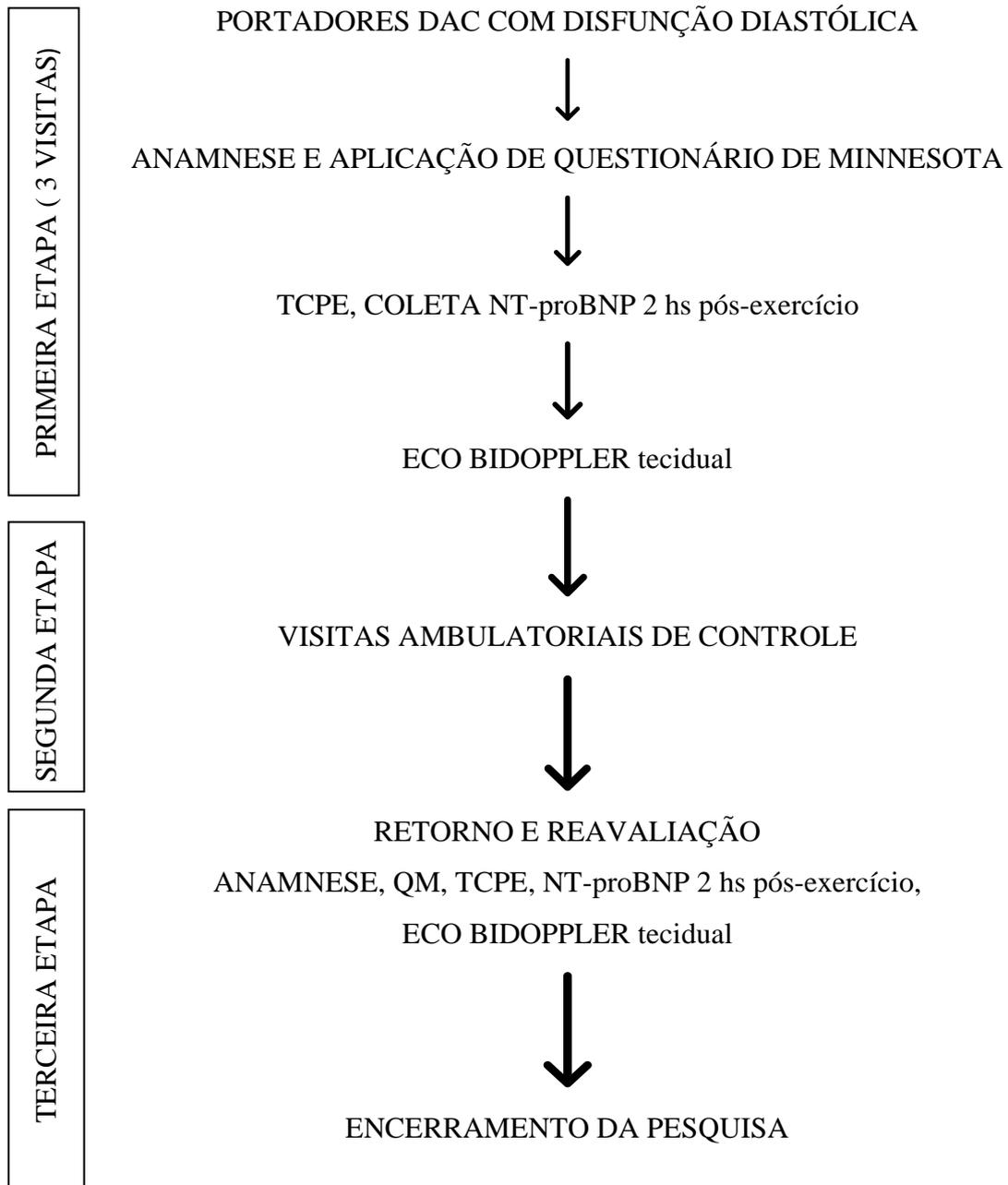
Tratou-se da fase de acompanhamento ambulatorial, constituída de várias visitas para acompanhamento clínico.

Todos os participantes voluntários foram acompanhados pelos pesquisadores no intervalo de 12 semanas, através de consultas periódicas, mensagens eletrônicas e contato telefônico, semanalmente e/ou quinzenalmente.

4.3 3ª Etapa

Ao final de 12 semanas, todos os participantes voluntários foram reavaliados em relação às consultas e exames realizados inicialmente na primeira etapa, na mesma sequência das visitas, nos mesmos locais e com os mesmos pesquisadores, além dos mesmos procedimentos diagnósticos e reaplicação do questionário de Minnesota (Anexo 2). Por fim, encerrou-se a pesquisa.

