

Valor prognóstico da normalização da resposta ventilatória ao exercício para o consumo máximo de oxigénio na insuficiência cardíaca [88]

ALEXANDRA TOSTE, RUI M. SOARES, JOANA FELICIANO, VALESKA ANDREOZZI, SOFIA SILVA, SANDRA ALVES, LURDES FERREIRA, ANA ABREU, RUI CRUZ FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2010; 29 (09): 1305-1320

RESUMO

As provas de esforço cardiorrespiratórias (PECR) constituem um método objectivo de avaliação da capacidade funcional bem como de estratificação do prognóstico em doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICCr). Neste trabalho estudámos o valor prognóstico de um parâmetro derivado das PECR recentemente descrito, o declive da relação entre a ventilação minuto e a produção de dióxido de carbono normalizado para o consumo de oxigénio de pico ($dVE/VCO_2/VO_{2p}$).

Métodos: Estudámos prospectivamente 157 doentes com ICCr estável com cardiomiopatia dilatada que realizaram uma PECR máxima limitada por sintomas segundo o protocolo de Bruce modificado. O valor prognóstico do $dVE/VCO_2/VO_{2p}$ foi determinado e comparado com o dos parâmetros clássicos da PECR.

Resultados: Durante o seguimento faleceram 37 doentes e 12 foram transplantados. Nos sobreviventes o seguimento médio foi de 29,7 meses (12-36). A análise multivariada de Cox revelou que o $dVE/VCO_2/VO_{2p}$ foi, de todos os parâmetros estudados, aquele que apresentou maior poder prognóstico. Um $dVE/VCO_2/VO_{2p} \geq 2,2$ assinalou os casos de maior risco.

Combining ventilatory efficiency and peak oxygen consumption in the prognostic assessment of patients with chronic heart failure

ABSTRACT

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is an objective method for assessment of functional capacity and for prognostic stratification of patients with chronic heart failure (CHF). In this study, we analyzed the prognostic value of a recently described CPET-derived parameter, the minute ventilation to carbon dioxide production slope normalized for peak oxygen consumption (VE/VCO_2 slope/ pVO_2).

Methods: We prospectively studied 157 patients with stable CHF and dilated cardiomyopathy who performed maximal CPET using the modified Bruce protocol. The prognostic value of VE/VCO_2 slope/ pVO_2 was determined and compared with traditional CPET parameters.

Results: During follow-up 37 patients died and 12 were transplanted. Mean follow-up in surviving patients was 29.7 months (12-36). Cox multivariate analysis revealed that VE/VCO_2 slope/ pVO_2 had the greatest prognostic power of all the parameters

Conclusão: A normalização da resposta ventilatória ao exercício para o consumo de oxigénio parece aumentar o valor prognóstico das PECR em doentes com ICCr.

Palavras-chave:
Insuficiência cardíaca;
Prova de esforço; Prognóstico

studied. A VE/VCO₂ slope/pVO₂ of ≥ 2.2 signaled cases at higher risk.

Conclusion: Normalization of the ventilatory response to exercise for peak oxygen consumption appears to increase the prognostic value of CPET in patients with CHF.

Key words
Heart failure; Exercise testing; Prognosis

INTRODUÇÃO

A prova de esforço cardiorrespiratória (PECR) apresenta um papel central na avaliação e seguimento dos doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICCr), permitindo a avaliação objectiva da capacidade funcional, a monitorização da resposta à terapêutica instituída e a estratificação do prognóstico⁽¹⁾.

São vários os parâmetros da PECR com importância prognóstica estabelecida, dos quais se destacam o consumo de oxigénio de pico (VO_{2p})⁽²⁾ e a eficiência ventilatória⁽³⁾, traduzida pelo declive (d) da relação linear entre a ventilação minuto (VE) e a produção de dióxido de carbono (VCO₂). Desde que seja atingido o limiar anaeróbico (LANA), um VO_{2p} inferior a 12 mL/kg/min em doentes que toleram terapêutica com bloqueadores beta, ou inferior a 14 mL/kg/min nos que não a toleram, associa-se a um prognóstico reservado⁽⁴⁾. Também, só por si, um dVE/VCO₂ superior a 35 identifica um grupo de doentes de elevado risco⁽³⁾.

A transplantação cardíaca está indicada nas situações de insuficiência cardíaca terminal, em que o doente se encontra sob terapêutica médica otimizada e, contudo, mantém sintomatologia grave^(5,6). Trata-se de uma opção terapêutica complexa, com uma mortalidade ao fim do primeiro ano que pode atingir 10 a 15%⁽⁷⁾, pelo que a mortalidade ao ano esperada no doente proposto para transplante deverá ser substancialmente superior.

INTRODUCTION

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) plays a central role in the assessment and follow-up of patients with chronic heart failure (CHF), as it is an objective method of evaluating functional capacity, monitoring response to therapy and stratifying prognosis⁽¹⁾.

Various CPET parameters are known to be of prognostic value, including peak oxygen consumption (pVO₂)⁽²⁾ and ventilatory efficiency⁽³⁾, as reflected in the slope of the linear relationship between minute ventilation (VE) and carbon dioxide production (VCO₂). As long as the anaerobic threshold (AT) is reached, pVO₂ of less than 12 mL/kg/min in patients under beta-blocker therapy, or less than 14 mL/kg/min in those who are intolerant to beta-blockers, is associated with poor prognosis⁽⁴⁾. Furthermore, by itself, a VE/VCO₂ slope of more than 35 identifies high-risk patients⁽³⁾.

Heart transplantation is indicated in patients with end-stage heart failure who despite optimized medical therapy continue to suffer severe symptoms^(5,6). This is a complex therapeutic option, with mortality at one year of 10-15%⁽⁷⁾, and so the expected mortality of any candidate for transplantation must be significantly greater.

In the context of stable CHF, assessment of pVO₂ is widely used to identify patients with worse prognosis who would derive greater benefit from heart transplantation. Thus, pVO₂

No contexto de ICCr estável, a medição do VO_{2p} tem sido muito utilizada na identificação dos doentes com o pior prognóstico e que mais beneficiarão de transplantação cardíaca. Assim, um valor de VO_{2p} inferior a 10 mL/kg/min, desde que o doente atinja o LANA, tem sido considerada uma indicação absoluta para esta alternativa terapêutica, na ausência de contraindicações⁽⁸⁾. Por outro lado, um doente com um VO_{2p} superior a 15 mL/kg/min, desde que superior a 55% do VO_2 máximo teórico, e na ausência de outras indicações, não deverá ser proposto para transplante⁽⁸⁾. Nos casos em que o VO_{2p} se encontra entre os 10 e 14-15 mL/kg/min a decisão de avançar para transplante cardíaco é controversa, podendo, então, o valor do dVE/VCO_2 assumir um papel importante na decisão^(9,10).

Mais recentemente, Guazzi et al⁽¹¹⁾ sugeriram um novo parâmetro derivado das PECR, o dVE/VCO_2 normalizado para o VO_{2p} ($dVE/VCO_2/VO_{2p}$) que, ao combinar duas variáveis com valor prognóstico estabelecido, poderia contribuir para o aumento da acuidade preditiva de eventos. Na população de 100 doentes com ICCr estudada por este grupo, o $dVE/VCO_2/VO_{2p}$ apresentou maior poder prognóstico que os dois parâmetros considerados isoladamente.

