

JEFFERSON JABER

**Influência da frequência cardíaca na
qualidade de vida e capacidade física
em pacientes com fibrilação atrial crônica**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola
Paulista de Medicina - para obtenção
do título de Doutor em Ciências

São Paulo

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

JEFFERSON JABER

**Influência da frequência cardíaca na
qualidade de vida e capacidade física
em pacientes com fibrilação atrial crônica**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola
Paulista de Medicina - para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Angelo Amato Vincenzo de Paola

Co-orientador: Prof. Dr. Claudio Cirenza

São Paulo

2008

Jaber, Jefferson

Influência da frequência cardíaca na qualidade de vida e capacidade física em pacientes com fibrilação atrial crônica.

/ Jefferson Jaber -- São Paulo, 2008.

xxiii, 108f.

Tese (Doutorado) Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Ciências.

Título em inglês: Influence of heart rate on quality of life and exercise capacity in patients with chronic atrial fibrillation.

1. Fibrilação Atrial 2. Frequência Cardíaca 3. Qualidade de Vida 4. Consumo de Oxigênio

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

Chefe do Departamento de Medicina:

Prof. Dr. Angelo Amato Vincenzo de Paola

Chefe da Disciplina de Cardiologia:

Prof. Dr. Antonio Carlos de Camargo Carvalho

Coordenador do Curso de Pós-Graduação:

Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

**Eu serei verdadeiro porque há aqueles que confiam em mim;
eu serei puro porque há aqueles que vão se importar;
eu serei forte pois há muito que se sofrer;
eu terei coragem porque há muito que se ousar.
(Howard Arnold Walter)**

DEDICATÓRIA

À minha esposa **Cíntia**, pelo amor e carinho, e ao meu pequeno **Felipe**, alegria da minha vida.

Aos meus queridos pais **Armando** e **Suzete**, que me ensinaram o caminho e mostraram os valores da vida, que comemoraram minhas conquistas e estiveram sempre ao meu lado nos momentos difíceis.

Aos meus irmãos **Jeanette** e **Jeffrey**, por percorrermos sempre juntos cada passo de nossas vidas.

Às minhas sobrinhas **Juliana** e **Luciana**, por trazerem mais alegria à minha família.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Angelo Amato Vincenzo de Paola** pela oportunidade concedida, pela troca de informações, por todo apoio e incentivo. Exemplo profissional e acadêmico.

Ao **Prof. Dr. Claudio Cireza** por toda dedicação e fraternidade; pela amizade, suporte e estímulo constantes, oportunidades e ensinamentos; exemplo de vida como pessoa e profissional; meu mais sincero MUITO OBRIGADO!

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, aos pacientes, sempre meus principais motivadores em tudo aquilo que faço na Medicina.

Ao Prof. Dr. Japy Angelini Oliveira Filho pelas sugestões, orientações e ensinamentos valiosíssimos que em muito contribuíram para a finalização deste estudo, e também, pela disponibilidade e prontidão em esclarecer minhas dúvidas.

Aos demais professores da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo, pelos ensinamentos científicos recebidos.

Aos pós-graduandos do setor de eletrofisiologia, pelo incentivo e entusiasmo, apoio nos momentos complicados e colaboração durante a realização deste trabalho.

Aos amigos Alessandro Amaral, Patrícia Kuga e Alberto de Paula Nogueira Júnior, fiéis companheiros e incentivadores de todas as horas.

Aos colegas do Hospital Santa Marcelina, Marcelo Carrijo, Fernanda Mota, Guilherme Fenelon, e do Hospital São Camilo, José Marcos Moreira, pelo convívio, motivação e incentivo.

Às secretárias da Disciplina de Cardiologia Maria Christina e Lourdes pela atenção, carinho e disponibilidade, pelo incansável auxílio na elaboração desta tese.

À bióloga Valéria Brito de Oliveira pelo imensurável esforço na execução dos testes deste protocolo.

À enfermeira Veruska por toda dedicação e solidariedade.

Aos demais funcionários da “casinha da arritmia”, em especial à Gersina e Floricéia, que contribuíram para a realização deste protocolo, obrigado pela simpatia, carinho e disposição.

Ao meu cunhado Leandro pelas sugestões e orientações e à minha cunhada Graziela pelo suporte na revisão do inglês.

Este trabalho foi realizado com o auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq

SUMÁRIO

	página
Lista de abreviaturas.....	xiii
Lista de símbolos.....	xiv
Lista de tabelas.....	xv
Lista de gráficos.....	xvii
Resumo	xviii
<i>Summary</i>	xxi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	7
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	9
3.1 Casuística.....	10
3.2 Métodos.....	13
3.2.1 Questionário geral de qualidade de vida SF-36	13
3.2.2 Teste da caminhada de 6 minutos	14
3.2.3 Teste ergoespirométrico.....	15
3.2.4 Eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (Holter de 24 horas)	17
3.2.5 Análise estatística	18
4 RESULTADOS.....	20
5 DISCUSSÃO.....	37
6 CONCLUSÕES.....	45
7 ANEXOS.....	47
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
9 APÊNDICES	

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP	American College of Chest Physicians
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ATS	American Thoracic Society
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
NYHA	New York Heart Association
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

\leq	Menor ou igual
$>$	Maior que
$<$	Menor que
%	Porcentual
=	Igual
\pm	Mais ou menos
$^{\circ}$ C	Graus Celsius
Hg	Mercúrio
Kg	Kilogramas
m ²	Metro quadrado
min	Minutos
mL	Mililitros
MPH	Milhas por hora
mm	Milímetros
n	Número
O ₂	Oxigênio

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características da população do estudo	12
Tabela 2	Terapia medicamentosa primária utilizada para controle da frequência cardíaca.....	13
Tabela 3	Qualidade de vida (SF-36) por meio de seus domínios e componentes físico e mental na população do estudo	21
Tabela 4	Comparação entre curvas ROC para as variáveis frequência cardíaca média no Holter de 24 horas, frequência cardíaca no final do teste de caminhada de 6 minutos e frequência cardíaca máxima no teste ergoespirométrico	24
Tabela 5	Características basais dos pacientes com frequência cardíaca \leq ou $>$ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos.....	24
Tabela 6	Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre pacientes com frequência cardíaca \leq ou $>$ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos	25
Tabela 7	Características basais dos pacientes com frequência cardíaca média \leq ou $>$ 80 bpm no Holter de 24 horas	26
Tabela 8	Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre pacientes com frequência cardíaca média \leq ou $>$ 80 bpm no Holter de 24 horas	27
Tabela 9	Características basais dos pacientes com frequência cardíaca máxima entre 85-115% ou $>$ 115% da máxima predita para a idade no teste ergoespirométrico	28
Tabela 10	Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre pacientes com frequência cardíaca máxima entre 85-115% ou $>$ 115% da máxima predita para a idade no teste ergoespirométrico	29
Tabela 11	Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre grupos de pacientes, usando a associação do teste da caminhada de 6 minutos e Holter de 24 horas para controle da frequência cardíaca	31

Tabela 12	Comparação da capacidade física entre pacientes com frequência cardíaca máxima entre 85-115% ou > 115% da máxima predita para a idade no teste ergoespirométrico	32
Tabela 13	Comparação da capacidade física entre pacientes com frequência cardíaca \leq ou > 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos	33
Tabela 14	Comparação da capacidade física entre pacientes com frequência cardíaca média \leq ou > 80 bpm no Holter de 24 horas	33
Tabela 15	Comparação da capacidade física entre pacientes com índice de variação da frequência cardíaca \leq ou > 10 bpm/min no teste ergoespirométrico	34
Tabela 16	Análise univariada para pico de consumo de oxigênio > 18 ml O ₂ /kg/min, durante teste ergoespirométrico	35
Tabela 17	Análise multivariada para pico de consumo de oxigênio > 18 ml O ₂ /Kg/min, durante teste ergoespirométrico utilizando o modelo I	36
Tabela 18	Análise multivariada para pico de consumo de oxigênio > 18 ml O ₂ /Kg/min, durante teste ergoespirométrico utilizando o modelo II	36

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Curva ROC para as variáveis frequência cardíaca média no Holter de 24 horas, frequência cardíaca no final do teste de caminhada de 6 minutos e frequência cardíaca máxima no teste ergoespiométrico, segundo o valor da mediana do componente físico23
- Gráfico 2. Correlação entre frequência cardíaca média no Holter de 24 horas e frequência cardíaca no final do teste de caminhada de 6 minutos30

