

Respostas Cardiorrespiratórias Durante Exercício em Portadores de Transplante Cardíaco. Análise Ergoespiométrica Comparativa com Indivíduos Normais

Ana Fátima Salles, Japy Angelini Oliveira F^o, Turíbio Leite de Barros Neto, Dirceu Rodrigues de Almeida, Antonio Carlos de Camargo Carvalho, Yara Juliano, Ênio Buffolo, Eulógio Emílio Martinez F^o

São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar as respostas cardiorrespiratórias dos portadores de transplante cardíaco (TxC).

Métodos - Submeteram-se a testes ergoespiométricos 9 portadores de TxC (GI), pareados por sexo, idade, peso e altura, com 9 indivíduos sedentários, aparentemente saudáveis (GII). Os pacientes eram do sexo masculino, com idade de 48±12 anos, com TFI (NYHA) após 23±21 meses TxC. Faziam uso regular de ciclosporina, azatioprina, prednisona, dipiridamol e anti-hipertensivos. Os testes foram limitados por sintomas e interrompidos por exaustão.

Resultados - No pico do exercício, o GI apresentou desempenho significativamente inferior ao GII quanto ao VO₂, VE, VEO₂, FC, tempo de endurance e potência. No limiar anaeróbio, o GI apresentou VO₂, tempo de endurance e potência significativamente inferior a do GII. Na potência de 40W o desempenho dos dois grupos foi similar.

Conclusão - O GI apresentou desempenho cardiorrespiratório significativamente inferior no pico do exercício e similar na potência de 40W em relação ao GII, evidenciando os benefícios do TxC para cardiopatas em atividades habituais

Palavras-chave: transplante cardíaco, ergoespiometria, exercício físico

Cardiorespiratory Response During Exercise in Heart Transplant Recipients Compared to Normal Healthy Subjects

Purpose - To evaluate the cardiorespiratory response of heart transplant (HT) recipients.

Methods - Nine HT recipients (GI) underwent ergospirometric tests and were compared to 9 apparently healthy, sedentary subjects with similar sex, age, weight and height (GII). All were male patients aging 48±12 years, in functional class I (NYHA) an average of 23±21 months after HT. They were receiving cyclosporin, azathioprine, prednisone, dipyridamole and antihypertensive drugs. The tests were symptom-limited and they were interrupted due to exhaustion.

Results - During peak exercise, GI had a significantly lower physical performance related to lower VO₂, VE, VEO₂, HR, endurance time and work load. At the anaerobic threshold, VO₂, endurance time and work load levels were also significantly lower in GI. The physical performance was similar between the groups in the 40W load.

Conclusion - The cardiorespiratory performance in GI was significantly lower at peak exercise and similar to GII in the 40W load, showing the HT benefits cardiac patients during usual activities.

Key-words: heart transplant, ergoespirometry, physical performance

Arq Bras Cardiol, volume 70 (nº 1), 15-18, 1998

O transplante cardíaco (TxC) tornou-se o tratamento corrente para os indivíduos com insuficiência cardíaca terminal, elevando a sobrevida para mais de 80% no 1º ano¹ e a

mais de 50% em 10 anos². Além disso, trouxe uma melhora muitas vezes considerável na qualidade de vida permitindo o retorno às atividades laborativas³.

A ergoespiometria tem sido utilizada, em portadores de TxC, para o estudo das variáveis cardiocirculatórias, hemodinâmicas e metabólicas. Comparando-se pacientes transplantados a controles aparentemente saudáveis, tem-se descrito níveis inferiores da capacidade aeróbia, frequência

Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Correspondência: Ana Fátima Salles - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP - Rua Botucatu, 740 - 04023-062 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 7/8/97

Aceito em 16/10/97

cardíaca (FC) e ventilação pulmonar no pico do exercício⁴⁻¹⁶. Registram-se valores mais elevados da resistência vascular sistêmica, pressão capilar pulmonar, pressão de átrio direito e reduções do volume sistólico às custas de disfunção diastólica⁴⁻¹⁶.