Resultados semelhantes foram obtidos por de Jong et al⁽¹²⁾ que, ao analisarem uma população de 109 doentes com obesidade mórbida pré-cirurgia correctiva desta, constataram o valor do $dVE/VCO_2/VO_{2p}$ na previsão de complicações pós-operatórias.

Contudo, estudos posteriores^(13, 14) apresentaram resultados divergentes, colocando em causa a validade deste novo parâmetro.

OBJECTIVO

O objectivo do presente estudo é avaliar se a combinação da resposta ventilatória ao exercício (definida pelo dVE/VCO_2) com o VO_{2p} , através do novo parâmetro $dVE/VCO_2/VO_{2p}$, pode contribuir para aumentar o valor prognóstico da PECR em doentes com ICCr.

of under 10 ml/kg/min, as long as the AT is reached, is considered an absolute indication for transplantation unless contraindicated⁽⁸⁾. On the other hand, a patient with pVO_2 of over 15 ml/kg/min, as long as this is more than 55% of predicted peak VO_2 , should not be proposed for transplantation in the absence of other indications⁽⁸⁾. In patients with pVO_2 of between 10 and 14-15 ml/kg/min, the decision to proceed to cardiac transplantation is controversial, and the VE/VCO_2 slope could make an important contribution in such cases^(9,10).

In 2003, Guazzi et al.⁽¹¹⁾ suggested a new CPET-derived parameter, the VE/VCO_2 slope normalized for pVO_2 ($VE/VCO_2\text{slope}/pVO_2$), which by combining two variables with established prognostic value may improve outcome prediction. In a population of 100 patients with CHF, VE/VCO_2 slope/ pVO_2 showed greater prognostic power than the two parameters considered in isolation.

Similar results were obtained by de Jong et al.⁽¹²⁾, who analyzed a population of 109 patients prior to corrective surgery for morbid obesity and found that VE/VCO_2 slope/ pVO_2 was predictive of post-surgical complications.

However, more recent studies^(13, 14) have shown conflicting results, calling into question the validity of this new parameter.

OBJECTIVE

The objective of the present study was to determine whether the combination of ventilatory response to exercise (as defined by the VE/VCO_2 slope) and pVO_2 , based on the new parameter VE/VCO_2 slope/ pVO_2 , helps increase the prognostic value of CPET in patients with CHF.

METHODS

We prospectively studied 157 patients with CHF due to dilated cardiomyopathy (DCM), 116 (74%) male, 100 (64%) with DCM of non-ischemic cause and 57 (36%) with ischemic

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Estudámos, prospectivamente, 157 doentes com ICCr por miocardiopatia dilatada (CMD), 116 (74%) do sexo masculino, 100 (64%) com CMD de causa não isquémica e 57 (36%) com CMD de etiologia isquémica, referenciados ao nosso laboratório para realização duma primeira PECCR.

Consideraram-se doentes com CMD de etiologia isquémica os que tinham antecedentes comprovados de enfarte agudo do miocárdio (ondas Q patológicas no electrocardiograma e/ou elevação significativa do valor laboratorial de creatinina cinase em internamento prévio) e/ou estenose de >50%, angiograficamente determinada, numa das principais artérias coronárias.

Foram incluídos apenas doentes que apresentavam, em estudo ecocardiográfico efectuado nos 30 dias prévios, dimensão telediastólica do ventrículo esquerdo ≥ 35 mm/m² e fracção de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$, e excluídos os que se encontravam em classe funcional IV da *New York Heart Association* (NYHA), os que tinham antecedentes de enfarte agudo do miocárdio ou angina instável nos últimos seis meses, doenças que limitassem a realização de exercício físico ou patologia pulmonar, renal ou hepática grave. A presença de doença pulmonar moderada ou grave foi, maioritariamente, excluída pela história clínica, observação e radiografia do torax, já que apenas em 24 doentes (15,4%) foi efectuada espirometria.

A idade média foi $51,8 \pm 12,8$ anos (21 a 80), o índice de massa corporal (IMC) $26,3 \pm 4,5$ kg/m² (17,6 a 38,1), a dimensão telediastólica do ventrículo esquerdo $41,3 \pm 5,3$ mm/m² (35 a 69) e a fracção de ejeção ecocardiográfica ventricular esquerda $27,0 \pm 8,4\%$ (10 a 40%). Setenta e nove por cento dos doentes encontravam-se em ritmo sinusal. De acordo com o registo do médico referenciador para a PECCR, 74,5% dos doentes encontravam-se em classe funcional \leq II da NYHA. O valor médio da creatinina sérica foi de $1,10 \pm 0,40$ mg/dL (0,6 a 2,1), o da hemoglobina $13,7 \pm 1,6$ g/dL (10,8 a 17,5) e o de NT-proBNP $2522,7 \pm 2551,2$ pg/mL (42,1 a 12983,0). Noventa e seis por

DCM, referido ao nosso laboratório para inicial cardiopulmonar exercício testing.

Patients were considered to have ischemic DCM if they had a documented history of myocardial infarction (pathological Q waves on electrocardiography and/or significant elevation of creatine kinase on laboratory tests during previous hospitalization) and/or >50% stenosis of a major coronary artery determined by angiography.

We included only patients who presented left ventricular (LV) end-diastolic dimension of ≥ 35 mm/m² and LV ejection fraction of $\geq 40\%$ on echocardiographic study in the previous 30 days, and excluded those in New York Heart Association (NYHA) functional class IV, those with myocardial infarction or unstable angina in the previous six months or with conditions that hindered physical exercise, and those with severe lung, kidney or liver disease. The presence of moderate or severe lung disease was excluded mainly on the basis of clinical history, observation and chest X-ray, spirometry being performed in only 24 patients (15.4%).

The patients' mean age was 51.8 ± 12.8 years (21-80), body mass index (BMI) 26.3 ± 4.5 kg/m² (17.6-38.1), LV end-diastolic dimension 41.3 ± 5.3 mm/m² (35-69), and LV ejection fraction determined by echocardiography $27.0 \pm 8.4\%$ (10-40%). Seventy-nine percent of patients were in sinus rhythm. According to the records of the referring physicians, 74.5% were in NYHA functional class I or II. Mean serum creatinine was 1.10 ± 0.40 mg/dl (0.6-2.1), hemoglobin 13.7 ± 1.6 g/dl (10.8-17.5) and NT-proBNP 2522.7 ± 2551.2 pg/ml (42.1-12983.0). Ninety-six percent of patients were medicated with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers (ARBs), 73% with beta-blockers, and 67% with spironolactone. Fifty-six patients (35.7%) either had at the time of CPET, or subsequently received during follow-up, a cardiac resynchronization device plus implantable cardioverter-defibrillator (31 patients) or an implantable cardioverter-defibrillator only (25 patients).

The combined endpoint was death or

cento dos doentes estavam medicados com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e/ou antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA II), 73% com bloqueadores beta (BB) e 67% com espironolactona. Cinquenta e seis doentes (35,7%) apresentavam no momento da PECR ou foram tratados após esta, durante o seguimento, com dispositivo de ressincronização cardíaca + cardiodesfibrilhador implantável (31 doentes) ou só com cardiodesfibrilhador implantável (25 doentes).

Foi considerado o evento combinado morte ou transplantação cardíaca urgente durante o seguimento. Nos doentes sem eventos o seguimento mínimo foi de 12 meses.