RESUMO

Introdução: A estratégia de controle da frequência cardíaca é uma alternativa aceitável à estratégia de controle do ritmo em pacientes com fibrilação atrial crônica. No entanto, os critérios atuais utilizados no controle da frequência cardíaca são empíricos e baseados em poucos dados científicos. **Objetivo:** Analisar a influência da frequência cardíaca na qualidade de vida e na capacidade física de pacientes com fibrilação atrial crônica por meio do Holter de 24 horas, teste da caminhada de 6 minutos e teste ergoespirométrico. **Casuística e métodos:** Foram avaliados 89 pacientes do sexo masculino com fibrilação atrial crônica que apresentavam frequência cardíaca em repouso menor que 90 bpm. Estes pacientes foram submetidos a um questionário de qualidade de vida (SF-36), seguido da realização do teste da caminhada de 6 minutos, teste ergoespirométrico e Holter de 24 horas. **Resultados:** Houve diferença significativa na qualidade de vida no escore dos componentes físico e mental nos pacientes que apresentavam frequência cardíaca ≤ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos quando comparados com pacientes com frequência cardíaca > 110 bpm ($284,10 \pm 81,37$ vs $247,45 \pm 85,03$, $p = 0,04$ e $316,59 \pm 75,91$ vs $266,84 \pm 93,75$, $p = 0,01$, respectivamente) e no escore do componente físico nos pacientes que apresentavam frequência cardíaca média ≤ 80 bpm no Holter de 24 horas em comparação com frequência cardíaca > 80 bpm ($284,25 \pm 70,91$ vs $240,81 \pm 93,55$, $p = 0,02$). No entanto, não houve diferença significativa na qualidade de vida nos pacientes que apresentavam frequência cardíaca máxima entre 85% e 115% em comparação com frequência cardíaca $> 115\%$ da máxima predita para a idade no teste ergoespirométrico. Além disso, quando a qualidade de vida foi comparada entre três grupos por meio da associação do Holter de 24 horas e do teste da caminhada de 6 minutos para controle da frequência cardíaca (grupo 1, frequência cardíaca ≤ 110 no teste da caminhada de 6 minutos e frequência cardíaca média ≤ 80 bpm no Holter de 24 horas; grupo 2, com frequência cardíaca controlada por apenas um dos dois testes; e grupo 3, frequência cardíaca > 110 bpm no teste da caminhada de 6 minutos e frequência cardíaca média > 80 bpm no Holter de 24 horas), houve diferença

significativa entre os três grupos no escore dos componentes físico e mental ($p = 0,035$ e $p = 0,026$, respectivamente). Na avaliação da capacidade física, observou-se que pacientes com índice de variação da frequência cardíaca ≤ 10 bpm/min apresentaram melhor pico de consumo de oxigênio quando comparados com os índices de variação da frequência cardíaca > 10 bpm/min ($26,76 \pm 6,17$ vs $22,83 \pm 4,84$ ml O_2 /Kg/min, $p = 0,002$).

Conclusões: Pacientes com frequência cardíaca ≤ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos e pacientes com frequência cardíaca média ≤ 80 bpm no Holter de 24 horas apresentaram melhor qualidade de vida mensurada pelo questionário SF-36. O simples controle da frequência cardíaca em repouso não foi suficiente quando desejamos obter melhor qualidade de vida. O Holter de 24 horas e o teste da caminhada de 6 minutos devem ser utilizados como métodos complementares no controle da frequência cardíaca. O melhor controle do índice de variação da frequência cardíaca esteve relacionado com a melhor capacidade ao exercício.

SUMMARY

Background: Rate control is an acceptable alternative to rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation. However, current criteria for rate control are empirical and based on a small amount of scientific data. **Objective:** This study was designed to analyse the influence of heart rate measured by the 6-minute walk test, 24-hour Holter monitoring and cardiopulmonary exercise test on quality of life and exercise capacity in patients with atrial fibrillation. **Methods:** Eighty-nine males patients with chronic atrial fibrillation and resting heart rate < 90 bpm were included. These patients underwent a quality of life questionnaire (assessed by Medical Outcomes Study Short Form Health Survey SF-36), 6-minute walk test, cardiopulmonary exercise test and 24-hour Holter monitoring. **Results:** There was a significant difference on quality of life in physical and mental summary scores in patients with maximal heart rate ≤ 110 bpm on 6-minute walk test in comparison with heart rate > 110 bpm (284.10 ± 81.37 vs 247.45 ± 85.03 , $p = 0.04$ and 316.59 ± 75.91 vs 266.84 ± 93.75 , $p = 0.01$, respectively) and in physical summary score in patients with average heart rate ≤ 80 bpm on Holter monitor in comparison with heart rate > 80 bpm (284.25 ± 70.91 vs 240.81 ± 93.55 , $p = 0.02$). There was no significant difference on quality of life in patients with maximal heart rate between 85 and 115% of the maximum age-predicted heart rate at peak exercise in comparison with peak heart rate $> 115\%$ of the maximum age-predicted heart rate. Quality of life was also compared among 3 groups of patients classified by heart rate testing results (Group 1 had heart rate ≤ 110 bpm on 6-minute walk test and ≤ 80 bpm on Holter monitor; Group 2 had heart rate in the target area by one but no both tests; and Group 3 had heart rate > 110 bpm on 6-minute walk test and > 80 bpm on Holter monitor), demonstrating significant difference among 3 groups in physical and mental component summary scores ($p = 0.035$ e $p = 0.026$, respectively). Exercise capacity assessment demonstrated that patients with heart rate variation index not over 10 bpm/min showed higher maximal oxygen uptake compared to patients with heart rate variation index > 10 bpm/min (26.76 ± 6.17 vs 22.83 ± 4.84 ml O₂/Kg/min, $p = 0.002$). **Conclusions:** Patients with both heart rate ≤ 110 bpm on 6-minute walk test and heart rate ≤ 80 bpm on

Holter monitor had better quality of life than patients with higher average heart rates. Holter monitoring and 6-minute walk test should be performed as complementary methods to better predict quality of life. The simple heart rate control at rest was not sufficient when we desire to obtain better quality of life. Better heart rate variation control on cardiopulmonary exercise test was correlated with better exercise capacity in patients with chronic atrial fibrillation.

1 INTRODUÇÃO

1.1 A IMPORTÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais freqüente na prática clínica e apresenta importante implicação clínica e socioeconômica tanto pela sua alta prevalência como pelos seus temidos eventos mórbidos (Lemery et al., 1987; Hart et al., 2000; Nerheim et al., 2004). Há um aumento progressivo da incidência de FA com a idade, estimando-se uma prevalência de 0,4% na população geral e ao redor de 10% naqueles com idade superior a 80 anos (Kannel et al., 1982; Furberg et al., 1994; Feinberg et al., 1995).

Sua incidência aumenta também em pacientes com cardiopatia estrutural. Nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a incidência de FA variou entre 10% e 50% em diversos estudos (Middlekauff et al., 1991; Carson et al., 1993; Doval et al., 1994; Deedwania et al., 1998). No estudo de Framingham (Kannel et al., 1982) o risco relativo foi seis vezes maior nos pacientes com insuficiência cardíaca e doença reumática.

Quando se analisa o impacto da FA na sobrevida, alguns estudos sugerem que a arritmia foi um preditor independente de mortalidade (Benjamin et al., 1998; Dries et al., 1998; Stewart et al., 2002).

1.2 A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA FREQUÊNCIA VENTRICULAR NOS PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

Diversos estudos clínicos randomizados demonstraram que o tratamento da FA crônica por meio do controle da frequência cardíaca (FC) associado à

anticoagulação adequada apresenta resultados semelhantes ao controle do ritmo em termos de mortalidade, hospitalizações e sintomatologia em populações específicas (Hohnloser et al., 2000; Van Gelder et al., 2002; Wyse et al., 2002; Carlsson et al., 2003; Opolski et al., 2003).

Um aspecto importante no controle da FC consiste em reduzir ou eliminar sintomas diretamente relacionados à FA, como palpitações ou dispnéia, melhorando a qualidade de vida e prevenindo a disfunção ventricular associada à taquicardia (taquicardiomiopatia) (Grogan et al., 1992; Umana et al., 2003). Para tanto, questionários de qualidade de vida podem ser úteis para quantificar a percepção individual subjetiva de saúde e bem-estar, as conseqüências físicas, fisiológicas, emocionais e sociais relacionadas às doenças e a seus sintomas (Newman, 2004).

A determinação dos valores adequados da frequência ventricular na FA, tanto em repouso como durante esforço físico não está bem estabelecida. Nesta avaliação, os métodos utilizados são empíricos e variam nos diferentes estudos (Wood, 2004). O estudo *The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM, 2002) definiu como controle de frequência uma FC em repouso ≤ 80 bpm e uma FC no teste da caminhada de 6 minutos ≤ 110 bpm e/ou FC média no Holter de 24 horas ≤ 100 bpm e nenhum episódio $> 110\%$ da FC máxima predita para a idade. O estudo *Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion* (RACE, 2002) definiu apenas a FC em repouso < 100 bpm, não definindo a FC durante exercício. O estudo *The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial* (AIRCRAFT, 2003) definiu a FC em repouso < 80 bpm e durante o pico do exercício, utilizando teste ergométrico (protocolo de Bruce modificado) < 150 bpm. O estudo *Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation* (PIAF, 2000) não especificou valores para controle da FC; no entanto, o grupo randomizado para controle da frequência apresentou FC média no Holter de 24 horas de 81 bpm no final do estudo.