As etapas do protocolo de pesquisa estão descritas de forma simplificada no esquema a seguir (Figura 2):

Figura 2. Etapas do Protocolo de Pesquisa

4.4 Ferramentas Metodológicas

4.4.1 Peptídeo Natriurético do Tipo B Terminal (NT-Pro BNP)

Após um período de descanso de 2 horas após o TCPE, um cateter de poliuretano 22G (Injex-Cath, Ourinhos, Brasil) foi inserido na parte de trás da mão direita do paciente para coleta de amostras de sangue venoso. Utilizou-se o imunoensaio em eletro quimiluminescência em sanduíche pelo método de medição do sistema COBAS e602® (Roche Diagnostics, Alemanha), com faixa de medição de 5-35000 pg/mL e coeficiente de variação previsto < 3,1%. O material foi coletado em tubos contendo uma mistura de plasma-lítio, conforme recomendado pelo fabricante, e incubado a -20 ° C por 30 min.

4.4.2 Ecocardiografia Transtorácica

Todas as variáveis do Doppler pulsátil e tecidual foram obtidas através da média das medidas. Atualmente, o doppler tecidual ao nível do anel mitral ou do padrão de fluxo transmitral em repouso ou durante a manobra de valsalva, tem sido proposto para avaliação indireta da pressão de enchimento ventricular: relação $E/e' > 15$ (anel septal) ou $E/e' > 12$ (anel lateral) indicando pressão diastólica final (pd2) elevada > 15 mmHg, compatível com hipertensão venocapilar e relação $E/e' < 8$ sugere pd2 normal, e pelo volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea (VAEi mL/m²). Alteração funcional mais sugestiva é a relação $E/e' \geq 13$ (YANCY *et al.*, 2013).

Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e as imagens foram então obtidas pelos cortes paraesternal longitudinal e transversal, apical quatro e duas câmeras e subcostal. O volume do átrio esquerdo na sístole foi medido antes da abertura da valva mitral, utilizando o método de Simpson biplanar. Em seguida, o volume atrial esquerdo foi indexado pela superfície corpórea do paciente. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) foi mensurada pelo método de Teichholz nos pacientes sem alteração contrátil segmentar e pelo método de Simpson nos pacientes com alteração segmentar.

A avaliação da função diastólica do VE seguiu recomendações especializadas (NAGUEH *et al.*, 2016) com os seguintes parâmetros obtidos no final da expiração: (i) velocidade pico da diástole precoce (E), (ii) Doppler pulsado tecidual das porções septal e lateral do anel mitral na diástole (e') e relação E/e' . A velocidade do refluxo tricúspide foi obtida através do Doppler contínuo na via de entrada do ventrículo direito e calculado o valor da pressão sistólica arterial pulmonar com a adição de 5 mmHg de pressão no átrio direito (LANG *et al.*, 2015). O diagnóstico de DDVE seguiu o algoritmo proposto por Mitter *et al.* (2011), considerando $VAEi > 34$ mL/m² e o valor de e' lateral reduzido de acordo com a idade.

4.4.3 Teste Cardiopulmonar de Exercício

O TCPE foi realizado com o paciente conectado ao analisador de gases respiratórios, via máscara facial e linha de coleta tipo *permapure*; O ar exalado foi coletado respiração a respiração através do sistema metabólico computadorizado marca COSMED® (COSMED, Itália, 2010), sendo registrados os resultados em tempo real. O protocolo de teste, realizado em esteira Inbrasport ATL (Inbramed, Porto Alegre, RS, Brasil, 2014) seguiu a III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (MENEGHELO *et al.*, 2010) quanto aos critérios de realização e interrupção dos exames. As variáveis foram expressas como média de 20s: captação pulmonar de oxigênio expressa pelo $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ (mL/min) em condições *standard temperature, pressure dry* (STPD); liberação pulmonar de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$, mL/min) em STPD; ventilação-minuto (\dot{V}_E , L/min) em condições *body temperature, pressure saturated*; volume corrente (VC); e frequência respiratória (FR). Para a avaliação da intensidade da dispnéia e da fadiga dos membros inferiores aplicamos a Escala de Borg Adaptada (COSTA; CARREIRA, 2009) no final da fase inicial e a cada 2 min durante o teste (BORG, 1982).

O LV1 e $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ foram analisados pelos gráficos e valores absolutos e relativos conforme o nadir e o maior $\dot{V}O_2$ obtido no pico do exercício de acordo com as definições conceituais e posteriormente as variáveis OUES (eficiência da inclinação do consumo de oxigênio) e $\dot{V}_E - \dot{V}CO_{2\text{slope}}$ (inclinação da eficiência ventilatória) através de equações logarítmicas de regressão e gráficos de dispersão linear. A FC foi determinada utilizando-se o intervalo RR de um eletrocardiograma de 12 derivações. Para a avaliação da intensidade da dispnéia e da fadiga dos membros inferiores foi aplicado a Escala de Borg Adaptada (COSTA; CARREIRA, 2009) no início do exame e a cada 2 min durante a realização do teste. O cálculo da melhor estimativa da captação pulmonar de oxigênio máxima expressa pelo $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ para o protocolo de rampa em esteira rolante foi pela correção de Foster com suporte de mãos (COSTA; CARREIRA, 2009).