Metodologia da PECR

Os doentes efectuaram uma PECR máxima, limitada por sintomas, em tapete rolante computadorizado, segundo o protocolo de Bruce modificado. Foi utilizado um sistema *SensorMedics Vmax 229 (Yorba Linda, Calif.)* para análise dos gases e respiratórios e monitorização contínua de 12 derivações electrocardiográficas. O equipamento foi calibrado antes de cada procedimento. A recolha e análise dos gases respiratórios foi iniciada três minutos antes do começo do esforço, com o doente em ortostatismo, e manteve-se, tal como a monitorização electrocardiográfica, até ao sexto minuto da recuperação. Foi medida a tensão arterial em repouso, antes de cada incremento, no pico de esforço e ao primeiro, terceiro e sexto minuto da recuperação.

O VO_2 , o VCO_2 e a VE foram medidos continuamente, ciclo a ciclo. Foi definido como VO_{2p} a média do VO_2 nos últimos 30 segundos de prova. O dVE/VCO_2 foi calculado pelo computador do sistema.

Os doentes foram encorajados a efectuar exercício até uma razão VCO_2 / VO_2 (quociente respiratório - QR) $\geq 1,09$. O LANA, determinado pelo método do *V-slope* e corrigido, quando considerado necessário, utilizando o método do equivalente ventilatório do O_2 , foi atingido por todos os doentes.

Em nenhum caso ocorreu alteração da pressão arterial, arritmia, angor ou alteração electrocardiográfica que motivasse a interrupção

urgent heart transplantation during follow-up. In patients without events, the minimum follow-up was 12 months.

CPET methodology

Patients underwent symptom-limited maximal CPET on a computerized treadmill using the modified Bruce protocol. A *SensorMedics Vmax 229 (Yorba Linda, Calif.)* system was used for analysis of respiratory gases and continuous 12-lead electrocardiographic monitoring. The equipment was calibrated before each test. Collection and analysis of respiratory gases was begun three minutes before exercise with the patient in a standing position and was continued until the sixth minute of recovery, as was ECG monitoring. Blood pressure was measured at rest, before each increment, at peak effort, and at the first, third and sixth minute of recovery.

VO_2 , VCO_2 and VE were assessed breath-by-breath, with pVO_2 calculated as the mean of the last 30 seconds of the test. The VE/VCO_2 slope was calculated by the system's computer.

The patients were encouraged to continue until the VCO_2/VO_2 ratio (respiratory quotient [RQ]) was ≥ 1.09 . The AT, determined using the V-slope method, corrected when necessary using the ventilatory equivalent for oxygen, was achieved by all patients.

In no case did change in blood pressure, arrhythmia, angina or ECG alterations prompt interruption of the test in accordance with the criteria stipulated in international guidelines⁽¹⁵⁾, and thus all exams were terminated due to fatigue or dyspnea as perceived by the patient.

The patients' usual medication was not suspended before the test.

Parameters studied

The parameters analyzed were pVO_2 , percentage of predicted pVO_2 achieved (% predicted pVO_2 achieved), circulatory power (CP) ($pVO_2 \times$ peak systolic blood pressure), percentage of predicted oxygen pulse achieved, VE/VCO_2 slope and the new parameter that normalizes ventilatory response for pVO_2 , VE/VCO_2 slope/ pVO_2 .

da prova, de acordo com os critérios referenciados nas normas internacionais⁽¹⁵⁾, pelo que todos os estudos foram interrompidos por fadiga ou dispneia impedindo subjectivamente o doente de continuar o esforço.

Não foi interrompida a medicação habitual do doente antes da prova.

Parâmetros analisados

Analisámos o VO_{2p} , a percentagem do VO_2 máximo teórico atingida ($\%VO_{2MT}$), a potência circulatória ($PC=VO_{2p}$ x pressão arterial sistólica de pico), a percentagem do pulso de O_2 teórico atingida ($\%POT$), o dVE/VCO_2 e o novo parâmetro que normaliza a resposta ventilatória para o $VO_{2p} - dVE/VCO_2/VO_{2p}$.

Análise Estatística

Os resultados das variáveis analisadas são apresentados sob a forma de média \pm 1 desvio padrão. As diferenças entre doentes sem e com eventos foram testadas utilizando o teste *t* de Student (significância bilateral). Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

Foi realizada análise multivariada utilizando os modelos de risco proporcionais de Cox ajustados por idade, sexo, etiologia (isquémica *versus* não isquémica), ritmo (sinusal *versus* não sinusal) e IMC de modo a determinar o parâmetro das PECR com maior poder prognóstico para a ocorrência do evento combinado, morte ou transplantação cardíaca urgente.

Recorreu-se às curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dos modelos de regressão logística para avaliar a qualidade do modelo ajustado através do cálculo da área abaixo da curva (AUC) e para determinar o *cut-off* do novo parâmetro $dVE/VCO_2/VO_{2p}$.

Todas as análises foram efectuadas através do programa estatístico *R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.*

RESULTADOS

Os valores obtidos para os parâmetros das PECR analisados são apresentados na Tabela I.

Statistical analysis

The results for the variables studied are presented as means \pm one standard deviation. Differences between patients with and without events were compared using the two-tailed Student's *t* test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Multivariate analysis was performed using Cox proportional hazard models adjusted for age, gender, etiology (ischemic vs. non-ischemic), rhythm (sinus vs. non-sinus) and BMI in order to determine the CPET parameter with the greatest predictive power for the combined endpoint of death or urgent heart transplantation.

ROC (receiver operating characteristic) curves were constructed from the logistic regression models to assess the quality of the adjusted model based on the area under the curve (AUC) and to determine the cut-off for the new parameter VE/VCO_2 slope/ pVO_2 .

All analyses were performed using the statistical program R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

RESULTS

The results obtained for the CPET parameters studied are shown in Table I.

During follow-up, 37 patients (23.6%) died and 12 (7.6%) underwent urgent heart transplantation. Eighteen deaths (48.6%) were due to decompensated heart failure, nine (24.3%) to sudden death, three (8.1%) to non-cardiac causes, and seven (17.8%) to unknown causes.

In surviving patients, mean follow-up was 29.7 ± 8.1 months⁽¹²⁻³⁶⁾. The values for each of the parameters according to the absence or occurrence of events are presented in Table II and Figure 1.

On comparison of patients without and with events, no significant differences were found in age (51.2 ± 13.1 vs. 53.2 ± 12.3 years, $p=0.38$) or in LV end-diastolic dimension (39.5 ± 5.5 vs. 42.0 ± 7.7 mm/m², respectively,

Tabela I - Valor para cada parâmetro da PECR na população estudada

Parâmetros da PECR	
VO _{2p} (mL/kg/min)	20,1±6,1 (8,6 - 40,6)
%VO ₂ MT (%)	66,3±17,5 (30 - 109)
PC (mmHg.mL/kg/min)	3217±1272 (930 - 6339)
%POT (%)	88,4±28,0 (34 - 175)
dVE/VCO ₂	31,8±8,2 (18,4 - 63,6)
dVE/VCO ₂ /VO ₂ max	1,8±1,0 (0,6 - 6,1)

Table I - Values for each CPET parameter in the study population

CPET parameters	
pVO ₂ (mL/kg/min)	20.1±6.1 (8.6 - 40.6)
% predicted pVO ₂ (%)	66.3±17.5 (30 - 109)
CP (mmHg.mL/kg/min)	3217±1272 (930 - 6339)
% predicted O ₂ pulse (%)	88.4±28.0 (34 - 175)
VE/VCO ₂ slope	31.8±8.2 (18.4 - 63.6)
VE/VCO ₂ slope/p VO ₂	1.8±1.0 (0.6 - 6.1)

Durante o seguimento, faleceram 37 doentes (23,6%) e 12 (7,6%) foram submetidos a transplantação cardíaca urgente. Dezoito dos casos de óbito (48,6%) deveram-se a agudização de insuficiência cardíaca, nove (24,3%) a morte súbita, três (8,1%) a causa não cardíaca e em sete (17,8%) a causa foi desconhecida.