O presente estudo tem por objetivo avaliar as respostas cardiorrespiratórias dos portadores de TxC ortotópico, principalmente em níveis de exercício abaixo do limiar anaeróbio (LA), onde ocorrem, geralmente, as atividades físicas habituais.

Métodos

Estudaram-se nove pacientes com TxC ortotópico (grupo I), do sexo masculino, idade de 48±12 anos, após 23±21 meses de cirurgia, entre dezembro/91 a janeiro/92. Os pacientes estavam em TFI (NYHA), tendo sido transplantados por cardiomiopatia dilatada (sete) e cardiopatia isquêmica (dois); faziam uso regular de ciclosporina, azatioprina, prednisona, dipiridamol e anti-hipertensivos diversos. Seis pacientes tiveram rejeição; o intervalo de tempo entre o episódio de rejeição e o teste ergoespirométrico (TEE) foi de um a 41 meses. Utilizaram-se nove voluntários, aparentemente saudáveis¹⁷, sem atividade física regular, pareados por sexo, idade, peso e altura, como grupo controle (grupo II).

TEE foi realizado em temperatura de 19 a 24°C e umidade relativa do ar de 55%¹⁸, na vigência das medicações usuais. Utilizou-se protocolo de rampa com incrementos de 5W/min, após estágio inicial de 3min em 25W a 50rpm. TEE foi sintoma limitante, sendo interrompido por exaustão em todos os casos. Aferiram-se a FC por sensor no lóbulo da orelha e a pressão arterial (PA) por esfigmomanômetro de mercúrio. Registrou-se o eletrocardiograma em derivação CM₅. O consumo de oxigênio (VO₂) foi medido a cada minuto em circuito aberto através de válvula respiratória de baixa resistência (Hans Rudolf), pela leitura das frações expiradas de O₂ e CO₂ em sistema metabólico (Vacumed - Applied Electrochemistry). A ventilação pulmonar (VE) foi obtida em ventilômetro mecânico (Singer - American Meter Division). Utilizou-se cicloergômetro eletromagnético (Caloi - Catye Ergociser EC-1500). Denominou-se grau de deficiência aeróbia à diferença percentual entre o VO₂ de cada paciente do GI em relação ao seu par do GII:

$$GDA\% = \frac{VO_2\text{GII} - VO_2\text{GI}}{VO_2\text{GII}}$$

A cinética da FC foi dada pela fórmula:

$$\Delta FC = FC_{LA} - FC_{25W}$$

ΔWR - "carga de trabalho" x tempo onde: carga de trabalho é o aumento da potência por minuto (5W/min)

Tempo é o intervalo de tempo compreendido entre o final do 3ºmin de exercício na potência de 25W e o LA.

A análise estatística constou do teste de Mann-Whitney para comparar os grupos I e II; do coeficiente de correlação de Spearman para correlacionar o tempo de

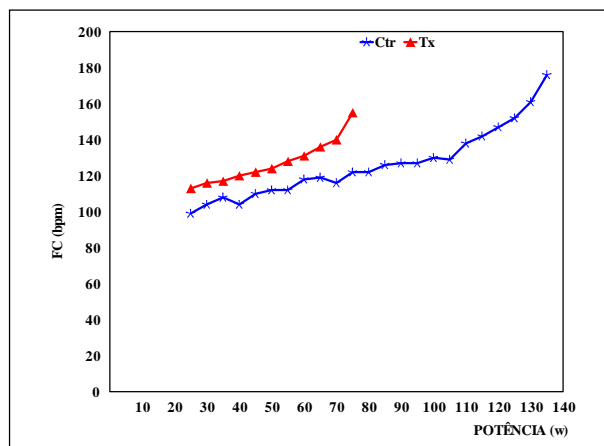


Fig. 1 - Curva de frequência cardíaca (FC) em bpm versus potência em w no paciente n° 7 em relação ao seu controle normal.

transplante com as variáveis cardiorrespiratórias e a cinética da FC com a incidência de rejeição. Fixou-se em 0,05 ou 5% (p<0,05) o nível de rejeição de hipótese de nulidade assinalando-se com um asterisco (*) os valores significantes.