4.4.4. Questionário de Minnesota sobre qualidade de vida (QM)

O questionário da qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca portadores de fração de ejeção reduzida e cardiopatia isquêmica, *Minnesota Living with Heart Questionnaire* (MLHFQ), é umas das mais importantes ferramentas para essa avaliação. Embora seja um questionário em língua estrangeira já apresenta validação da versão em português (CARVALHO *et al.*, 2009). Dessa forma, os pacientes foram submetidos ao questionário original na versão traduzida em português no dia zero e após 12 semanas para avaliação dos sintomas e confirmação da estabilidade clínica durante o período da pesquisa

5 ANÁLISE DOS DADOS E ESTATÍSTICA

Os resultados foram organizados em planilha excel[®] (Microsoft[™], EUA, 2017) e apresentados como média \pm desvio padrão da média (DP), diferença média (DM) e desvio padrão da diferença entre médias (DPDM). A definição da amostra foi feita pelo teste Shapiro-Wilks. A repetibilidade teste-reteste foi avaliada por limites de concordância (LOA) de 95%, o que significa calcular os limites superior e inferior nos quais 95% das diferenças devem ocorrer na mesma unidade em que foram medidas e são calculados como o produto de 1,96 pelo desvio padrão da diferença entre Teste 1 e Teste 2 (BLAND; ALTMAN, 1986). O coeficiente de repetibilidade (CR) foi calculado como $1,96 * DP$ da porcentagem de mudança (CORTÉS *et al.*, 2007) e ponto de corte teórico $\leq 20\%$ para distribuição normal, sendo ideal para cálculos de média e homogeneidade da amostra.

O teste do qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para cálculos das variáveis antropométricas, comorbidades e medicamentos. Variáveis de NT-proBNP e de Ecocardiografia tecidual foram convertidos em logaritmo por apresentarem distribuição não paramétrica, concordante com outros estudos. Variáveis de exercício apresentaram distribuição normal. O poder do estudo e sua validação foi baseado em teste t-pareado para as principais variáveis de interesse, o $V'_E - V'CO_{2slope}$ e o OUES. Keteyan *et al.* (2010) descreveram uma diferença média de 2,5 e 186 mL, com um desvio padrão da diferença de 1,7 e 132 mL para o $V'_E - V'CO_{2slope}$ e OUES, respectivamente, o que para um $n=10$ fornece um poder $>0,8$ com um $\alpha=0,05$.

6 RESULTADOS

O estudo foi efetuado na população final de 10 participantes, com idade média de 64 ± 7 anos de idade, sendo 30% do sexo feminino. Não houve diferença estatística nesta avaliação para as variáveis estudadas ($p > 0,05$ para todas). Os resultados das variáveis antropométricas, clínicas e de teste neuro-humoral, ECO-T e TECP na primeira avaliação, após 12 semanas e a respectiva significância estatística estão representados na Tabela 1.

De acordo com os dados da tabela 1, o comparativo entre a média do teste 1 e do teste 2, mostra que não houve significância estatística no teste-reteste, tanto nos dados antropométricos, quanto na classe funcional e escore de qualidade de vida, significando que o grupo se manteve estável. A maioria do grupo também apresentava as principais comorbidades relacionadas às doenças cardiovasculares (HAS, Diabetes e Dislipidemia), o que possibilitou um grupo bastante homogêneo ($p = 1,000$). Com relação à terapêutica, todos os participantes mantiveram o tratamento, exceto um paciente que necessitou usar modulador inibitório para controle da frequência cardíaca e realização posterior do ECO-T para melhor avaliação da função diastólica, porém isso não interferiu na significância estatística ($p = 0,980$).

Em relação aos testes diagnósticos, o NT-proBNP pós exercício no teste-reteste, não apresentou significância estatística, confirmando a estabilidade clínica dos pacientes e relação à IC. Todas as variáveis do TECP descritas na tabela 1, não apresentaram significância estatística, demonstrando que o exame não sofreu variabilidade na sua precisão, tanto em relação metodologia deste, quanto à performance dos participantes. Por fim, as variáveis do ECO-T não apresentaram significância estatística no teste-reteste. Cabe comentar que o mesmo ecocardiografista manteve-se cego em relação aos resultados anteriores (teste 1), pois não havia arquivo salvo no software do aparelho diagnóstico para comparativo ao realizar o teste 2.

Tabela 1 - Características gerais, de ecocardiografia tecidual e TECP com NT-proBNP após o exercício para os dois momentos de avaliação participantes. (n= 10), Campo Grande, MS - 2020.