Nos doentes sobreviventes, o seguimento médio foi 29,7±8,1 meses (12 a 36). Os valores obtidos para cada um dos parâmetros de acordo com a ausência ou ocorrência de eventos são apresentados na Tabela II e na Figura 1.

p=0.061). However, LV ejection fraction was significantly lower in patients with events (22.1±7.2% vs. 29.2±8.0%, p<0.0001).

The Kaplan-Meier curves for this population revealed no difference between the sexes in occurrence of events. The association of BMI with the combined endpoint was also not statistically significant, although there was a trend for overweight (BMI 25-30 kg/m²) and obesity (>30 kg/m²) to have a protective effect. By contrast, patients with ischemic DCM or in non-sinus rhythm presented shorter event-free survival, with statistically significant differences (Figure 2).

Tabela II - Valores obtidos para cada um dos parâmetros de acordo com a presença de eventos

	Sem eventos (n=108)	Com eventos (n=49)	p
VO _{2p} (mL/kg/min)	22,1 ± 5,6 (10,3-40,6)	15,6 ± 4,6 (8,6-26,6)	< 0,001
%VO ₂ MT (%)	72,6 ± 15,0 (38-109)	52,4 ± 14,0 (30-93)	< 0,001
PC (mmHg.mL/kg/min)	3654 ± 1177 (1236-6739)	2252 ± 885 (930-5418)	< 0,001
%POT (%)	94,4 ± 28,4 (38-175)	75,1 ± 22 (34-136)	< 0,001
dVE/VCO ₂	29,4 ± 6,6 (18,4-53,6)	36,9 ± 9,2 (22-63,6)	< 0,001
dVE/VCO ₂ /VO _{2p}	1,47 ± 0,68 (0,65-4,83)	2,65 ± 1,24 (0,94-6,12)	< 0,001

Table II - Values for each parameter according to occurrence of events

	Without events (n=108)	With events (n=49)	p
pVO ₂ (mL/kg/min)	22.1 ± 5.6 (10.3-40.6)	15.6 ± 4.6 (8.6-26.6)	< 0.001
%predicted VO ₂ MT (%)	72.6 ± 15.0 (38-109)	52.4 ± 14.0 (30-93)	< 0.001
CP (mmHg.mL/kg/min)	3654 ± 1177 (1236-6739)	2252 ± 885 (930-5418)	< 0.001
% predicted O ₂ pulse (%)	94.4 ± 28.4 (38-175)	75.1 ± 22 (34-136)	< 0.001
VE/VCO ₂ slope	29.4 ± 6.6 (18.4-53.6)	36.9 ± 9.2 (22-63.6)	< 0.001
VE/VCO ₂ slope/p VO ₂	1.47 ± 0.68 (0.65-4.83)	2.65 ± 1.24 (0.94-6.12)	< 0.001

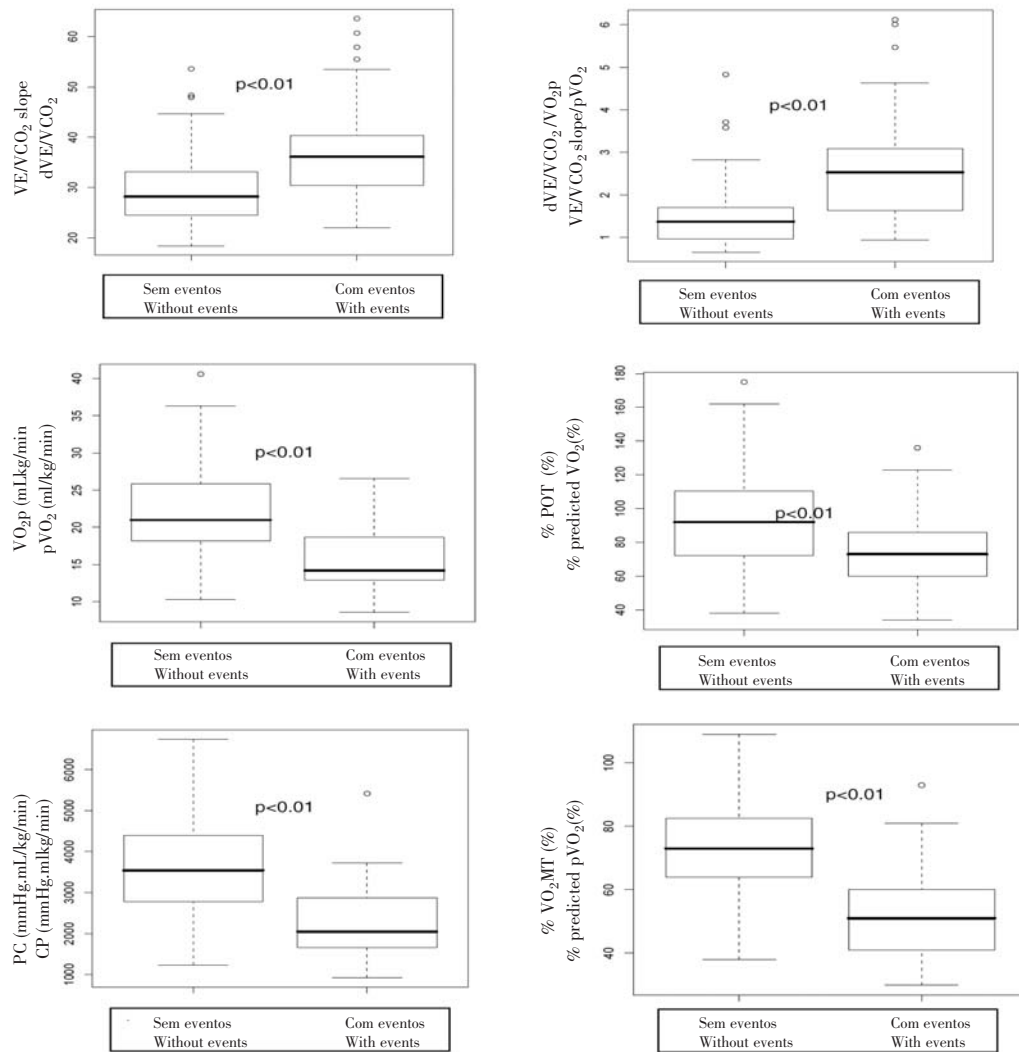


Figura 1. Valores obtidos para cada um dos parâmetros de acordo com a presença de eventos.
CP: circulatory power

Figure 1. Values for each of the parameters according to occurrence of events

Comparando os doentes sem e com eventos, não se verificou diferença significativa relativamente à idade ($51,2 \pm 13,1$ versus $53,2 \pm 12,3$ anos, $p=0,38$), nem em relação à dimensão telediastólica do ventrículo esquerdo ($39,5 \pm 5,5$ vs $42,0 \pm 7,7$ mm/m², respectivamente, $p=0,061$). Já a fracção de ejeção ventricular esquerda foi significativamente menor nos doentes com eventos ($22,1 \pm 7,2\%$ versus $29,2 \pm 8,0\%$, $p < 0,0001$).