Resultados

Os resultados demonstraram que o desempenho dos pacientes com TxC (GI) no pico do exercício foi inferior aos indivíduos controles (GII), constatando-se diferenças significantes na média de VO₂, VE, equivalente ventilatório para o oxigênio (VEO₂), FC, tempo de *endurance* e potência. O grau de deficiência aeróbia foi de 32% (tab. I).

No limiar anaeróbio, o GI apresentou média de VO₂, tempo de *endurance* e potência significativamente inferior a do GII; o grau de deficiência aeróbia alcançou 26% (tab.II). Na potência de 40W os valores obtidos de VO₂, VE, VEO₂, VECO₂ e FC não mostraram diferenças significativas entre os grupos I e II (tab. III). Não houve correlação entre o tempo de transplante (T.Tx) e o VO₂ ou GDA% no pico do exercício, no LA e na potência de 40W (tab. IV). A cinética da FC

Tabela I - Variáveis cardiorrespiratórias na potência pico expressas em média		
	GI	GII
VO ₂ (mlO ₂ /kg/min)	20,65*	30,98
VE BTPS (l/min)	52,47*	66,40
VEO ₂	35,66*	30,41
VECO ₂	39,50 (NS)	38,56
FC (bpm)	142*	170
Tempo de "endurance" (min)	9*	16
Potência (W)	74*	122
* p < 0,05		
VO ₂ - consumo de oxigênio; VE-BTBS- ventilação pulmonar; VEO ₂ - equivalente ventilatório para o oxigênio; VECO ₂ - equivalente ventilatório para o dióxido de carbono; FC- frequência cardíaca; tempo de <i>endurance</i> - tempo de exercício realizado excluindo-se os 3min iniciais em carga de 25W.		

Tabela II - Variáveis cardiopulmonares no LA, expressas em média		
	GI	GII
VO ₂ (mlO ₂ /kg/min)	14,22*	19,51
VE BTPS (l/min)	33,29 (NS)	37,82
VEO ₂	32,61 (NS)	27,55
VECO ₂	36,94 (NS)	35,71
FC (bpm)	122 (NS)	134
Tempo de "endurance" (min)	5*	9
Potência (W)	51*	76

* p < 0,05

Tabela III - Variáveis cardiopulmonares na potência de 40W, expressas em média		
	GI	GII
VO ₂ (mlO ₂ /kg/min)	12,34 (NS)	12,38
VE BTPS (l/min)	29,28 (NS)	25,40
VEO ₂	32,60 (NS)	28,85
VECO ₂	37,58 (NS)	38,84
FC (bpm)	119 (NS)	114

* p < 0,05

Tabela IV - Correlações entre o tempo de transplante e VO ₂ ; e entre o tempo de transplante e grau de deficiência aeróbia em diferentes níveis de exercício		
Correlações	r _{calculado}	r _{crítico}
T. Tx x VO ₂ pico	-0,31	0,67
T. Tx x LA	-0,18	0,67
T. Tx x VO ₂ 40W	-0,15	0,66
T. Tx x GDA% pico	+0,23	0,60
T. Tx x GDA% LA	-0,25	0,60
T. Tx x GDA% 40W	-0,16	0,66

r_{calculado} > r_{crítico}

T.Tx- tempo de transplante; GDA%- grau de deficiência aeróbia em percentagem; r- coeficiente de correlação de Spearman.