Não está definido também se um melhor e mais rigoroso controle da FC é a melhor opção de tratamento. Comparando-se pacientes do estudo AFFIRM

em que pacientes tiveram controle da FC mais rigoroso avaliado, tanto em repouso como durante o esforço, com pacientes do estudo RACE no qual se avaliou a FC apenas em repouso, não se observou diferença na mortalidade, hospitalização cardiovascular e infarto do miocárdio (Van Gelder et al., 2006). No entanto, a qualidade de vida não foi analisada neste estudo.

O estudo de Rawles (1990) analisou os efeitos da variação da resposta ventricular a cada batimento com o débito cardíaco e observou uma relação positiva quando a resposta ventricular em repouso estava controlada em todos os pacientes com FC < 90 bpm.

De acordo com as atuais diretrizes do American College of Cardiology – ACC / American Heart Association - AHA / European Society of Cardiology – ESC (Fuster et al., 2006) a FC é geralmente considerada controlada quando a resposta ventricular varia entre 60 e 80 bpm em repouso e entre 90 e 115 bpm durante exercício moderado. Entretanto, esta definição está baseada em poucos dados científicos, além de não especificar o que seria um esforço moderado.

Desta forma, com relação à metodologia empregada na avaliação do controle da frequência, também, não há evidências suficientes de qual método seria o mais apropriado para avaliar cada paciente.

A eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (Holter de 24 horas) é o método mais usado na prática clínica para a avaliação das alterações na FC durante as atividades cotidianas dos pacientes com FA. Além disso, possibilita a avaliação de outras arritmias paroxísticas ou sustentadas que podem coexistir, além de correlacionar sintomas com a arritmia. Mas, além de ser desconfortável para muitos pacientes, necessita de um tempo prolongado de monitorização e, muitas vezes, não revela a real FC no esforço, pois depende da intensidade das atividades realizadas pelo paciente no período da monitorização.

O teste ergométrico é outro método utilizado na avaliação da resposta ventricular frente ao esforço físico; quando associado à ergoespirometria, pode também ser útil para avaliar de maneira fidedigna a capacidade física. Embora de caráter prático, a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) sofre influência do componente subjetivo da avaliação do examinador e do próprio paciente, podendo se tornar imprecisa. A ergoespirometria permite a avaliação da capacidade funcional de uma forma mais precisa. Weber et al. (1982) elaboraram uma classificação funcional para pacientes com insuficiência cardíaca, segundo a capacidade aeróbica máxima. No entanto, além do alto custo dos equipamentos e do desconforto para a realização do teste para alguns pacientes, a alta carga de trabalho empregada pode não se correlacionar com as atividades rotineiras dos pacientes.

O teste da caminhada de 6 minutos também poderia ser utilizado para esta finalidade, visto que, na maioria das vezes, utiliza um esforço submáximo, mais compatível com as atividades diárias do paciente. Trata-se de um exame de fácil e rápida execução, não necessitando de recursos onerosos para sua realização, sendo geralmente bem tolerado pelo paciente. Além disso, é também um método propedêutico valioso na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca, a distância caminhada mostrou ter uma boa correlação com o consumo máximo de oxigênio nos pacientes em classe funcional II e III da classificação da NYHA (Lipkin et al., 1986; Bittner et al., 1993; Lucas et al., 1999).

Outro aspecto importante no controle da FC consiste na avaliação da capacidade física. A relação entre a FC na FA e a capacidade ao exercício é complexa, tanto em razão da irregularidade da FC como pelo fato que uma FC mais elevada pode ser um mecanismo compensatório da perda da função atrial para tentar manter o débito cardíaco e, portanto, estes pacientes poderiam tolerar um aumento da carga do trabalho mesmo após atingir a FC máxima. Por outro lado, o controle adequado da FC leva a um aumento no tempo de enchimento diastólico ventricular e, conseqüentemente, um suprimento sanguíneo mais adequado. Além disso, um controle muito rigoroso da FC pode

levar a uma incompetência cronotrópica para determinados tipos de esforços comprometendo o débito cardíaco.

Neste contexto, apesar do controle da FC ser alvo no tratamento da FA, pode não estar relacionado com uma melhora na capacidade física, apresentando resultados variáveis, dependendo do agente farmacológico utilizado (Atwood et al., 1987; Lundstrom & Ryden, 1990; Matsuda et al., 1991; Farshi et al., 1999). De fato, um grande desafio na determinação do controle da frequência ventricular na FA seria então considerar aquilo que realmente é mais importante para cada paciente, podendo variar de acordo com a idade, sexo, nível de atividade física diária, status hemodinâmico, da presença ou não de cardiopatia preexistente e, até mesmo, da duração da arritmia (Boriani et al., 2003). É preciso, portanto, atingir uma FC apropriada e necessária para cada nível de esforço para que o paciente apresente bem-estar, habilidade de conduzir suas atividades, observando-se o risco da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo associada à taquicardia.

2 OBJETIVOS

Analisar a influência da FC na qualidade de vida e capacidade física de pacientes com FA crônica por meio do Holter de 24 horas, teste da caminhada de 6 minutos e teste ergoespirométrico.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

A população constituiu-se de 89 pacientes do sexo masculino, portadores de FA crônica persistente ou permanente que estavam em acompanhamento no ambulatório de arritmia no setor de Eletrofisiologia Clínica da UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2006.

No estudo, foram incluídos aqueles os pacientes que apresentavam FC em repouso menor que 90 bpm e que consentiram com a realização do protocolo. O estudo foi do tipo transversal, sendo os medicamentos utilizados no tratamento para controle da FC prescritos, de acordo com critérios julgados satisfatórios pelos clínicos da instituição, sem qualquer ajuste ou interferência do avaliador. Foram consideradas drogas primariamente utilizadas no controle da FC o digital, os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio (Zarowitz & Gheorghide, 1992; Olshansky et al., 2004). Foram selecionados apenas os pacientes com esquema terapêutico regular mantido, pelo menos, por 30 dias sem a necessidade de ajuste na posologia durante esse período.

Fibrilação atrial persistente foi definida como aquela que apresenta duração maior que 48 horas com programação de tentativa de reversão para ritmo sinusal, enquanto a FA permanente foi definida como aquela em que se optou por não reverter a arritmia para ritmo sinusal, em razão de contra-indicação, falhas de reversão prévias ou ausência de comprovação de benefício em determinados grupos de pacientes (Gallagher & Camm, 1997).

Foram excluídos pacientes com limitação física ou ortopédica para deambular, ICC classe funcional IV da NYHA, doença pulmonar, angina aos esforços, presença de marcapasso cardíaco ou suspeita de doença do sistema de condução atrioventricular. Para fins de comparação, na análise da capacidade física foram excluídos, também, pacientes que apresentavam ICC classe funcional III da NYHA.

Após entrevista inicial em que foram explicados os objetivos e riscos do protocolo e obtido o consentimento informado, os pacientes foram submetidos à anamnese, exame físico e realização de eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico (ou apresentavam ecocardiograma recente realizado com menos de um mês da época da inclusão do estudo).

A FC em repouso foi determinada por eletrocardiograma de 12 derivações, com o paciente em repouso, pelo menos, 5 minutos antes da realização do exame.

A classificação funcional da NYHA foi utilizada para avaliação do grau de incapacidade causado pela insuficiência cardíaca (The criteria committee of the New York Heart Association, 1994).

Os pacientes apresentavam idades variando entre 35 e 81 anos (média de idade: $62,13 \pm 10,60$ anos). O índice de massa corpórea variou entre 18,30 e 39,00 kg/m² (média de $26,58 \pm 4,14$ kg/m²). Quanto aos parâmetros ecocardiográficos, o diâmetro de átrio esquerdo variou entre 34 e 80 mm (média de $50,25 \pm 8,69$ mm) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo variou entre 0,24 e 0,75 (média de $0,55 \pm 0,12$).

Com relação à classificação funcional da NYHA, 40 pacientes apresentavam-se em classe funcional I, 45 pacientes em classe funcional II e apenas quatro pacientes em classe funcional III.

Apenas 18% dos pacientes não apresentavam cardiopatia estrutural, enquanto 7% tinham miocardiopatia isquêmica, 28% miocardiopatia dilatada, 16% miocardiopatia valvar, 7% miocardiopatia chagásica e 24% miocardiopatia hipertensiva.