As curvas Kaplan-Meier obtidas para esta população revelaram que a ocorrência de eventos não se relacionou com o sexo. As variações no IMC também não se associaram a diferenças estatisticamente significativas na

In multivariate analysis adjusted for gender, age, BMI, etiology (ischemic vs. non-ischemic DCM) and cardiac rhythm (sinus vs. non-sinus), all the variables were independent predictors of the combined endpoint. The calculated relative risks (RR) are shown in Table III.

Multivariate analysis using Cox proportional hazard models revealed that the new parameter VE/VCO₂ slope/pVO₂ was the best independent predictor of events (RR 2.23). The cut-off for this variable suggested by ROC curve analysis was 2.2 (Figure 4), and thus a value of more than 2.2 appears to signal cases at higher risk.

ocorrência do evento combinado, embora se tenha verificado uma tendência para uma protecção conferida pelo excesso de peso (IMC entre 25 e 30kg/m²) e obesidade (>30kg/m²). Por outro lado, doentes com CMD de etiologia isquémica ou com ritmo cardíaco não sinusal apresentaram sobrevidas livres de eventos mais curtas, com diferenças estatisticamente significativas (*Figura 2*).

Em análise multivariada ajustada por sexo, idade, IMC, diagnóstico etiológico (CMD isquémica *versus* CMD não isquémica) e ritmo

DISCUSSION

In patients with DCM and CHF, pVO₂ and VE/VCO₂ slope as determined by CPET have an established role in risk stratification and are used as prognostic parameters in determining indication for heart transplantation⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

pVO₂ reflects functional capacity, while VE/VCO₂ slope is a measure of ventilatory efficiency. The mechanisms underlying the enhanced ventilatory response to exercise characteristic of CHF patients are not known

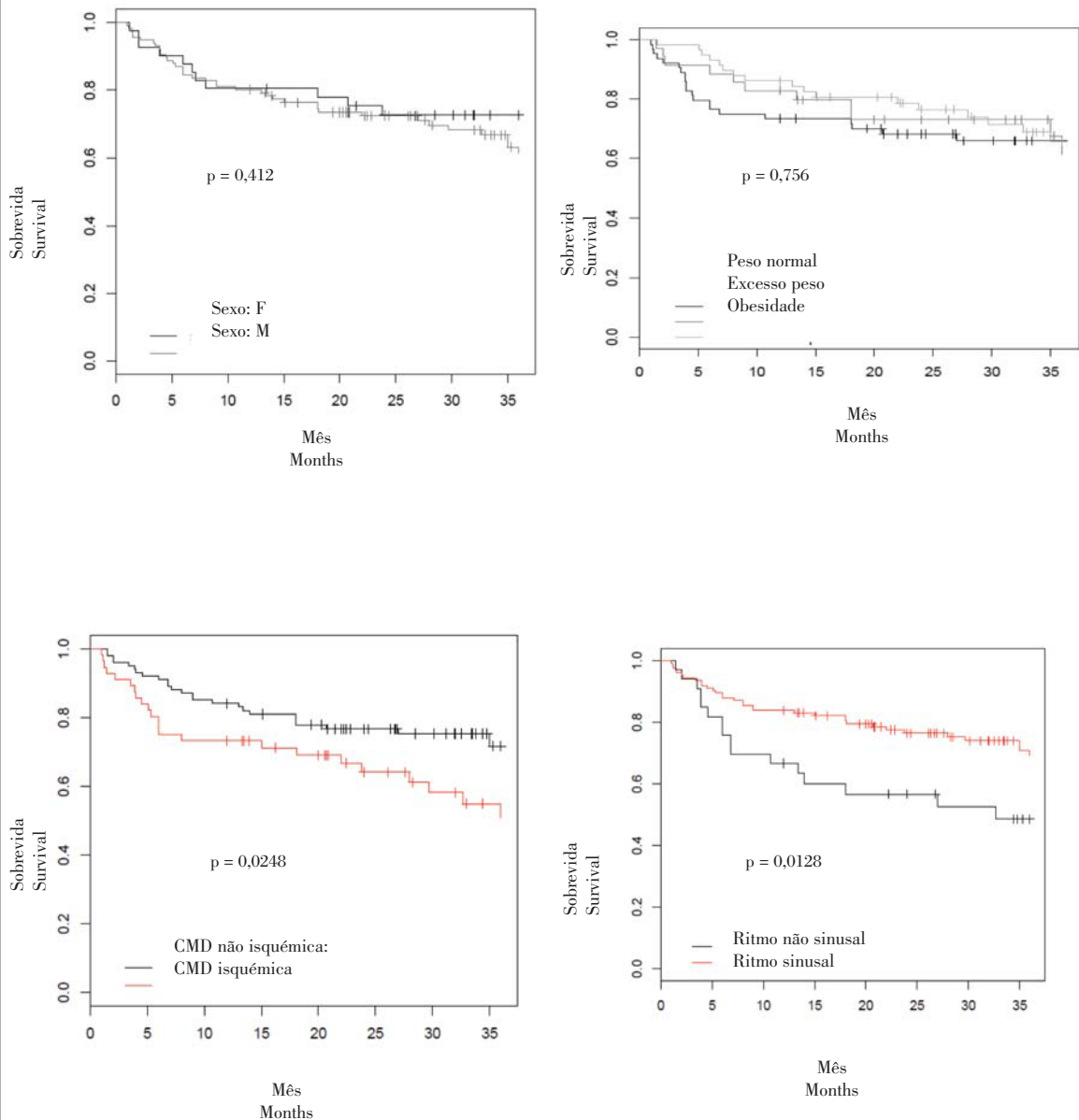


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de acordo com sexo, IMC, diagnóstico etiológico e ritmo cardíaco.

Figure 2. Kaplan-Meier curves according to gender, body mass index, etiology and cardiac rhythm

cardíaco (sinusal *versus* não sinusal) todas as variáveis se revelaram preditoras independentes do evento combinado. Os resultados dos cálculos dos riscos relativos (RR) são apresentados na Tabela III.

A análise multivariada realizada através dos modelos de risco proporcionais de Cox revelou que o novo parâmetro $dVE/VCO_2/VO_{2p}$ foi o melhor preditor independente de eventos (risco relativo de 2,23). O *cut-off* sugerido pela análise da curva ROC para esta variável foi 2,2 (Figura 3). Um valor de $dVE/VCO_2/VO_{2p}$

but they appear to be related to increased dead space and thus to imbalance in the ventilation/perfusion ratio, as well as to deregulation of nervous control of respiration, which would lead to increased ventilatory drive^(11,9). Different mechanisms may predominate depending on the individual patient, and therefore no single parameter can adequately predict the occurrence of events. Ponikowsky et al.⁽²⁰⁾ reported that in CHF patients with pVO_2 of ≥ 18 ml/kg/min, the VE/VCO_2 slope is stron-

Tabela III - Valores obtidos para o risco relativo (RR), intervalos de confiança (IC) e p para cada um dos parâmetros analisados

	RR	IC	p
VO_{2p} (mL/kg/min)	0,74	0,66-0,83	< 0,001
% VO_{2MT} (%)	0,92	0,89-0,95	< 0,001
PC / 100	0,88	0,83-0,93	< 0,001
% POT	0,98	0,96-0,99	0,009
dVE/VCO_2	1,05	1-1,09	0,043
$dVE/VCO_2/VO_{2p}$	2,23	1,55-3,22	< 0,001

CP: circulatory power

Tabela III - Relative risk, confidence interval and p value for each parameter studied

	RR	CI	p
VO_{2p} (mL/kg/min)	0.74	0.66-0.83	< 0.001
% predicted VO_2	0.92	0.89-0.95	< 0.001
CP / 100	0.88	0.83-0.93	< 0.001
% predicted O_2 pulse	0.98	0.96-0.99	0.009
VE/VCO_2 slope	1.05	1-1.09	0.043
VE/VCO_2 slope/ pVO_2	2.23	1.55-3.22	< 0.001

CI: confidence interval; CP: circulatory power; RR: relative risk

superior a 2,2 parece assinalar os casos de maior risco.