Variáveis	Teste 1	Teste 2	p
Antropométricas			
Peso, Kg	81±14,6	82±14,5	0,080
IMC, Kg/m ²	30±3,8	30,4±4,0	0,100
NYHA I/II, n	2/8	1/9	0,980
Escore QM	28,3±25,7	26,1±20,0	0,604
Comorbidades, n			
HAS	10	10	1,000
Diabetes mellitus	7	7	
Dislipidemia confirmada	7	7	
AIT prévio	1	1	
Medicamentos, n			
Anticoagulante oral	1	1	0,980
Antilipemiente	10	10	
Vasodilatador coronariano	2	2	
Antihipertensivo	10	10	
Hipoglicemiente oral	7	7	
Diurético de alça	2	2	
Antiagregante plaquetário	9	9	
Glicosídeo cardíaco	1	1	
MI nó sinusal	0	1	
NT-ProBNP			
Pós-exercício, pg mL ⁻¹	581±453	676±603	0,275
TECP incremental máximo			
V̇O ₂ , mL min ⁻¹	1,63±0,4	1,59±0,3	0,623
V̇O ₂ , mL min ⁻¹ kg ⁻¹	20,2±4,2	19,7±4,9	0,674
Tempo de exercício, min	8,4±2,5	9,3±2,0	0,239
FC, bpm	126±19	128±22	0,750
O ₂ -pulso, mL bat ⁻¹	13,1±3,3	12,9±4,2	0,570
V _E , L min ⁻¹	63±17	62±15	0,629
OUES, l min ⁻¹	1,46±0,5	1,48±0,4	0,799
V _E - V̇CO _{2slope}	35±6,5	36±6,0	0,491
V _E - V̇CO _{2nadir}	32,5±3,8	33,6±4,7	0,285
Ecocardiograma tecidual			
VAE, mL m ²	33±4	34±5	0,375
E', cm s ⁻¹	62±14	66±24	0,695
e', cm s ⁻¹	7,3±1,5	7,6±2,9	0,744
E'/e'	9,4±2,3	9,3±3,4	0,939
FE, mL	56±17	55±17	0,712

Abreviações: IMC: índice de massa corpórea; NYHA: classificação funcional da New York Heart Association; QM: Questionário Minnesota; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; AIT: Acidente isquêmico transitório; MI: modulador inibitório; NT-proBNP: pró-peptídeo natriurético do tipo B terminal; TECP: Teste de Exercício Cardiopulmonar; V̇O₂: pico de consumo de oxigênio; FC: frequência cardíaca; O₂: oxigênio; V_E: Ventilação-minuto; OUES: Determinação de Eficiência da Inclinação de Consumo de Oxigênio; V̇CO₂: produção de gás carbono; VAE: volume atrial esquerdo; E': porção inicial e positiva da curva de velocidade diastólica; e': porção terminal da curva de velocidade diastólica; E'/e': relação das curvas de velocidade diastólica; FE: fração de ejeção.

No estudo da repetibilidade, de acordo com a tabela 2, verificamos que o melhor CR foi para o NT-proBNP, de 10%. Para o ECO-T, a onda E de fluxo transmitral e o volume de átrio esquerdo, com CR de 18% e 17%, respectivamente, representaram os melhores resultados. Para o TECP, o melhor CR foi calculado para V_E - V̇CO_{2nadir}, de 17%.

Tabela 2 - Comparação entre os dois testes para parâmetros de disfunção diastólica pelo ecocardiograma tecidual e eficiência ventilatória pelo TCPE com dosagem NT-proBNP após o exercício (n=10), Campo Grande, MS - 2020.

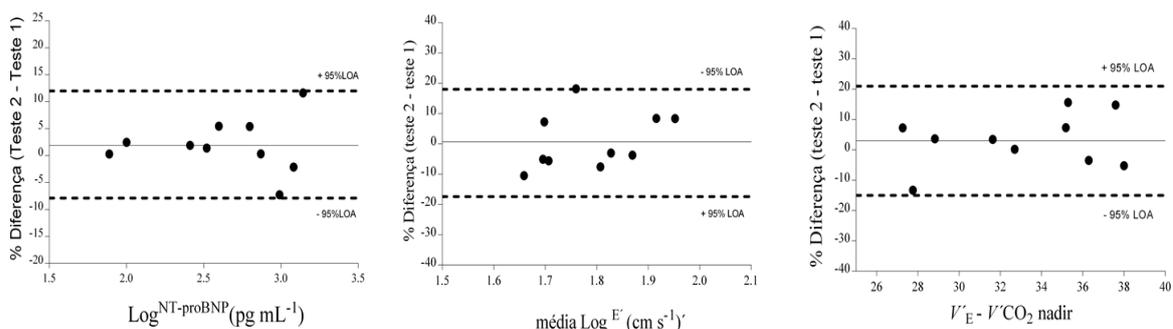
Variáveis	Média (DP) teste 1	Média (DP) teste 2	DM	DPDM	LOA (valor absoluto)	CR (%)
Neuro-humoral						
NT-proBNP, pg mL ⁻¹	581±453	676±603	95	434	-756/946	10
Ecocardiografia						
VAE, mL.m ²	33,2±8,2	37,9±14,9	4,7	14,4	-24/33	17
E', cm s ⁻¹	62±14	66±24	3,2	37	-43/51	18
e', cm s ⁻¹	7,3±1,5	7,6±2,9	0,3	2,6	-4,7/5,3	30
E'/e'	9,4±2,3	9,3±3,4	-0,1	3,3	-6,5/6,3	30
TCPE						
V'O ₂ , L min ⁻¹	1,63±0,4	1,59±0,3	-0,04	0,24	-0,5/0,4	25
OUES, L min ⁻¹	1,46±0,5	1,48±0,4	0,02	0,26	-0,5/0,5	35
V'E- V'CO _{2slope}	35±6,5	36±6,0	1,1	4,8	-8,3/11,0	26
V'E- V'CO _{2nadir}	33±4,0	34±5,0	1,1	3,0	-4,8/7,0	17