As características da população e os medicamentos primariamente utilizados para o controle da FC estão expressos nos dados das tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1 - Características da população do estudo

	N	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO	MEDIANA	MIN	MÁX
IDADE (anos)	89	62,13	10,60	61,00	35,00	81,00
FE VE	89	0,55	0,12	0,58	0,24	0,75
AE (mm)	90	50,25	8,69	49,00	34,00	80,00
IMC (Kg/m²)	89	26,58	4,14	26,20	18,30	39,00
CF (NYHA)		I		40 pacientes		
		II		45 pacientes		
		III		4 pacientes		
CARDIOPATIA ESTRUTURAL				%		
ISQUÊMICA				7		
DILATADA IDIOPÁTICA				28		
VALVAR				16		
CHAGÁSICA				7		
HIPERTENSIVA				24		
SEM CARDIOPATIA				18		

FE VE = fração de ejeção de ventrículo esquerdo; AE = diâmetro de átrio esquerdo; IMC = índice de massa corpórea; CF = classe funcional; NYHA = *New York Heart Association*

Tabela 2 - Terapia medicamentosa primária utilizada para controle da frequência cardíaca

MEDICAMENTOS	N
Betabloqueador	36
Digoxina	7
Antagonista dos canais de cálcio	6
Betabloqueador + digoxina	24
Betabloqueador + antagonista dos canais de cálcio	1
Nenhuma	15

Posteriormente, os pacientes foram submetidos a um questionário geral de qualidade de vida (SF-36), seguido da realização do teste da caminhada de 6 minutos, teste ergoespirométrico e eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (Holter de 24 horas).

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Questionário geral de qualidade de vida (SF-36)

O SF-36 é o questionário de qualidade de vida mais utilizado na prática clínica, aplicado em diversos estudos de pacientes com diferentes doenças cardiovasculares, incluindo FA (Gronefeld et al., 2003; Carlsson et al., 2003; Hagens et al., 2004; Jenkins et al., 2005). Além disto, foi validado em diversas línguas, incluindo a língua portuguesa (Ciconelli, 1997). Por meio dele, é

possível quantificar a percepção individual subjetiva de saúde e bem-estar, sendo composto de 36 questões de múltipla escolha, agrupadas em oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. O questionário foi auto-explicativo e aplicado por um único avaliador.

Em cada domínio, os escores são transformados em uma escala, variando de 0 a 100, os menores escores representam pior qualidade de vida.

Realizou-se uma divisão nos domínios do SF-36 em dois componentes: **Componente físico**, envolvendo os domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral da saúde e o **Componente mental**, englobando os domínios saúde mental, aspectos emocionais, aspectos sociais e vitalidade, permitindo então uma visualização mais genérica desses componentes (Ware et al., 1995).

3.2.2 Teste da caminhada de 6 minutos

O teste foi realizado em um ambiente com piso rígido, sendo demarcada uma distância de trinta metros, onde o paciente foi estimulado a caminhar a maior distância possível em um período de 6 minutos, de acordo com as normas da *American Thoracic Society* (ATS, 2002). A avaliação da FC foi realizada imediatamente após o final da caminhada por meio de ausculta cardíaca em região apical durante 60 segundos (Cooper et al., 2004). A determinação da distância caminhada foi realizada com uma acurácia de dez metros. A frequência cardíaca controlada no teste da caminhada de 6 minutos foi considerada como aquela ≤ 110 bpm imediatamente após o teste, de acordo com critérios definidos pelo estudo AFFIRM (2002).

3.2.3 Teste ergoespirométrico

O teste ergoespirométrico foi realizado no setor de Ergometria e Reabilitação da UNIFESP, segundo as normas da ATS/ American College of Chest Physicians-ACCP (2003).

Foi realizado em esteira rolante, em condições ideais de temperatura e umidade do ar (temperatura mantida entre 19° e 24 °C e umidade relativa do ar de 55%), utilizando o protocolo de Bruce modificado, iniciando com 1,7 MPH (milhas por hora), seguindo o protocolo padrão de Bruce, limitado por sintomas. Este protocolo apresenta um incremento do exercício progressivo a cada 3 minutos. Optou-se por aplicar este protocolo a todos os pacientes para que todos utilizassem a mesma carga de trabalho.

Os pacientes foram estimulados antes e durante o teste a atingir o maior esforço possível, sendo o esforço interrompido quando o paciente apresentasse dor, mudanças eletrocardiográficas sugestivas de isquemia, ectopia ventricular complexa, hipertensão severa (PAS > 250mmHg e PAD > 120mmHg), ou então, exaustão.

A análise da troca respiratória foi realizada por um espirômetro (*Vista Cx1 17560, Vacumed, Califórnia, USA*). Foram determinados a distância total caminhada, o pico de consumo e o limiar anaeróbio de oxigênio. De acordo com Wasserman (1994), o limiar anaeróbio foi considerado como o maior valor do consumo de oxigênio que antecedeu o nível de exercício correspondente ao aumento não linear da ventilação pulmonar em relação ao consumo de oxigênio e ao aumento persistente do quociente respiratório conseqüente à perda da linearidade entre a produção de dióxido de carbono e o consumo de oxigênio. Para análise, foram considerados apenas os pacientes que conseguiram atingir o limiar anaeróbio, com o teste interrompido por exaustão e excluídos aqueles testes interrompidos por sintomas ou alterações

eletrocardiográficas sugestivos de isquemia ou arritmias ventriculares complexas ou hipertensão severa.

A pressão arterial durante o teste foi aferida por uma enfermeira treinada ao término de cada estágio, com um esfigmomanômetro propriamente calibrado.

A FC máxima durante o exercício e a maior FC registrada até o 6º minuto foram obtidas com o uso de um monitor de frequência (*POLAR S-410, Helsinki, Finland*).

A FC máxima predita para a idade foi calculada por meio da subtração de 220 e a idade do paciente (em anos) (Karvonen et al., 1957).

Foi considerada uma resposta cronotrópica normal a FC entre 85% a 115% da FC máxima predita para a idade e resposta cronotrópica anormal naqueles com < 85% ou aqueles com > 115% da FC máxima predita para a idade (Wiens et al., 1984).

O índice de variação da FC no 6º minuto foi calculado como a diferença entre a FC máxima obtida até o 6º minuto e a FC de repouso dividido pelo tempo de 6 minutos.

No final do teste, o índice de variação da FC foi calculado como a diferença entre a FC máxima obtida até o final do teste e a FC de repouso dividido pela duração total do exercício.

Para a análise de reprodutibilidade do teste, foram realizados dois exames em dez pacientes em dias consecutivos, comparando-se a distância total caminhada, pico de consumo de oxigênio, FC máxima durante o exame e a FC máxima durante os 6 primeiros minutos.

Todos os exames foram interpretados por um profissional experiente, que desconhecia os dados clínicos e os resultados dos demais exames complementares.

3.2.4 Eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (Holter de 24 horas)

Durante o período de monitorização, todos os pacientes foram orientados a não mudarem seus hábitos diários, além de registrarem em um diário suas atividades e sintomas durante a monitorização.

A FC mínima, média e máxima foram determinadas, utilizando um modelo *Dynamis 3000, CardioSystems, software DMI Burdick Holter System v.6.00B*.

A frequência cardíaca média controlada no Holter de 24 horas foi considerada como aquela ≤ 80 bpm.

A análise de curva ROC foi realizada para determinar a acurácia da FC média no Holter de 24 horas, da FC obtida no final do teste da caminhada de 6 minutos e da FC máxima no teste ergoespirométrico em relação à qualidade de vida.

Foram comparadas qualidade de vida e capacidade física nos pacientes que apresentavam FC \leq ou $>$ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos, FC média \leq ou $>$ 80 bpm no Holter de 24 horas e FC máxima entre 85-115% ou $>$ 115% da máxima predita para a idade no teste ergoespirométrico. Além disso, a qualidade de vida foi comparada entre grupos, utilizando a associação de dois métodos (Holter de 24 horas e teste da caminhada de 6 minutos).

O Grupo 1 envolveu os pacientes que apresentavam FC média ≤ 80 bpm no Holter de 24 horas e ≤ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos. O Grupo 2 foi constituído por pacientes que apresentavam em apenas um dos dois métodos controle da FC, ou seja, FC média ≤ 80 bpm no Holter de 24 horas ou FC ≤ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos. O Grupo 3 foi constituído por pacientes apresentando uma FC

média > 80 bpm no Holter de 24 horas e FC > 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos.

A capacidade física, também foi comparada nos pacientes que apresentavam índice de variação da FC \leq ou $>$ 10 bpm/min no teste ergoespirométrico.

3.2.5 Análise estatística

No início, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita por meio da observação de valores mínimos e máximos, do cálculo de medianas, médias e desvios-padrão.

Os dados categóricos foram representados por freqüências absoluta (n) e relativa (%).

A análise de curva ROC foi realizada, considerando a mediana do escore do componente físico do SF-36 ($>$ 277) para determinar uma boa qualidade de vida em relação à FC média no Holter de 24 horas, à FC no final do teste da caminhada de 6 minutos e à FC máxima no teste ergoespirométrico. As curvas ROC foram comparadas usando o teste qui-quadrado.