Tabela V - Correlações entre a cinética da FC até o LA e o tempo de transplante; e entre a cinética da FC até o LA e a incidência de rejeição		
Correlações	r _{calculado}	r _{crítico}
Cinética da FC x T. Tx	0,25	0,66
Cinética da FC x rejeição	0,17	0,66

r_{calculado} > r_{crítico}

Cinética da FC- DFC/DWR; r- coeficiente de correlação de Spearman.

em exercício submáximo até o LA não mostrou diferenças significativas entre os grupos (fig. 1). Não houve correlação entre a cinética da FC até o LA e o T.Tx e a cinética da FC e a incidência de episódios de rejeição (tab. V).

Discussão

Vários autores têm demonstrado redução da capacidade aeróbia máxima em portadores de TxC, quando comparados a controles, aparentemente saudáveis^{4,5,7,8,10,12,13,15,19,20-22}. Calculando-se o grau de deficiência aeróbia, em relação a indivíduos controles aparentemente saudáveis, classificados segundo diferentes critérios, observam-se variações entre 30 a 50% (44,75% ± 7,85), no presente estudo atingindo a 32%. Múltiplos fatores parecem ser responsáveis por esta redução. A incompetência cronotrópica secundária à desnervação cardíaca e à disfunção diastólica de causa não conhecida reduzem o débito cardíaco afetando o desempenho do coração transplantado^{15,16,22,23}. Há redução da extração periférica de oxigênio^{10,15,22,24-26}. A resposta neuroendócrina exagerada¹² e a redução da capacidade de difusão pulmonar^{27,28} parecem afetar também a tolerância ao exercício. Os baixos níveis de potência e do tempo de *endurance* descritos neste estudo ilustram o menor desempenho dos Tx no pico do exercício.

Têm-se relatado valores significativamente inferiores de VE no pico do exercício com equivalente respiratório para CO₂ mais elevado¹³. O mecanismo responsável pela resposta ventilatória exagerada não está esclarecido. Há alterações da relação ventilação/perfusão pulmonares com consequente aumento do espaço morto fisiológico^{4,29}, e disfunção da musculatura respiratória^{30,31} atribuídas à resposta atenuada do débito cardíaco durante o exercício.

O limiar anaeróbio tem variado de 49 a 63% do VO₂ pico, em homens aparentemente saudáveis³²⁻³⁵. Nos transplantados ele ocorre em percentuais mais elevado do VO₂ pico¹³. Neste estudo, o LA ocorreu em 71,44% e 63,75% do VO₂ pico, respectivamente no GI e GII. Embora, sem significância estatística, a média dos valores do LA no GI aproximou-se mais do VO₂ pico que no GII. Em valores absolutos, o LA foi significativamente inferior no GI, com GDA de 26%. Resultados semelhantes foram relatados por Marzo e col¹³. O tempo de *endurance* e a potência atingidos neste nível de exercício também foram significativamente inferiores. O desempenho dos TxC no LA poderia refletir um nível de esforço próximo do pico do esforço e estaria sujeito às mesmas influências dos fatores que interferem neste nível de exercício.

A maioria das atividades físicas diárias corresponde a exercícios submáximos classificados como leves e moderados, que ocorrem em níveis de até 5 MET (17,5mlO₂/kg/min)¹⁹. No presente estudo, os grupos I e II atingiram, em potência de 40W, médias de VO₂ de respectivamente, 12,34 e 12,38mlO₂/kg/min, não havendo diferença significativa entre os valores (tab. III). Resultados semelhantes foram relatados na literatura. Meyer e col em cargas submáximas de 50W encontraram médias de VO₂ similares nos grupos controle e transplantados¹⁴. Degré e col³⁶ realizaram estudo comparativo

entre transplantados e pacientes previamente submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Os transplantados apresentaram médias de VO_2 em níveis submáximos de exercício uniformemente inferiores. Entretanto, as diferenças foram estatisticamente significantes apenas a partir de potência de 80W⁶. Martin e col¹⁶ e Kao e col¹⁵ relataram menor volume sistólico em TxC em exercício submáximo, na posição ortostática; relacionaram o achado à redução do volume diastólico final devido a disfunção diastólica ventricular. Degré e col³⁶ encontraram, em níveis submáximos de esforço até 50% da capacidade aeróbia, valores de frequência cardíaca significativamente mais elevados. Neste estudo, os grupos I e II mostraram médias de FC de 119bpm e 114 bpm, com tendência não significativa de valores mais eleva-