DISCUSSÃO

Em doentes com CMD e ICCr, o VO_{2p} e o dVE/VCO_2 , determinados pela PECR, apresentam um papel estabelecido na estratificação de risco, sendo usados como parâmetros de prognóstico para definir a indicação para transplantação cardíaca⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

O VO_{2p} reflecte a capacidade funcional, ao passo que o dVE/VCO_2 é uma medida de eficiência ventilatória. Os mecanismos da excessiva resposta ventilatória ao exercício, caracte-

gly predictive of events. Since the pathophysiological mechanisms involved are different but both variables are important predictors of events in such patients, combining them in a single parameter could increase the prognostic value of CPET.

To this end, Guazzi et al.⁽¹¹⁾ proposed a new parameter in 2003, VE/VCO_2 slope/ pVO_2 , with a view to increasing the accuracy of CPET for predicting events. In a population of 100 CHF patients, mean age 59 years, VE/VCO_2 slope/ pVO_2 increased the prognostic value of CPET, showing a stronger association with events than each of the parameters considered separately, and the authors suggested a cut-off of 2.4 above which patients had a worse prognosis.

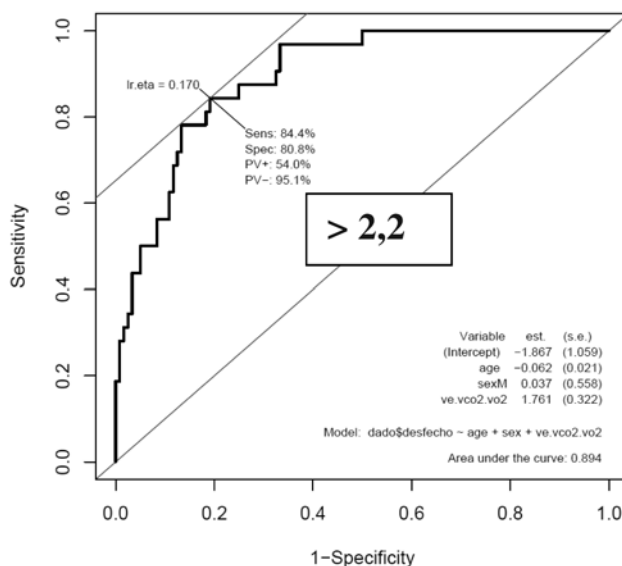


Figura 3. Curva ROC obtida para o parâmetro DVE/VCO₂ p com respectivo cut-off

Figure 3. ROC curve for VE/VCO₂ slope/pVO₂ and respective cut-off

terística dos doentes com ICCr, não são claros, parecendo relacionar-se com o aumento do espaço morto e, portanto, com o desequilíbrio da relação ventilação/perfusão pulmonares, mas também com uma desregulação do controlo nervoso da respiração, o que levaria ao aumento do *drive* ventilatório^(11,9). Mecanismos diferentes poderiam predominar em diferentes doentes com ICCr, e portanto um único parâmetro não conseguiria prever de forma adequada a ocorrência de eventos. Ponikowsky *et al*⁽²⁰⁾ documentaram que em doentes com ICCr e VO₂p ≥18 mL/kg/min, o dVE/VCO₂ apresenta uma forte acuidade preditiva de eventos. Por apresentarem mecanismos fisiopatológicos diferentes e no entanto serem ambos importantes preditores de eventos nestes doentes, a combinação destas duas variáveis num único parâmetro poderia aumentar o valor prognóstico das PECR.

Neste sentido, em 2003, Guazzi *et al*⁽¹¹⁾ sugeriram o novo parâmetro dVE/VCO₂/VO₂p, que poderia contribuir para o aumento da acuidade preditiva de eventos das PECR. Na população de 100 doentes com ICCr, com uma idade média de 59 anos, estudada por estes autores, o dVE/VCO₂/VO₂p aumentou o valor

In a population of 109 obese patients referred for CPET as part of their evaluation prior to surgery for morbid obesity, de Jong *et al.*⁽¹²⁾ also showed that VE/VCO₂ slope/pVO₂ identified those at high risk of post-surgical complications.

However, subsequent studies have called into question the value of this new parameter^(13,14). Ingle *et al.*⁽¹³⁾ studied 212 CHF patients, median age 72 years, who underwent CPET and achieved an RQ of 1.0. In this older population, the authors found that pVO₂ was a better predictor of events than VE/VCO₂ slope/pVO₂ during a median follow-up of 42 months.

Bard *et al.*⁽¹⁴⁾ developed and tested a new index based on the same variables – [(VE/VCO₂)/5 - pVO₂/2] – but when applied to a population of 355 patients, with a mean age of 51 years but otherwise unspecified, it did not provide any additional prognostic information to that supplied by pVO₂.

In the study by Ingle *et al.*, median pVO₂ was 19.5 ml/kg/min⁽¹³⁾ and in that of Bard *et al.*, the mean value of pVO₂ was 17.3 ml/kg/min⁽¹⁴⁾, while in the population studied by Guazzi *et al.*, mean pVO₂ was lower (16.6

prognóstico das PECR, associando-se mais a eventos que cada um dos parâmetros considerados individualmente, sugerindo como *cut-off* o valor 2,4, acima do qual os doentes apresentariam um pior prognóstico.

Também de Jong et al⁽¹²⁾, numa população de 109 indivíduos obesos, referenciados para realização de PECR como estudo pré operatório de cirurgia de obesidade mórbida, documentou que o $dVE/VCO_2/VO_{2p}$ identificava doentes com elevado risco de complicações no período pós-operatório.

Contudo, estudos posteriores vieram pôr em causa a importância deste novo parâmetro^(13,14).

Ingle et al⁽¹³⁾ estudaram uma população de 212 doentes com ICCr, com uma mediana de idade de 72 anos, que efectuaram PECR atingindo um QR 1,0 e foram seguidos durante (mediana) 42 meses. Nesta população, mais idosa, os autores verificaram que o VO_{2p} foi melhor preditor de eventos quando comparado com o $dVE/VCO_2/VO_{2p}$.

Bard et al⁽¹⁴⁾, numa sumária «carta ao editor», criaram e estudaram um novo índice, baseado nas mesmas variáveis, $[(VE/VCO_2)/5 - VO_{2p}^2]$. Este índice, quando aplicado a uma, pouco caracterizada, população de 355 doentes, com uma idade média de 51 anos, não acrescentou informação prognóstica adicional àquela fornecida pelo VO_{2p} .

De notar que no trabalho de Ingle et al a mediana do VO_{2p} foi de 19,5 mL/kg/min¹³ e no de Bard et al o seu valor médio foi de 17,3 mL/kg/min⁽¹⁴⁾. Já a população estudada por Guazzi apresentou um valor médio de VO_{2p} inferior (16,6mL/kg/min), o que poderá sugerir que este novo parâmetro será mais útil nos doentes com VO_{2p} mais críticos.