O teste t de Student foi utilizado para comparação entre dois grupos independentes, mas, para que se pudesse utilizá-lo, verificou-se se os dados seguiam uma distribuição normal. Quando os dados não seguiam a distribuição normal, utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

A análise de Variância (ANOVA) foi usada para comparação entre os três grupos. O teste Post hoc Tukey foi utilizado para comparações múltiplas entre pares de grupos.

O coeficiente de correlação linear de Pearson foi empregado para analisar a relação linear entre a FC média no Holter de 24 horas e a FC no final do teste de caminhada de 6 minutos.

Para analisar a reprodutibilidade do teste ergoespirométrico, foi calculado o coeficiente de correlação interclasse, usando uma análise de variância para cada variável repetida (pico de consumo de oxigênio, distância máxima no teste, FC máxima e no 6° minuto).

O nível de significância adotado nas análises acima mencionadas foi de 5% ($p < 0,05$).

A análise de regressão logística univariada foi empregada, tendo como variável dependente o pico de consumo de oxigênio ($0 \leq 18$ ml/kg/min e $1 \geq 18$ ml/kg/min) em relação às variáveis independentes (idade, diâmetro de átrio esquerdo, fração de ejeção de ventrículo esquerdo, índice de massa corpórea, uso de betabloqueador, FC de repouso, FC máxima no 6° minuto, FC máxima, índice de variação da frequência cardíaca no 6° minuto e índice de variação da FC no final do teste ergoespirométrico). Então, um modelo de regressão logística múltipla (modelo I) foi construído a partir das variáveis que foram significativas na regressão logística univariada com valor $p < 0,20$. Neste modelo, os índices de variação da FC no 6° minuto e a FC máxima no 6° minuto foram excluídos da análise, para eliminar as variáveis interdependentes.

Posteriormente, foi realizado outro modelo de regressão logística (modelo II), acrescentando como variáveis independentes o índice de variação da FC no 6° minuto e a FC máxima no 6° minuto, excluindo neste modelo o índice de variação da FC e a FC máxima, com a finalidade de fixar o tempo de exercício.

As variáveis que foram consideradas independentes para os modelos finais de regressão logística foram aquelas com valor $p < 0,05$.

O programa utilizado foi o SPSS, versão 12.0 (Chicago – USA).

4 RESULTADOS

Foram analisados 89 pacientes do sexo masculino com FA crônica que apresentavam FC em repouso menor que 90 bpm. Todos os pacientes foram submetidos à realização do questionário de qualidade de vida SF-36, Holter de 24 horas, teste da caminhada de 6 minutos e teste ergoespirométrico, entretanto, em oito pacientes não foi possível analisar a FC no final do teste da caminhada de 6 minutos por dificuldades técnicas.

A média do componente físico do questionário de qualidade de vida SF-36 foi $263,75 \pm 84,75$ e a média do componente mental foi $286,00 \pm 89,30$. Os resultados obtidos no questionário de qualidade de vida SF-36 por meio de cada um de seus domínios, assim como quando agrupados em componentes físico e emocional são demonstrados nos dados da Tabela 3.

Tabela 3 – Qualidade de vida (SF-36) por meio de seus domínios e componentes físico e mental na população do estudo

	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO	MEDIANA
Capacidade funcional	73,93	19,79	80,00
Aspectos físicos	57,02	41,62	75,00
Dor	70,71	25,19	72,00
Estado geral da saúde	63,14	22,93	72,00
Vitalidade	62,24	24,64	65,00
Aspectos sociais	80,05	23,74	87,50
Aspectos emocionais	74,14	37,52	100,00
Saúde mental	70,16	21,59	72,00
Componente físico	263,75	84,75	277,00
Componente mental	286,00	89,30	311,50

A média da distância total caminhada no teste da caminhada de 6 minutos foi $539,33 \pm 64,36$ metros e a mediana, 540,00 metros. A média da FC obtida no final do teste da caminhada de 6 minutos foi $114,62 \pm 18,01$ bpm e a mediana, 116,00 bpm.

Na análise da reprodutibilidade do teste ergoespirométrico, todas as variáveis estudadas apresentaram um bom coeficiente de correlação interclasse: FC no 6º minuto (0,80), FC máxima (0,86), distância no teste (0,75), consumo máximo de oxigênio (0,81).

A média da distância total caminhada no teste ergoespirométrico foi $572,40 \pm 200,34$ metros e a mediana, 572,00 metros. As médias do pico de consumo e do limiar anaeróbio de oxigênio foram $23,84 \pm 5,82$ e $19,84 \pm 5,01$ ml O₂/Kg/min e a mediana 23,36 e 19,13 ml O₂/Kg/min, respectivamente.

As médias dos índices de variação da FC no final do teste e no 6º minuto foram $11,51 \pm 3,72$ e $12,47 \pm 4,36$ bpm/min, respectivamente.

A média e a mediana da FC mínima no Holter de 24 horas foram $44,60 \pm 7,78$ e 45,00 bpm, da FC média foram $80,01 \pm 11,81$ e 78,00 bpm e da FC máxima foram $164,17 \pm 26,97$ e 162,00 bpm, respectivamente.

Considerando o valor da mediana do componente físico do SF-36 (escore 277) foram construídas as curvas ROC para as variáveis FC média no Holter de 24 horas, FC obtida no final do teste da caminhada de 6 minutos e FC máxima no teste ergoespirométrico. A área sob a curva da FC média do Holter de 24 horas foi 0,4012; da FC no final do teste da caminhada de 6 minutos foi de 0,3265 e da FC máxima no teste ergoespirométrico foi 0,4777 (Gráfico 1). Não houve diferença significativa entre as três áreas das curvas ROC para essas variáveis ($p = 0,06$) (Tabela 4).

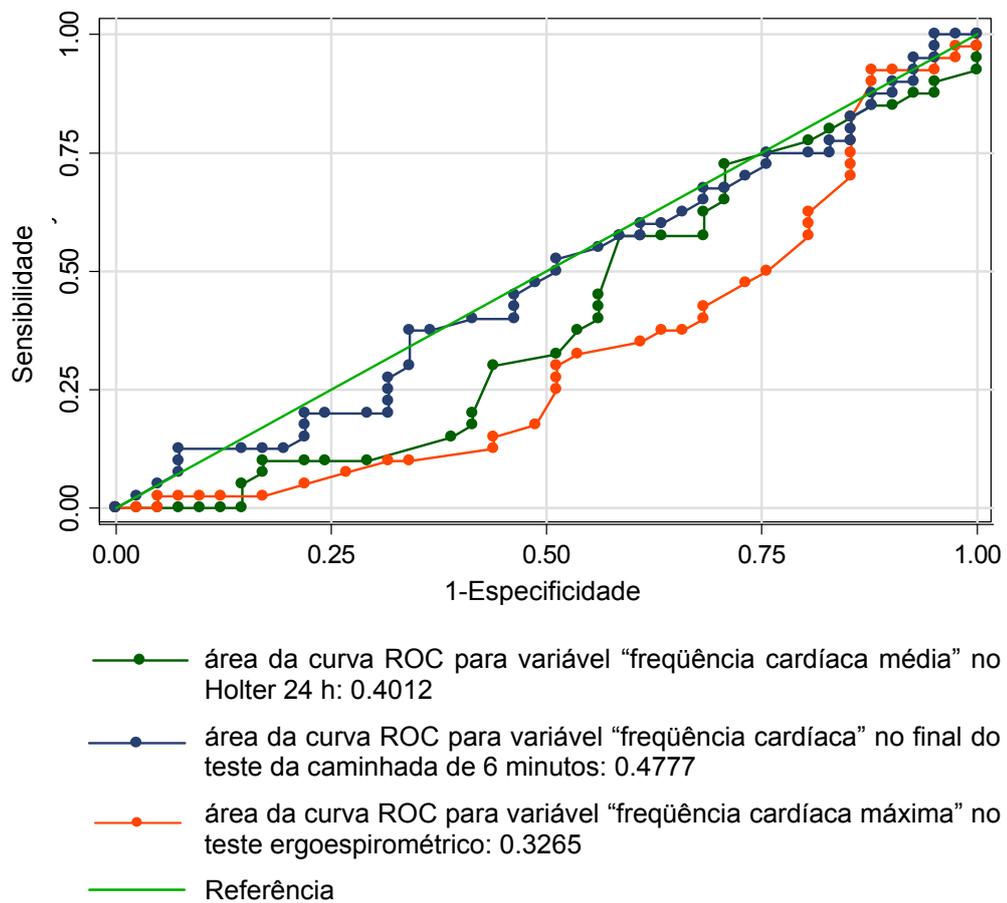


Gráfico 1 – Curva ROC para as variáveis frequência cardíaca média no Holter de 24 horas, FC no final do teste da caminhada de 6 minutos e FC máxima no teste ergoespiométrico, segundo o valor da mediana do componente físico

Tabela 4 – Comparação entre curvas ROC para as variáveis frequência cardíaca média no Holter de 24 horas, FC no final do teste da caminhada de 6 minutos e FC máxima no teste ergoespirométrico

	Área ROC	Erro padrão	Intervalo de confiança de 95% (IC95%)	Valor p§
FC média no Holter de 24 horas	0,4012	0,0639	0,28-0,53	0,0623
FC no final do teste da caminhada de 6 minutos	0,3265	0,0609	0,21-0,45	
FC máxima no teste ergoespirométrico	0,4777	0,0650	0,35-0,61	

§ Teste Qui-quadrado H0: área (HMed) = área (FCwalk) = área (FCmáx)
FC = frequência cardíaca

A comparação das características basais de pacientes com $FC \leq$ ou $>$ que 110 bpm no teste da caminhada de 6 minutos demonstrou diferença significativa apenas na idade ($64,76 \pm 10,75$ vs $59,50 \pm 10,54$ anos, $p = 0,03$). Não houve diferença significativa no índice de massa corpórea, fração de ejeção de ventrículo esquerdo e diâmetro de átrio esquerdo (Tabela 5).