dos no Tx. Em Tx, a resposta mais elevada da FC em exercício submáximo tem sido atribuída a aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas, da densidade de betarreceptores³⁷ e a efeito cronotrópico positivo intrínseco no marcapasso induzido pelo retorno venoso³⁸⁻⁴⁰. Tem-se descrito, ainda, como mecanismo compensatório da resposta atenuada de débito cardíaco em Tx, em exercício submáximo, o aumento na diferença artério-venosa de oxigênio²⁹.

Este estudo encontrou um desempenho cardiorrespiratório do grupo dos transplantados significativamente inferior no pico do exercício e similar na potência de 40W, quando comparados aos seus pares aparentemente saudáveis, evidenciando os benefícios do TxC para os cardiopatas durante suas atividades físicas habituais.

Referências

- Hunt SA, Bristow MR, Kubo SH, O'Connell JB, Young JB - Task Force 8: Training in heart failure and transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 29-31.
- Kaye MP - The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Tenth official report - 1993. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 541-8.
- Parris W, Woodbury A, Thompson S et al - Returning to work after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 46-54.
- Pope SE, Stinson EB, Daughters GT, Schroeder JS, Ingles NG, Alderman E - Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1980; 46: 213-8.
- Sawin WN, Haskell WL, Schroeder JS, Stinson EB - Cardiorespiratory responses of cardiac transplant patients to graded/symptom-limited exercise. *Circulation* 1980; 62: 55-60.
- Degre SGL, Niset GL, DeSmet JM, Ibrahim T, Stoupe E - Cardiorespiratory response to early exercise testing after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 926-8.
- Cerretelli P, Grassi B, Colombini A, Caru B, Marconi C - Gas exchange and metabolic transients in heart transplant recipients. *Resp Physiology* 1988; 74: 355-71.
- Banner NP, Lloyd MH, Hamilton RD, Innes JA, Guz A, Yacoub MH - Cardiopulmonary response to dynamic exercise after heart and combined heart lung transplant. *Br Heart J* 1989; 61: 215-23.
- Bernardi L, Salvucci F, Suardi R, Soldá PL, Caciatti A, Perlini S, Falcone C, Ricciardi L - Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 969-81.
- Jensen RL, Yanowitz FG, Crafo RO - Exercise hemodynamics and oxygen delivery measurements using rebreathing techniques in heart transplant patients. *Am J Cardiol* 1991; 68: 129-33.
- Mettauer B, Lampert E, Lonsdorfer J, Levy F, Geny B, Kretz JG et al - Cardiorespiratory and neurohumoral response to incremental maximal exercise in patients with denervated transplanted hearts. *Transplant Proc* 1991; 23: 1178-81.
- Braith RW, Wood CE, Limacher MC et al - Abnormal neuroendocrine responses during exercise in heart transplant recipients. *Circulation* 1992; 86: 1453-63.
- Marzo KP, Wilson JR, Mancini DM - Effects of cardiac transplantation on ventilatory response to exercise. *Am J Cardiol* 1992; 69: 547-53.
- Meyer M, Cerretelli P, Cabrol C, Püper J - O_2 transport during exercise after cardiac transplantation. In: Erdmann W, Burley DP, ed. - *Oxygen Transport to Tissue XIV*. New York: Plenum Press, 1992: 491-6.
- Kao AC, Trigt PV, Shaeffer-McCall GS et al - Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994; 89: 2605-15.
- Martin TW, Gaucher J, Pupa LE, Seaworth JF - Response to upright exercise after cardiac transplantation. *Clin Cardiol* 1994; 17: 292-300.
- Schlant RG, Blomqvist CG, Brandenburg RO et al - Guidelines for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association - Task Force on assessment of cardiovascular procedures (Subcommittee on exercise testing). *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 725-38.