Abreviações: DP=desvio padrão; DM=diferença entre médias; DPDM=desvio padrão da diferença entre médias; LOA=limites de concordância 95%; CR=coeficiente de repetibilidade; VAE=volume do átrio esquerdo; E'=onda E do fluxo transmitral; e'(lateral)=velocidade da onda e' no anel lateral da valva mitral; V'O₂=consumo pico de oxigênio. OUES=eficiência da inclinação do consumo de oxigênio; V'E- V'CO_{2slope}= inclinação da eficiência ventilatória; V'E- V'CO_{2nadir}= nadir da relação V'E- V'CO₂; TCPE = teste cardiopulmonar de exercício.

O CR é muito sensível a valores extremos, dessa forma foi necessária a transformação da média dos resultados do NT-proBNP e das variáveis da função diastólica do ECO-T em valores logarítmicos, para melhor abordagem dos resultados das duas aferições.

Na figura 3 seguinte, apresentamos as três variáveis mais reproduzíveis, pelo diagrama de Bland-Altman e Limites de Concordância (LOA 95%), as quais são NT proBNP, a onda E de fluxo transmitral e o V'E - V'CO_{2nadir}, nos quais as diferenças entre as duas aferições (teste-reteste) é plotada como uma função de sua média (HULLEY *et al.*, 2015).

Figura 3 Representação pelo diagrama de Bland-Altman e Limites de Concordância (LOA 95%) para as três variáveis mais reproduzíveis (A- NT proBNP, B- Onda E de fluxo transmitral e C- V'E - V'CO₂ nadir)



7 DISCUSSÃO

Esse estudo mostrou que a variabilidade de três métodos diferentes comuns de abordagem no acompanhamento de pacientes cardíacos, que são a ecocardiografia, a dosagem neuro-humoral pelo NT-proBNP após o exercício e uma variável de eficiência ventilatória após TECP mostram baixo coeficiente de repetibilidade, indicando boa reprodutibilidade e podem ser usados conjuntamente nessa população de doentes coronariopatas com disfunção diastólica. Além do NT-proBNP, a onda E de fluxo transmitral e o $V'_{E-V'CO_{2nadir}}$ apresentaram os melhores valores de repetibilidade a longo prazo.

A precisão de teste diagnóstico tem influência importante no poder estatístico de um estudo, ou seja, quanto mais preciso for um teste diagnóstico ou uma medida, maior o poder que um determinado tamanho de amostra tem para estimar os valores médios e testar hipóteses. Dessa forma, a precisão, também denominada repetibilidade, confiabilidade e consistência, é afetada pelo erro aleatório, ou seja, “quanto maior o erro, menor é a precisão da aferição”, e para minimizar o erro sistemático (viés) é importante controlar as três principais fontes de variabilidade: do observador, do instrumento e do sujeito (HULLEY *et al.*, 2015).

De acordo com Nordenskjöld *et al.* (2013), a variabilidade a longo-prazo do NT-proBNP mostrou resultados entre 21% a 57% de CR. Porém, como bem apontado pelos autores, a maioria dos estudos não tem um critério de estabilidade bem definido e variações nos níveis deste neuro-hormônio são possíveis de ocorrer com mudanças no tratamento e alterações clínicas.

Em nosso estudo realizou-se reavaliações clínicas semanais e um questionário de sintomas no início e no final do estudo, confirmando a estabilidade dos pacientes. Convém lembrar que a utilização de transformação logarítmica reduz o valor do CR (CORTÉS *et al.*, 2007), mas, mesmo assim, nossos resultados ficaram bem abaixo de outro estudo com a mesma abordagem, mas sem verificação regular de estabilidade clínica (CR de 21% em 12 meses) (CORTÉS *et al.*, 2007). No entanto, nossa abordagem foi de dosagem após duas horas de um teste máximo para tolerância física e novos estudos serão necessários para comprovar se existe vantagem na repetibilidade nestas condições.

Ao contrário do NT-proBNP, as medidas de ECO-T mostraram repetibilidade acima da média de medidas a curto prazo de repetibilidade em indivíduos com IC ou saudáveis (5-10%) para onda E, e'ou E/e' (RICHARDS *et al.*, 2007; GOTTDIENER *et al.*, 1995). Não encontramos referência a medidas de repetibilidade a longo prazo para estas variáveis de DD em coronariopatas estáveis. Medidas intra-observador para ECO-T são bastante examinador-dependente e protocolos bem definidos de tomada da imagem devem ser realizados. Os

melhores resultados em nosso estudo se deram para a onda E de fluxo transmitral e volume do átrio esquerdo, pelo menos para variabilidade a longo prazo. Porém, em uma revisão sobre a repetibilidade a curto prazo em uma população geral ou de hipertensos, os limites de concordância ficaram entre valores médios de -20/20 cm/s, bem abaixo de -43/51 cm/s de nosso estudo para a onda E de fluxo transmitral (RICHARDS *et al.*, 2007).