Tabela 5 – Características basais dos pacientes com frequência cardíaca \leq ou $>$ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos

Teste da caminhada de 6 minutos	FC \leq 110 bpm (n=37)	FC $>$ 110 bpm (n=44)	P
Idade (anos)	$64,76 \pm 10,75$	$59,50 \pm 10,54$	0,03
Fração de ejeção de ventrículo esquerdo	$0,55 \pm 0,14$	$0,53 \pm 0,11$	0,38
Diâmetro de átrio esquerdo (mm)	$50,81 \pm 8,71$	$50,27 \pm 9,26$	0,79
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	$26,38 \pm 4,14$	$26,74 \pm 4,30$	0,70

FC = frequência cardíaca

Pacientes com FC \leq 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos demonstraram melhor qualidade de vida em quatro dos oito domínios do SF-36 (capacidade funcional, estado geral da saúde, vitalidade e saúde mental) e uma tendência a melhor qualidade de vida nos aspectos emocionais quando comparados com pacientes com FC $>$ 110 bpm. Além disso, houve melhor escore, tanto no componente físico (284,10 \pm 81,37 vs 247,45 \pm 85,03, p=0,04) como no componente mental (316,59 \pm 75,91 vs 266,84 \pm 93,75, p<0,01)(Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre pacientes com frequência cardíaca \leq ou $>$ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos

Teste da caminhada de 6 minutos	FC \leq 110 bpm (n=37)	FC $>$ 110 bpm (n=44)	P
Capacidade funcional	78,51 \pm 18,96	69,77 \pm 20,51	0,03
Aspectos físicos	64,18 \pm 40,62	50,00 \pm 41,41	0,14
Dor	76,13 \pm 24,11	67,90 \pm 26,44	0,25
Estado geral da saúde	67,83 \pm 24,40	59,77 \pm 21,38	0,04
Vitalidade	70,54 \pm 21,78	56,57 \pm 25,55	0,01
Aspectos sociais	83,78 \pm 22,21	78,40 \pm 24,16	0,22
Aspectos emocionais	83,77 \pm 32,03	67,41 \pm 41,60	0,06
Saúde mental	78,48 \pm 17,11	65,65 \pm 22,65	0,01
Componente físico	284,10 \pm 81,37	247,45 \pm 85,03	0,04
Componente mental	316,59 \pm 75,91	266,84 \pm 93,75	< 0,01

FC = frequência cardíaca

A comparação das características basais de pacientes com FC média \leq ou $>$ que 80 bpm no Holter de 24 horas, também, demonstrou diferença significativa apenas na idade ($64,26 \pm 9,69$ vs $59,76 \pm 11,18$ anos, $p = 0,04$). Não houve diferença significativa no índice de massa corpórea, fração de ejeção de ventrículo esquerdo e diâmetro de átrio esquerdo (Tabela 7).

Tabela 7 – Características basais dos pacientes com frequência cardíaca média \leq ou $>$ 80 bpm no Holter de 24 horas

Holter de 24 horas	FC média \leq 80 bpm (n=47)	FC média $>$ 80 bpm (n=42)	P
Idade (anos)	$64,26 \pm 9,69$	$59,76 \pm 11,18$	0,04
Fração de ejeção de ventrículo esquerdo	$0,55 \pm 0,13$	$0,55 \pm 0,12$	0,95
Diâmetro de átrio esquerdo (mm)	$50,15 \pm 8,72$	$50,36 \pm 8,76$	0,91
Índice de massa corpórea (Kg/m^2)	$26,32 \pm 4,17$	$26,87 \pm 4,14$	0,53

FC = frequência cardíaca

Os pacientes com FC média ≤ 80 bpm no Holter de 24 horas demonstraram melhor qualidade de vida em dois dos oito domínios do SF-36 (capacidade funcional e aspectos sociais), tendência a melhor qualidade de vida em um domínio (aspectos físicos) e melhor escore no componente físico ($284,25 \pm 70,91$ vs $240,81 \pm 93,55$, $p=0,02$) quando comparados com pacientes com FC média > 80 bpm (Tabela 8).

Tabela 8 – Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre pacientes com frequência cardíaca média \leq ou > 80 bpm no Holter de 24 horas

Holter de 24 horas	FC média ≤ 80 bpm (n=47)	FC média > 80 bpm (n=42)	P
Capacidade funcional	79,68 \pm 16,09	67,5 \pm 21,6	< 0,01
Aspectos físicos	65,42 \pm 37,42	47,61 \pm 44,45	0,06
Dor	74,48 \pm 21,67	66,50 \pm 28,29	0,20
Estado geral da saúde	66,68 \pm 21,09	59,19 \pm 24,47	0,18
Vitalidade	66,27 \pm 21,17	57,73 \pm 27,59	0,15
Aspectos sociais	86,17 \pm 16,73	73,21 \pm 28,36	0,04
Aspectos emocionais	79,41 \pm 32,27	68,24 \pm 42,26	0,27
Saúde mental	73,53 \pm 19,06	66,40 \pm 23,79	0,14
Componente físico	284,25 \pm 70,91	240,81 \pm 93,55	0,02
Componente mental	304,35 \pm 70,94	265,46 \pm 103,19	0,10

FC = frequência cardíaca

A comparação das características basais de pacientes com FC máxima entre 85%-115% ou > 115% da máxima predita para a idade no teste ergoespirométrico demonstrou diferença significativa apenas no diâmetro de átrio esquerdo ($53,53 \pm 10,05$ vs $47,35 \pm 6,42$ mm, $p = 0,001$). Não houve diferença significativa na idade, fração de ejeção de ventrículo esquerdo e índice de massa corpórea (Tabela 9).

Tabela 9 – Características basais dos pacientes com frequência cardíaca máxima entre 85%-115% ou > 115% da máxima predita para a idade

Teste ergoespirométrico	FC máxima entre 85% - 115% da máxima predita (n = 40)	FC máxima > 115% da máxima predita (n = 46)	P
Idade (anos)	$60,90 \pm 10,54$	$63,72 \pm 10,36$	0,21
Fração de ejeção de ventrículo esquerdo	$0,53 \pm 0,13$	$0,56 \pm 0,12$	0,28
Diâmetro de átrio esquerdo (mm)	$53,53 \pm 10,05$	$47,35 \pm 6,42$	0,001
Índice de massa corpórea (Kg/m^2)	$26,98 \pm 4,65$	$26,51 \pm 3,57$	0,59

FC = frequência cardíaca

Não houve diferença na qualidade de vida entre pacientes com FC máxima entre 85 - 115% ou > 115% da máxima predita para a idade no teste ergoespirométrico (Tabela 10).

Tabela 10 – Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre pacientes com frequência cardíaca máxima entre 85%-115% ou > 115% da máxima predita para a idade no teste ergoespirométrico

Teste ergoespirométrico	FC máxima entre 85% - 115% da máxima predita (n = 40)	FC máxima > 115% da máxima predita (n = 46)	P
Capacidade funcional	71,00±20,97	77,82±17,59	0,10
Aspectos físicos	59,37±39,09	58,69±42,88	0,93
Dor	73,87±22,81	68,76±27,29	0,35
Estado geral da saúde	62,52±22,61	64,71±23,66	0,66
Vitalidade	61,50±22,30	63,47±27,11	0,71
Aspectos sociais	79,68±23,28	81,25±24,82	0,76
Aspectos emocionais	76,65±34,76	74,62±37,96	0,79
Saúde mental	73,30±17,17	67,50±24,78	0,21
Componente físico	264,40±77,64	270,00±89,45	0,76
Componente mental	290,99±79,26	285,78±96,84	0,78

Houve uma significativa, mas apenas moderada, correlação entre FC média no Holter de 24 horas e FC no final do teste da caminhada de 6 minutos ($r = 0,43$; $p < 0,001$) - Gráfico 2.