- Standards for Adult Exercise Testing Laboratories - American Heart Association. Subcommittee on Rehabilitation, Target Activity Group. *Circulation* 1979; 59: 421A.
- Hidalgo R, Alegriá E, Castello R et al - Stress testing in patients on year after orthotopic cardiac transplantation. *Angiology* 1989; p: 650-5.
- Stevenson LW, Sietsena K, Tillisch JH et al - Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure. *Circulation* 1990; 81: 70-85.
- Manda KJS, Donchez LJ, Mull RL, Mancini DM - Serial assessment of exercise capacity post cardiac transplantation. *Circulation* 1993; 88(suppl 1): I-591.
- Kao AC, Trigt PV, Shaeffer-McCall GS et al - Allograft diastolic dysfunction and chronotropic incompetence limit cardiac output response to exercise two to six years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 11-22.
- Paulus WJ, Brauzwaer JGF, Felice H, Kisham N, Welleus F - Deficient acceleration on the left ventricular relaxation during exercise after transplantation. *Circulation* 1992; 86: 1175-85.
- Horber FF, Hoppeler H, Scheidegger JR, Grunig BE, Howard H, Frey FJ - Impact of physical training on the ultrastructure of mid thigh muscle in normal subjects and in patients treated with glucocorticoids. *J Clin Invest* 1987; 79: 1181-90.
- Massie B, Conway M, Rajapalan B et al - Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988; 78: 320-6.
- Sinoway L, Monotti J, Dallor D et al - Delayed reversal of impaired vasodilation in congestive heart failure after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1076-9.
- Rawncraft SA, Gross CR, Kubo SH et al - Pulmonary function after successful heart transplantation. *Chest* 1993; 103: 54-8.
- Braith RW, Limacher MC, Stafles ED, Pollock ML - Blood gas dynamics on the onset of exercise in heart transplant recipients. *Chest* 1993; 103: 1692-8.
- Savin WM, Schroeder JS, Haskell WL - Response of cardiac transplant recipients to static and dynamic exercise: a review. *Heart Transplant* 1983; 1: 72-9.
- Killian K, Jones N - Respiratory muscle and dyspnea. *Clin Chest Med* 1988; 9: 237-48.
- Mancini DM, Ferraro N, Nazzaro D, Change B, Wilson J - Demonstration of respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure using near-infrared spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 492-8.
- Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beair WL - Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973; 35: 236-43.
- Dawis JA, Franl MN, Whipp BJ, Wasserman K - Anaerobic threshold alterations caused by endurance training in middle-aged men. *J Appl Physiol* 1979; 46: 1039-46.
- Orr GW, Green HJ, Hughson RL, Bennett GW - A computer linear regression model to determine ventilatory anaerobic threshold. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1349-52.
- Nery LE, Wasserman K, French W, Oren A, Dawis JA - Contrasting cardiovascular and respiratory responses to exercise in mitral valve and chronic obstructive pulmonary diseases. *Chest* 1983; 83: 446-53.
- Degré S, Niset G, Coustry C - Rehabilitation after cardiac transplantation: 10 year follow-up physiological aspects (in press).
- Yusuf S, Theodorou S, Mathoas CJ et al - Increased human sensitivity of the denervated transplanted human heart to isoprenaline both before and after b-adrenergic blockade. *Circulation* 1987; 75: 696-704.
- Blinks JR - Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart. *Am J Physiol* 1956; 186: 299-303.
- Shawer JA, Leon DF, Gray S, Leonard JJ, Bahnson HT - Hemodynamic observations after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1969; 281: 822-7.
- Bexton RS, Milne JR, Cony-Pearce R, English TAH, Camm AJ - Effect of beta blockade on exercise response after cardiac transplantation. *Br Heart J* 1983; 49: 584-8.