Para as variáveis de eficiência ventilatória, os valores de CR neste estudo foram maiores do que relatado na literatura para indivíduos saudáveis, a curto prazo, em média 35%. Isto seria esperado, pois a longo prazo a possibilidade de variações nas respostas ventilatórias secundárias a variações na função cardíaca seriam maiores. Não encontramos estudos de repetibilidade a longo prazo nesta população, mas nosso estudo concorda com estudo populacional anterior mostrando que o $V_E - V_{CO_2 \text{ nadir}}$ é o mais reprodutível das variáveis de eficiência ventilatória (FRIKHA *et al.*, 2015).

8 CONCLUSÃO

O NT-proBNP após o exercício, comparado às variáveis de disfunção diastólica e eficiência ventilatória, mostrou-se o mais reprodutível, com menor coeficiente de repetibilidade. As variáveis do ECO-T não sofreram variabilidade na sua precisão mantendo-se o pesquisador cego quanto aos resultados comparativos. O QM foi útil para assegurar e confirmar a estabilidade clínica e funcional garantindo controle da pesquisa, assim como, as variáveis de exercício pelo TECP quanto a performance dos participantes, garantindo a precisão das ferramentas metodológicas. No entanto a combinação destas variáveis no acompanhamento sugere que o NT-proBNP, a onda E de refluxo transmitral e o $V'_E-V'CO_{2\text{na dir}}$ seriam os parâmetros mais confiáveis na monitorização desta população de pacientes a longo prazo.

REFERÊNCIAS

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet**, v.1, n. 8476, p. 307-310, 1986.

BLEUMIRK, G. S.; KNETSH, A. M.; STURKENBOOM, M. C.; STRAUS, S. M.; HOFMAN, A.; DECKERS, J. W. Quantifying heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. **Eur Heart J**, v. 25 n.18, p.1614-1219, 2004.

COSTA, R. V. C.; CARREIRA, M. A. M. Q.; **Ergometria: ergoespirometria, cintilografia e ecocardiograma de esforço**. 2ª ed. rev. e atual. São Paulo: Editora Atheneu, cap. 6, p. 20-21, 2009.

COSTA, R. V. C.; CARREIRA, M. A. M. Q.; **Ergometria: ergoespirometria, cintilografia e ecocardiograma de esforço**. 2ª ed. rev. e atual. São Paulo: Editora Atheneu, cap. 6, p. 145, 2009.

BUNTING, K. V.; STEEDS, R. P.; SLATER, L. T.; ROGERS, J. K.; GKOUTOS, G. V.; KOTECHA, D. A. Practical Guide to Assess the Reproducibility of Echocardiographic Measurements. **J Am Soc Echocardiogr**. v. 32, n.12, p.1505-1515, 2019.

CORTÉS, R.; RIVERA, M.; SALVADOR, A.; et al. Variability of NT-proBNP plasma and urine levels in patients with stable heart failure: a 2-year follow-up study. **Heart**, v.93, n. 8, p. 957-962, 2007.

EDELMAN, F.; GELBRICH, G.; DUNGEN, H. D.; FROLING, S.; WACHTER, R.; STAARENBERG, R.; BINDER, L.; TOPPER, A.; LASHKI, D. J.; SCHWARZ, S.; HERRMANN-LINGEN, C.; LOFFLER, M.; HASENFUSS, G.; HALLE, M.; PIESKE, B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Results of the Ex-DHF (Exercise training in diastolic heart failure) pilot study. **J Am Coll Cardiol**, v. 58, n.17, p. 178-1791, 2011.

FRIKHA, Z.; GIRERD, N.; HUTTIN, O.; et al. Reproducibility in echocardiographic assessment of diastolic function in a population-based study (the STANISLAS Cohort study). **PLoS One**, v.10, n.4, p. e0122336, 2015.

FOOTE, R. S., *et al.* Detection of Exercise-Induced Ischemia by Changes in B-Type Natriuretic Peptides. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n.10, p. 1980-1987, 2004.

GOTTDIENER J. S.; LIVENGOOD, S. V.; MEYER, P. S.; CHASE, G. A. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. **J Am Coll Cardiol**, v.25, n. 2, p. 424-430, 1995.

GUAZZI, M. Reproducibility of cardiopulmonary exercise test variables: getting into an additional strength of the test. **Eur J Prev Cardiol**, v. 21, n. 4, p. 442-444, 2014.

GUAZZI, M.; BORACCHI, P.; LABATE, V.; ARENA, R.; REINA, G. Exercise oscillatory breathing and NT-proBNP levels in stable heart failure provide the strongest prediction of

cardiac outcome when combining biomarkers with cardiopulmonary exercise testing. **J Card Fail**, v.18, n. 4, 313-320, 2012.

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica**. 4ª ed – Porto Alegre: Artmed, p. 35-58, 2015.