Estudámos uma população de 157 doentes com CMD e ICCr, 64% de etiologia não isquémica, com uma idade média de 51,8±2,8 anos, fracção de ejeção ecocardiográfica ventricular esquerda de 27,0±8,4%, 79% em ritmo sinusal, 96% sob terapêutica com iECA e/ou ARAII, 73% sob BB e 67% sob espirolactona. 74,5% dos doentes encontrava-se, no momento de realização da PECR, em classe funcional II da NYHA.

mL/kg/min), which suggests that this new parameter is more useful in patients with more critical pVO_2 values.

We studied 157 patients with DCM and CHF, 64% of non-ischemic etiology, with a mean age of 51.8±2.8 years, LV ejection fraction of 27.0±8.4% as determined by echocardiography, 79% in sinus rhythm, 96% under therapy with ACE inhibitors and/or ARBs, 73% with beta-blockers, and 67% with spironolactone. At the time of CPET, 74.5% of patients were in NYHA functional class I or II.

The mean age of our patients was lower than in the EPICA study⁽²¹⁾, an epidemiological study of heart failure in mainland Portugal carried out in primary health care centers, in which mean age was 68.1±15.1 years; this may be explained by the fact that our study was performed in a tertiary hospital with a heart transplantation program. It was also lower than in the studies by Guazzi et al.⁽¹¹⁾ and Ingle et al.⁽¹³⁾, but similar to that of Bard et al.⁽¹⁴⁾.

Based on the clinical information for each patient provided by the referring physician for CPET, 74.5% were in NYHA functional class I or II at the time of exercise testing. There have been conflicting results from studies aimed at comparing pVO_2 as determined by CPET with NYHA classification^(22, 23), some showing considerable differences⁽²³⁾. In the studies by Guazzi et al.⁽¹¹⁾ and Ingle et al.⁽¹³⁾, the percentages of patients in NYHA functional class I or II were 73.0% and 77.4%, respectively.

Echocardiographic assessment of our population revealed certain indicators of severity, particularly low mean LV ejection fraction (27%) and significant LV dilatation. Mean ejection fraction in Guazzi et al.⁽¹¹⁾ was 35%, while the median ejection fraction in Ingle et al.⁽¹³⁾ was 34%.

The proportion of patients taking drugs that have been shown to significantly increase survival in CHF⁽⁸⁾ was certainly not ideal, but it was no lower than that observed in a recent study analyzing prescription patterns by European cardiologists in this context⁽²⁴⁾ and

A idade média dos doentes estudados é inferior à do estudo EPICA (“*EPidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem*”)⁽²¹⁾, um estudo sobre epidemiologia da insuficiência cardíaca em Portugal continental, efectuado em centros de cuidados de saúde primários, em que a idade média foi de 68,1±15,1 anos, o que poderá ser explicado por o nosso estudo ter sido efectuado num centro hospitalar terciário, com programa de transplantação cardíaca. É também inferior à dos estudos de Guazzi *et al*⁽¹¹⁾ e de Ingle *et al*⁽¹³⁾, mas muito semelhante à do estudo de Bard *et al*⁽¹⁴⁾.

De acordo com a informação clínica que acompanhava o doente, fornecida pelo médico referenciador para a PECR, 74,5% estavam em classe funcional II da NYHA no momento da realização da prova. Os resultados dos estudos que têm procurado comparar o valor do VO_{2p}, obtido por PECR, com a classe funcional da NYHA têm sido controversos^(22,23), encontrando alguns uma importante discrepância⁽²³⁾. Nos referidos trabalhos de Guazzi *et al*⁽¹¹⁾ e de Ingle *et al*⁽¹³⁾ a percentagem de doentes em classe funcional II da NYHA foi, respectivamente, de 73,0% e 77,4%.

A caracterização ecocardiográfica da população por nós estudada revelou alguns parâmetros de gravidade, nomeadamente um valor médio de fracção de ejeção ventricular esquerda baixo (27%) e uma dilatação importante do ventrículo esquerdo. No estudo de Guazzi *et al*⁽¹¹⁾ o valor médio da fracção de ejeção ventricular esquerda foi de 35%, enquanto no de Ingle *et al*⁽¹³⁾ esta apresentou uma mediana de 34%.

A percentagem de doentes medicados com fármacos que demonstraram aumentar, significativamente, a sobrevida na ICCr⁽⁸⁾, não foi, certamente, a ideal, mas não é inferior à encontrada num estudo muito recente, em que foi analisada a prescrição efectuada por cardiologistas europeus neste contexto⁽²⁴⁾ e é superior à referida nos estudos de Guazzi *et al*⁽¹¹⁾ e Ingle *et al*⁽¹³⁾.

Na população que estudámos, relativamente jovem, não houve diferença significativa na idade dos doentes com e sem eventos, durante um seguimento médio de 30 meses.

was higher than that reported by Guazzi *et al*.⁽¹¹⁾ and Ingle *et al*.⁽¹³⁾

In our relatively young population, there was no significant difference in age between patients with and without events in a mean follow-up of 30 months. As in other studies^(11, 25), LV ejection fraction was lower in those with events (22% vs. 29%), and, as expected^(26, 27), there were more events in patients with DCM of ischemic etiology and in non-sinus rhythm. Curiously, we also found a strong tendency, although without statistical significance, for a protective effect of overweight and obesity, a phenomenon that has been described as the “obesity paradox”⁽²⁸⁾.

In our study, mean pVO₂ was relatively high (20±6 ml/kg/min), particularly when compared to that of Guazzi’s study⁽¹¹⁾ (16.6±4.3 ml/kg/min). However, the difference was less marked for percentage of predicted peak VO₂, a CPET parameter with proven prognostic impact⁽²⁹⁾. This was 61±16% in the latter study, which may be explained by the difference in age between the populations analyzed, whereas in the study by Guazzi *et al*.⁽¹¹⁾ it was 54±16% in patients with events, close to that observed in our study (52±14%).

In our study, pVO₂ (median 19.5 ml/kg/min, P25=15.8, P75=24.2) was very similar to that observed by Ingle *et al*.⁽¹³⁾ (median 19.5 ml/kg/min, P25=15.7, P75=23.7). Nevertheless, we feel that neither our study nor that of Guazzi *et al*.⁽¹¹⁾ can be compared with that of Ingle *et al*.⁽¹³⁾, since they analyze completely different populations and situations. While in our and Guazzi’s studies⁽¹¹⁾, the patients had a mean age of <60 years, Ingle *et al*.⁽¹³⁾ analyzed 212 patients with a median age of 72 years (P25=65, P75=79), most of whom would not meet the age criteria for heart transplantation. The median percentage of predicted pVO₂ is not reported in Ingle *et al*.⁽¹³⁾, but for a population with a median age of 72 years and mean pVO₂ of 19.5 ml/kg/min, it would likely be close to or above 100%.

In our population, VE/VCO₂ slope/pVO₂

Como noutros estudos^(11, 25), o valor da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo foi menor nos doentes com eventos (22% versus 29%). Encontrámos, como seria de esperar^(26, 27), uma maior ocorrência de eventos em doentes com CMD de etiologia isquémica e com ritmo cardíaco não sinusal. Curiosamente, embora sem atingir diferença estatisticamente significativa, também encontrámos uma importante tendência para uma eventual protecção conferida pelo excesso de peso e obesidade, o que já foi descrito como o «paradoxo da obesidade» na ICCr⁽²⁸⁾.