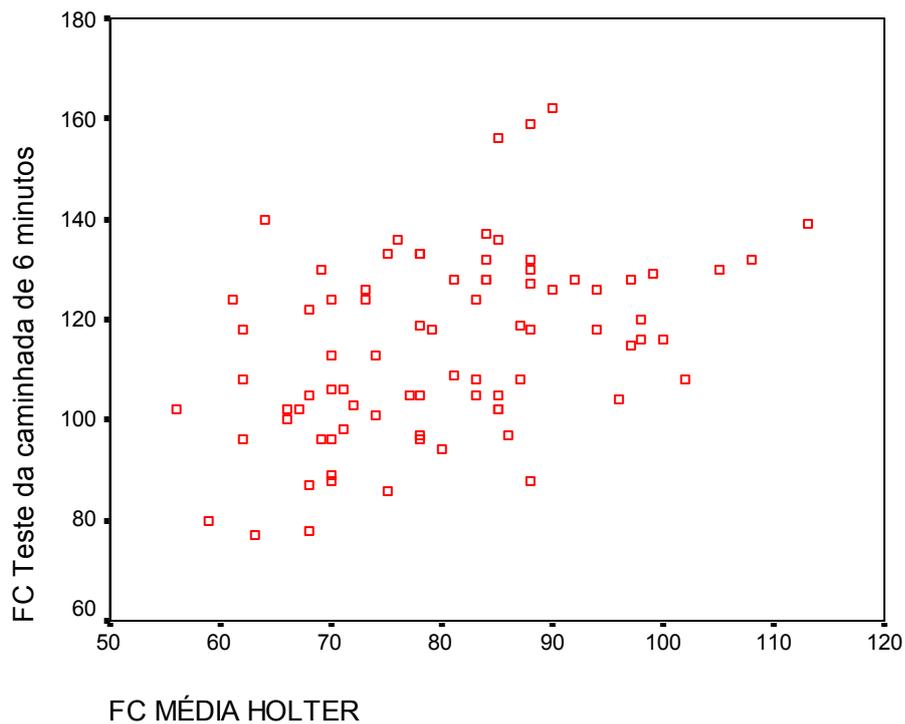


Gráfico 2 – Gráfico de correlação entre a frequência cardíaca média no Holter de 24 horas e a frequência cardíaca no final do teste da caminhada de seis minutos

Na análise do controle da FC utilizando a associação tanto do Holter de 24 horas como do teste da caminhada de 6 minutos, observou-se que apenas 26 pacientes apresentaram FC média no Holter ≤ 80 bpm e FC ≤ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos (Grupo 1), enquanto 27 pacientes mostraram controle da frequência cardíaca por apenas um dos dois métodos (Grupo 2) e 28 pacientes apresentaram FC > 80 bpm no Holter e > 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos (Grupo 3).

Comparação das características basais dos três grupos apresentou diferença significativa apenas na idade ($66,08 \pm 9,41$; $61,33 \pm 11,24$; $58,57 \pm 10,89$ anos, $p = 0,03$). Não houve diferença significativa no índice de massa corpórea ($p=0,79$), diâmetro de átrio esquerdo ($p=0,95$) e fração de ejeção de ventrículo esquerdo ($p=0,72$).

A análise de variância (ANOVA) demonstrou diferença significativa no escore do componente físico e mental entre os três grupos acima citados ($p = 0,03$ e $p = 0,02$ respectivamente).

No entanto, foi observada somente diferença significativa no componente físico e mental entre o grupo de pacientes com controle da FC por meio dos dois métodos (Grupo 1) e o grupo com FC média > 80 bpm no Holter de 24 horas e > 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos (Grupo 3). Não houve diferença significativa entre os pacientes do Grupo 2 comparados com os Grupos 1 e 3 (Tabela 11).

Tabela 11 – Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre grupos de pacientes, usando a associação do teste da caminhada de 6 minutos e Holter de 24 horas para controle da frequência cardíaca

	Grupo 1 (n = 26)	Grupo 2 (n = 27)	Grupo 3 (n = 28)
Componente Físico	285,92±73,99*	276,64±80,83	230,37±91,03*
Componente Mental	319,85±70,28*	294,73±76,05	255,04±107,18*

Grupo 1: Pacientes com frequência cardíaca média ≤ 80 bpm no Holter de 24 horas e frequência cardíaca máxima ≤ 110 bpm no teste da caminhada de 6 minutos

Grupo 2: Pacientes com frequência cardíaca controlada por apenas um dos dois métodos

Grupo 3: Pacientes com frequência cardíaca média > 80 bpm no Holter de 24 horas e frequência cardíaca máxima > 110 bpm no teste da caminhada de 6 minutos

* $P < 0,05$

Na análise da capacidade física, foram considerados apenas pacientes em classe funcional I e II da NYHA. Resposta cronotrópica considerada normal, ou seja, entre 85% a 115% da FC máxima predita para a idade, foi observada em 36 pacientes (42,4%) enquanto 46 pacientes (54,1%) apresentavam FC máxima predita > 115% e apenas três pacientes (3,5%) apresentavam FC máxima predita < 85%. Quando comparados os grupos com FC entre 85% e 115% da máxima predita e FC > 115% da máxima predita para a idade, não houve diferença significativa no pico de consumo e no limiar anaeróbio de oxigênio e na distância caminhada no teste ergoespirométrico (Tabela 12).

Tabela 12 – Comparação da capacidade física entre pacientes com frequência cardíaca máxima entre 85%-115% ou > 115% da máxima predita para a idade no teste ergoespirométrico

	FC entre 85% e 115% max pred (n=36) no teste ergoespirométrico	FC > 115% max pred (n=46) no teste ergoespirométrico	p
VO ₂ pico (ml O ₂ /kg/min)	23,60 ± 5,89	24,60 ± 5,45	0,42
VO ₂ limiar anaeróbico (ml O ₂ /kg/min)	19,69 ± 4,70	20,46 ± 5,06	0,48
Distância caminhada no teste ergoespirométrico (m)	561,27 ± 175,96	602,56 ± 210,07	0,34

VO₂ pico = pico de consumo de oxigênio; VO₂ limiar anaeróbico = consumo de oxigênio no limiar anaeróbico; FC = frequência cardíaca; max pred = máxima predita para a idade

Da mesma maneira, não houve diferença na capacidade física nos grupos com FC \leq ou $>$ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos nem no grupo de pacientes com FC média \leq ou $>$ 80 bpm no Holter de 24 horas (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13 – Comparação da capacidade física entre pacientes com frequência cardíaca \leq ou $>$ 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos

Teste da caminhada de 6 minutos	FC \leq 110 bpm (n=35)	FC $>$ 110 bpm (n=42)	p
VO ₂ pico (ml O ₂ /kg/min)	24,00 \pm 5,05	24,49 \pm 6,49	0,71
VO ₂ limiar anaeróbio (ml O ₂ /kg/min)	19,83 \pm 4,45	20,35 \pm 5,55	0,65
Distância caminhada no teste ergoespirométrico (m)	621,31 \pm 180,65	556,71 \pm 213,55	0,16

VO₂ pico = pico de consumo de oxigênio; VO₂ limiar anaeróbio = consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; FC = frequência cardíaca

Tabela 14 – Comparação da capacidade física entre pacientes com frequência cardíaca média \leq ou $>$ 80 bpm no Holter de 24 horas

FC média no Holter de 24 horas	FC \leq 80 bpm (n=46)	FC $>$ 80 bpm (n=39)	p
VO ₂ pico (ml O ₂ /kg/min)	23,76 \pm 5,54	24,76 \pm 5,77	0,42
VO ₂ limiar anaeróbio (ml O ₂ /kg/min)	19,54 \pm 4,77	20,79 \pm 4,97	0,24
Distância caminhada no teste ergoespirométrico (m)	579,02 \pm 183,95	594,56 \pm 205,50	0,71

VO₂ pico = pico de consumo de oxigênio; VO₂ limiar anaeróbio = consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; FC = frequência cardíaca

Por outro lado, o grupo com índice de variação da FC ≤ 10 bpm/min apresentou melhor pico de consumo de oxigênio quando comparado com o grupo com índice de variação da FC > 10 bpm/min ($26,76 \pm 6,17$ vs $22,83 \pm 4,84$ ml O₂/kg/min, $p = 0,002$), maior distância caminhada no teste ergoespirométrico ($705,66 \pm 200,30$ vs $520,96 \pm 155,56$ metros, $p < 0,001$) e tendência a melhor consumo de oxigênio no limiar anaeróbio ($21,43 \pm 5,43$ vs $19,39 \pm 4,44$ ml O₂/kg/min, $p = 0,065$) (Tabela 15).