KAVANAGH, T.; MERTENS, D. J.; HAMM, L. F.; BEYENE, J.; KENNEDY, J.; COREY, P.; et al. Prediction of long-term prognosis in 12169 men referred for cardiac rehabilitation. **Circulation**, v. 106, n.6, p. 666-671, 2002.

KITZMAN, D. W.; BRUBAKER, P. H.; HERRINGTON, D. M.; MORGAN, T. M.; STEWART, K. P.; HUNDLEY, W. G.; ABDELHAMED, A.; HAYKOWSKY, M. J. Effect of endurance training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. A randomized, controlled, single blind trial. **J Am Coll Cardiol**, v. 62, n.7, p. 584-592, 2013.

MAGALHÃES, C.C.; SERRANO, J. R. C. V.; CONSOLIM-C, F. M.; NOBRE, F.; FONSECA F. A. H.; FERREIRA, J. F. M.; et al. **Tratado de Cardiologia**: SOCESP. 3.ed. Barueri: Manole, cap. 5, p. 639-643, 2015.

MARTINS, A. D. M.; SIMÃO, N. S. **Cardiologia clínica**: a prática da medicina ambulatorial. Barueri: Manole, 2017.

MATHIAS, W, J. **Manual de ecocardiograma**. 4 ed. Barueri, SP: Manole, p. 189-208, 2016.

MENEGHELO, R. S.; ARAÚJO, C. G. S.; STEIN, R.; MASTROCOLLA, L. E.; ALBUQUERQUE, P. F.; SERRA, S. M.; et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Egométrico. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n.5, supl.1, 2010.

MITTER, S. S.; SHAH, S. J.; THOMAS, J. D.; A test in context: E/A and E/e to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. **J Am Coll Cardiol**, v.69, n.11, p.1451- 1464, 2017.

MOTTRAM, P. M.; HALUSKA, B. A.; MARWICK, T. H. Response of B-type natriuretic peptide to exercise in hypertensive patients with suspected diastolic heart failure: correlation with cardiac function, hemodynamics, and workload. **Am Heart J**, v.148, n. 2, p. 365-370, 2004.

NAGUEH S. F.; SMISETH, A. O.; APPLETON C. P.; 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. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v.17, n.12, p.1321-1360, 2016.

NOBRE, F. **Cardiologia de consultório**: soluções práticas na rotina do cardiologista. 2.ed. Barueri: Manole, 2016.

NORDENSKJÖLD, A. M.; AHLSTRÖM H.; EGGERS, K. M.; FRÖBERT, O.; VENGE, P.; LINDAHL, B. Short-and long-term individual variation in NT-proBNP levels in patients with stable coronary artery disease. **Clin Chim Acta**, v. 422, p.15-20, 2013.

NOGUEIRA P.R.; RASSI, S; CORRÊA, K. S. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário, **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, set. 2010. Disponível em:< <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000102> >. Acesso em: 08 set. 2020.

OHARA, T.; LITTLE, W. C. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. **Curr Opin Cardiol**, v. 25, n. 6, p. 613-621, 2010.

ONYEMELUKWE, O. U.; OVATI, A. I.; DANBAUCHI, S. S.; OBASOHAN, A. B-Type Natriuretic Peptides (BNP) and Tissue Doppler E/e' Before and After 4 Weeks Standard Treatment of African Heart Failure Subjects: The ABU-BNP Longitudinal Survey. **Vasc Health Risk Manag**, v.15, p. 559-569, 2019.

PLENTZ, R. D. M., et al. Treinamento Muscular Inspiratório em pacientes com Insuficiência cardíaca: Metanálise de Estudos Randomizados. **Arq Bras Cardiol**, v. 99, n.2, p. 762-771, 2012.

RICHARDS, A. M. Variability of NT-proBNP levels in heart failure: implications for clinical application. **Heart**, v. 93, n. 8, p. 899-900, 2007

RIBEIRO, A. L.; DUNCAR, B. B.; BRART, L. C.; LOTUFO, P. A.; MILL, J. G.; BARRETO, S. M. Cardiovascular health. In Brazil. **Circulation**, v.133, p. 422-433, 2016.

SHERIF, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: Na Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cradiovascular Imaging. **J Am Soc Ecocardiogr**, v. 29, n.1, p. 277-314, 2016.

SMART, N. A.; HALUSKA, B.; JEFFRIESS, L.; LEUNG, D. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. **Congest Hear Fail**, v. 18, n.6, p. 295-301, 2012.

STEPHEN, L. R.; GREENBERG, S.; LIU, H.; ESSON, K. H. A race against time: the challenge of cardiovascular disease in developing economies. **New York: Center for Global Health and Economic Development**, Columbia University, 2004.

THORSTENSEN, A.; DALEN, H.; AMUNDSEN, B. H.; AASE, A. S.; STOYLEN, A. Reproducibility in echocardiographic assessment of the left ventricular global and regional function, the HUNT study. **Eur J Echocardiogr**, v.11, n.2, 149-156, 2010.

WRITING GROUP MEMBERS; MOZAFFARIAN, D.; BENJAMIN, E. J.; GO, A. S.; ARNETT, D. K.; BLAHA, M. J., et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v.133, n.4, p.e38-360, 2016.