No nosso estudo, o valor médio do VO₂p foi relativamente alto (20±6 ml/kg/min), nomeadamente quando comparado com o do estudo de Guazzi *et al*⁽¹¹⁾ (16,6±4,3 ml/kg/min). Contudo, esta diferença atenua-se se considerarmos o valor da %VO₂MT, um parâmetro da PECCR com demonstrado valor prognóstico⁽²⁹⁾, que foi de 61±16% nesse estudo, o que poderá ser explicado pela diferença de idades entre as populações analisadas. Aliás, o valor deste parâmetro nos doentes com eventos – 54±16% no trabalho de Guazzi *et al*⁽¹¹⁾ – é muito semelhante ao por nós encontrado (52±14%).

O valor do VO₂p no nosso estudo (mediana=19,5 mL/kg/min, P25=15,8, P75=24,2) é quase sobreponível ao do estudo de Ingle *et al*⁽¹³⁾ (mediana=19,5 mL/kg/min, P25=15,7, P75=23,7). No entanto, consideramos que quer o nosso estudo, quer o de Guazzi *et al*⁽¹¹⁾, não poderão ser comparados com o de Ingle *et al*⁽¹³⁾, uma vez que analisam populações e realidades completamente distintas. Enquanto no nosso estudo e no de Guazzi *et al*⁽¹¹⁾ são analisados doentes com uma idade média inferior a 60 anos, Ingle *et al*⁽¹³⁾ estudaram uma população de 212 doentes com uma mediana de idade de 72 anos (P25=65, P75=79), em que dificilmente a maioria, por critério de idade, seriam candidatos a transplantação cardíaca. O valor da mediana da %VO₂MT não é referido no estudo de Ingle *et al*⁽¹³⁾. Para uma população com uma mediana de idade de 72 anos e com um VO₂p de 19,5 mL/kg/min é difícil admitir que não fosse próxima ou superior a 100%.

Na população por nós estudada, o dVE/VC02/VO2p apresentou uma alta acui-

was highly predictive of events, and was better than pVO₂ or VE/VC02 slope considered in isolation (RR of 2.23 vs. 0.74 and 1.05, respectively). The cut-off established for this parameter in our population (2.2) is close to the value proposed by Guazzi *et al*. (2.4)⁽¹¹⁾. Patients with a VE/VC02 slope/pVO₂ above this cut-off presented significantly worse prognosis. Our results thus support those obtained by the above authors and suggest that this new parameter may in the future help improve risk stratification for CHF patients, as well as selection of heart transplantation candidates.

CONCLUSION

The new parameter of VE/VC0₂ slope/pVO₂ was the CPET variable most strongly associated with risk for death or urgent heart transplantation, and showed excellent discriminatory power. These results suggest that normalization of the ventilatory response to exercise for peak oxygen consumption may increase the prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction.

dade preditiva, revelando-se um melhor preditor de eventos que o VO_{2p} e o dVE/VCO_2 considerados isoladamente (riscos relativos de 2,23 *versus* 0,74 e 1,05 respectivamente). O *cut-off* encontrado nesta população para este parâmetro (2,2), está sensivelmente de acordo com o valor proposto por Guazzi et al^{(11)(2,4)}. Doentes com $dVE/VCO_2/VO_{2p}$ superior a este *cut-off* apresentaram um prognóstico significativamente pior que os restantes. Os nossos resultados corroboram, assim, os obtidos por estes autores e sugerem que este novo parâmetro poderá contribuir no futuro para uma melhor estratificação de risco nos doentes com ICCr e uma selecção mais precisa de candidatos a transplantação cardíaca.

CONCLUSÃO

O novo parâmetro $dVE/VCO_2/VO_{2p}$ foi a variável da PECCR mais associada com a probabilidade de morte ou transplante cardíaco

urgente, apresentando, também, um elevado poder discriminatório. Estes resultados sugerem que a normalização da resposta ventilatória ao exercício para o consumo de oxigénio de pico pode contribuir para aumentar o valor prognóstico da prova de esforço cardiorespiratória em doentes com insuficiência cardíaca crónica por disfunção sistólica ventricular esquerda.

Pedido de separatas para:
Address for Reprints:

Alexandra Toste
Hospital de Santa Marta
Rua de Santa Marta, nº 50
1169-024 Lisboa
Telefone: 213 594 000
e-mail: alexandra_toste@hotmail.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention, endorsed by Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:485-94.
2. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr., Wilson JR. Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
3. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002;106:3079-84.
4. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1141-8.
5. The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
6. Gardner RS, McDonagh TA, MacDonald M, Dargie HJ, Murday AJ, Petrie MC et al. Who needs a heart transplant? *Eur Heart J* 2006;27:770-2.
7. Jonge N, Kirkels JH, Klöpping C et al. Guidelines for heart transplantation. *Netherlands Heart Journal*, 2008 Mar, 16: 79-87.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *JACC* 2009 April; 53: e1-90.
9. Ingle, L. Prognostic value and diagnostic potential of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008 (2):112-8.
10. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J*. 2002 143: 418-426.
11. Guazzi M, De Vita S, Cardano P, Barlera S, Guazzi MD. Normalization for peak oxygen uptake increases the prognostic

- power of the ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2003;146(3):542-8.
12. de Jong A, McCullough P, Franklin B. Use of VE/VCO₂ slope Corrected for Peak VO₂ as a Predictor of Post-Surgical Complications in Morbidly Obese Patients. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Supplement 2007 39(5).
13. Ingle L, Witte KK, Cleland JG, Clark AL. Combining the ventilatory response to exercise and peak oxygen consumption is no better than peak oxygen consumption alone in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008 10(1):85-8.
14. Bard R, Gillespie BW, Clarke NS, Nicklas JM. Combining peak oxygen consumption and ventilatory efficiency in the prognostic assessment of patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2008 11;123(2):199-200.
15. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-315.
16. Mancini D, LeJemtel T, Aaronson K. Peak VO(2): a simple yet enduring standard. *Circulation* 2000 Mar 14;101(10):1080-2.
17. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D 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.
18. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ et al. Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation.* 1999 14;100(24):2411-7.
19. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation.* 2000 20;101(24):2803-9.
20. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation.* 2001 Feb 20;103:967-72.
21. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al., on behalf of the EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:531-9.
22. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ et al. Complementary roles of simple variables, NYHA and N-BNP, in indicating aerobic capacity and severity of heart failure. *Int J Cardiol.* 2005 Jul 10; 102(2):279-86.
23. Genth S, Zotz R, Darius H et al. Comparison of NYHA classification with cardiopulmonary function in patients with chronic heart failure. *Zeitschrift für Kardiologie* 1996; 85:428-34.
24. Remme WJ, McMurray JJV, Hobbs FDR, et al. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians and primary care physicians. *Eur Heart J* 2008; 29:1739-1752.
25. Cowburn P, Cleland J, Coats A, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 5:696.
26. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:1077-84.
27. Mathew J, Hunsberger S, Fleg J, McSherry F, Williford W, Yusuf S. Incidence, predictive factors, and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest* 2000; 118:914-922.
28. Chase P, Arena R, Myers J et al. Relation of the Prognostic Value of Ventilatory Efficiency to Body Mass Index in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2008 Feb 1; 101:348-52.
29. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, 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; 27:345-352.