WILLIAMSON, M. A.; SNYDER, L. M. **Wallach**: interpretação de exames laboratoriais. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

YANCY, C. W.; JESSUP, E. R.; BOZKURT, B.; et al. Guidelines for the management of heart failure. **Circulation**, v. 128, n. 16, p. 240-327, 2013.

YURTDAS, M.; OZCAN, I. T.; TAMER, L.; CIN, V.G.; DÖVEN, O.; SEYIS, A.S.; AKKUS, M.N. Níveis de NT-Pro-BNP e sua resposta ao exercício em pacientes com fluxo coronário lento. **Arq Bras Cardiol**, vol. 99 n.6, p. 1115-1122, 2012.

APÊNDICE 1 - FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE COLETA: MESTRADO

NOME:
PESO:
TELEFONE CONTATO:

SEXO:
ALTURA:
TCLE: () SIM

DN:
GRUPO: () 1 () 2

IDADE:

PRIMEIRA ETAPA:

DATA:

PORTADOR DE CORONARIOPATIA: () SIM () NÃO

ASSINTOMÁTICO HÁ 30 DIAS: () SIM () NÃO
DISFUNÇÃO DIASTÓLICA PRESENTE: () SIM () NÃO

ASSINATURA TCLE: () SIM () ANEXO

PRIMEIRA/QUARTA ETAPA

DATA:

QUESTIONÁRIO DE MINNESOTA

Score: pontos () anexo

MEDICAMENTOS:

SEGUNDA/QUARTA ETAPA (2ª VISITA) - DR RICARDO

MAGNANI

DATA: () Anexo

Realizado Us doppler - DFM: () SIM () NÃO

Diâmetro basal da artéria braquial:

Diâmetro da artéria braquial após isquemia a cada 10 segundos:

1º min

2º min

3º min

SEGUNDA/QUARTA ETAPA (1ª VISITA): DR REIBY MUSTAFA

DATA:

Ecocardiograma bidoppler tecidual () ANEXO

Presença - Disfunção Diastólica: () sim () não

SEGUNDA/QUARTA ETAPA (3ª VISITA):

DATA:

TCPE: Temp °C; UR: %; Pa: atm

Pimax Pré Te/ Teste cardiopulmonar de exercício/ NT-PróBNP 2 hs após

TCPE

Protocolo de Rampa carga incremental 20/20" em Esteira rolante

Velocidade final: km/h Inclinação final: % Tempo de exercício: min

Data: / / Anexo ()

Previsto Medido 2 hs Pós TCPE

V'O₂pico

LV1

FC pico

NT- PróBNP

Pimáx repouso

Pemáx repouso

Lista de Anexos

- () TCLE
() MINNESOTA
() DFM
() ECO
() TRP + TMI

ANEXO 1 – ESCALA DE BORG ADAPTADA

Escala de Borg Adaptada - (VIVACQUA, R.; HESPANHA, R., 1992)

Escala de 0 a 10.....	Percepção Subjetiva de Cansaço
• 0	Repouso
• 1.....	
• 2.....	Leve
• 3.....	
• 4.....	Moderado
• 5.....	
• 6.....	Pouco intenso
• 7.....	
• 8.....	Intenso
• 9.....	
• 10.....	Exaustivo

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO DE MINNESOTA

Durante o último mês seu problema cardíaco o impediu de viver como você queria por quê?

	///	///	///	///	///	///	///
	Pré	6m	12m	18m	24m	36m	48m
1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas	()	()	()	()	()	()	()
2. Obrigando você a sentar ou deitar para descansar durante o dia	()	()	()	()	()	()	()
3. Tornando sua caminhada e subida de escadas difícil	()	()	()	()	()	()	()
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil	()	()	()	()	()	()	()
5. Tornando suas saídas de casa difícil	()	()	()	()	()	()	()
6. Tornando difícil dormir bem a noite	()	()	()	()	()	()	()
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difícil	()	()	()	()	()	()	()
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil	()	()	()	()	()	()	()
9. Tornando seus passatempos, esportes e diversão difícil	()	()	()	()	()	()	()
10. Tornando sua atividade sexual difícil	()	()	()	()	()	()	()
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta	()	()	()	()	()	()	()
12. Causando falta de ar	()	()	()	()	()	()	()
13. Deixando você cansado, fatigado ou com pouca energia	()	()	()	()	()	()	()
14. Obrigando você a ficar hospitalizado	()	()	()	()	()	()	()
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos	()	()	()	()	()	()	()
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações	()	()	()	()	()	()	()
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos	()	()	()	()	()	()	()
18. Fazendo você sentir uma falta de auto controle na sua vida	()	()	()	()	()	()	()
19. Fazendo você se preocupar	()	()	()	()	()	()	()
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas	()	()	()	()	()	()	()
21. Fazendo você sentir-se deprimido	()	()	()	()	()	()	()

NÃO

MUITO
POUCO

DEMAIS

0

1

2

3

4

5