Tabela 15 – Comparação da capacidade física entre pacientes com índice de variação da frequência cardíaca \leq ou > 10 bpm/min no teste ergoespirométrico

Índice de variação da frequência cardíaca durante teste ergoespirométrico	Índice de variação da FC ≤ 10 bpm/min (n=30)	Índice de variação da FC > 10 bpm/min (n=55)	p
VO ₂ pico (ml O ₂ /kg/min)	$26,76 \pm 6,17$	$22,83 \pm 4,84$	0,002
VO ₂ limiar anaeróbio (ml O ₂ /kg/min)	$21,43 \pm 5,43$	$19,39 \pm 4,44$	0,065
Distância caminhada no teste ergoespirométrico (m)	$705,66 \pm 200,30$	$520,96 \pm 155,56$	$<0,001$

VO₂ pico = pico de consumo de oxigênio; VO₂ limiar anaeróbio = consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; FC = frequência cardíaca

A análise univariada da regressão logística para as variáveis independentes em relação ao pico de consumo de oxigênio é demonstrada na Tabela 16.

Tabela 16 - Análise univariada para pico de consumo de oxigênio > 18 ml/O₂/kg/min, durante teste ergoespirométrico

Variáveis	ODDS RATIO	P	IC %
Idade	0,98	0,570	0,92 - 1,05
Diâmetro de átrio esquerdo	0,97	0,334	0,90 - 1,04
Fração de ejeção (\geq ou < 0,50)	2,71	0,163	0,67 – 10,99
IMC	0,75	0,006	0,62 – 0,92
FC em repouso	0,99	0,644	0,96 – 1,05
Índice de variação da FC	0,68	0,006	0,52 – 0,90
Índice de variação da FC no 6º min	0,81	0,014	0,68 – 0,96
FC máxima	1,01	0,432	0,98 – 1,04
FC máxima no 6º min	0,97	0,072	0,94 – 1,00
Uso de betabloqueador	1,72	0,520	0,33 – 8,87

IMC = índice de massa corpórea; FC = frequência cardíaca; 6º min = sexto minuto

A análise de regressão múltipla utilizando o modelo I demonstrou que tanto o índice de massa corpórea quanto o índice de variação da FC foram fatores determinantes independentes de consumo de oxigênio (Tabela 17).

Tabela 17 - Análise multivariada para pico de consumo de oxigênio > 18 ml O₂/kg/min, durante teste ergoespirométrico utilizando o modelo I

Variáveis	ODDS RATIO ajustado	P	IC %
IMC	0,80	0,035	0,65-0,98
Índice de variação da FC	0,71	0,020	0,53-0,95

IMC = índice de massa corpórea; FC = frequência cardíaca; IC = intervalo de confiança

Quando se avalia outro modelo de regressão (modelo II), acrescentando como variáveis independentes o índice de variação da FC no 6° minuto e a FC máxima no 6° minuto, excluindo neste modelo o índice de variação da FC e a FC máxima, tanto o IMC como o índice de variação da FC no 6° minuto, também, foram fatores determinantes independentes de consumo de oxigênio na análise de regressão múltipla (Tabela 18).

Tabela 18 - Análise multivariada para pico de consumo de oxigênio > 18 ml O₂/kg/min durante teste ergoespirométrico utilizando o modelo II

Variáveis	ODDS RATIO ajustado	P	IC %
IMC	0,75	0,010	0,60-0,93
Índice de variação da FC no 6° min	0,80	0,029	0,65-0,98

IMC = índice de massa corpórea; FC = frequência cardíaca; 6°min = sexto minuto; IC = intervalo de confiança

5 DISCUSSÃO

A estratégia de controle da FC nos pacientes com FA crônica é uma opção terapêutica eficaz e até mesmo utilizada como primeira opção quando a arritmia é bem tolerada e o paciente apresenta menores chances de benefícios com a reversão para ritmo sinusal.

Estudos clínicos demonstraram que não houve diferença no risco de acidente vascular cerebral e mortalidade quando este tipo de tratamento foi comparado com a estratégia de controlar o ritmo cardíaco, mantendo-se o paciente em ritmo sinusal (Van Gelder et al., 2002; Wyse et al., 2002; Carlsson et al., 2003).

A toxicidade das medicações antiarrítmicas na tentativa de manutenção do ritmo sinusal além da elevada taxa de recorrência da FA a longo prazo diminuem os potenciais efeitos benéficos da estratégia do controle do ritmo (Coplen et al., 1990; Hohnloser & Singh., 1995; Van Gelder et al., 1996).

Vários estudos analisaram os efeitos do tratamento da FA na qualidade de vida. Independente do tipo de tratamento, isto é, controle do ritmo ou controle da FC, houve melhora na qualidade de vida. Estes estudos, entretanto, não compararam grupos com diferentes valores de FC. No estudo *Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation* (STAF, 2003), por exemplo, a qualidade de vida melhorou em cinco domínios da escala do questionário SF-36 durante o seguimento no grupo randomizado para controle da freqüência. No entanto, a FC em repouso nunca mostrou alterações significantes durante o seguimento, desconhecendo-se qual o valor de FC ideal para se obter uma melhora na qualidade de vida.

Embora a avaliação da qualidade de vida seja um importante objetivo no tratamento da FA, a metodologia para sua quantificação ainda necessita ser melhor desenvolvida (Wyse, 2004).

Além disso, não existe na literatura um valor predefinido do que seria uma qualidade de vida excelente ou boa e uma qualidade de vida ruim ou péssima e sim diversos valores médios obtidos em diferentes populações e

patologias. Desta forma, ao se utilizar o questionário geral de qualidade de vida SF-36, o mais empregado na prática clínica, pode-se obter alguns valores de referências de outros estudos com pacientes que apresentam FA crônica.

A população estudada apresentou a pontuação média do componente físico de 263, comparada a uma média de 248 no final do estudo para o grupo randomizado para controle da FC no subestudo do estudo RACE (2004) e de 246 no estudo PIAF (2000).

Com o intuito de definir uma FC ideal durante as atividades físicas que pudessem identificar uma melhor qualidade de vida, foi construída uma curva ROC para a variável FC obtida com os diferentes métodos empregados no estudo. A análise da curva ROC demonstrou por meio de suas áreas que tanto a FC média mensurada pelo Holter de 24 horas quanto a obtida no final do teste da caminhada de 6 minutos e a máxima obtida no teste ergoespirométrico não apresentaram uma boa sensibilidade e especificidade.

Portanto, para comparação da qualidade de vida foi usado um valor de controle já definido em outros estudos. Definiu-se a FC de 110 bpm imediatamente após o teste da caminhada de 6 minutos, de acordo com o critério estabelecido pelo estudo AFFIRM (2002). Apesar do estudo AFFIRM definir também uma FC média ≤ 100 bpm no Holter de 24 horas, considerou-se este valor muito elevado, pois apenas quatro pacientes do presente estudo apresentaram uma FC média > 100 bpm. Então, foi utilizado para análise um corte de FC média de 80 bpm, uma vez que no estudo PIAFF (2000) a frequência cardíaca média no Holter de 24 horas foi 81 bpm no final do estudo no grupo randomizado para controle de frequência. Vale ressaltar que este estudo não especificou um valor alvo de controle da FC. No entanto, este é um valor aceitável e amplamente utilizado na prática clínica. No teste ergoespirométrico, avaliou-se a resposta da FC máxima em relação à máxima predita para a idade, considerando-se uma resposta cronotrópica normal aquela cuja FC máxima apresentava-se entre 85% e 115% da máxima predita para a idade.

No presente estudo, verificou-se que a utilização de critérios aparentemente arbitrários obtidos na literatura, ou seja, FC em repouso menor que 90 bpm e FC média \leq 80 bpm no Holter de 24 horas ou FC \leq 110 bpm obtida no final do teste da caminhada de 6 minutos podem identificar pacientes com melhor qualidade de vida. Já o teste ergoespirométrico não foi útil para esta finalidade.

Portanto, a utilização apenas do controle da FC em repouso menor que 90 bpm não foi suficiente na avaliação da qualidade de vida, já que o melhor controle da FC no esforço, utilizando tanto o teste da caminhada de 6 minutos como o Holter de 24 horas implicou melhora na qualidade de vida.

Os achados desta pesquisa estão em contraste com um subestudo do estudo AFFIRM, que não encontrou diferenças na qualidade de vida entre os quartis de FC atingidos no final do exercício (Cooper et al., 2004). Neste estudo, foram comparados quatro grupos de FC obtidos no final do teste da caminhada de 6 minutos separados, de acordo com os seguintes quartis: entre 53 a 82 bpm; 83 a 92 bpm; 93 a 106 bpm; 107 a 220 bpm. Entretanto, a qualidade de vida foi mensurada apenas no início do estudo e após um ano, enquanto que FC foi mensurada somente no segundo mês do seguimento. Portanto, esta análise pode não representar de maneira fidedigna o real valor do controle da FC durante o tratamento.

Por intermédio da curva ROC comparou-se ainda a acurácia diagnóstica entre a FC média obtida no Holter de 24 horas, a FC obtida no final do teste da caminhada de 6 minutos e a FC máxima no teste ergoespirométrico, não havendo superioridade de um método em relação aos outros.

No entanto, houve uma correlação significativa, porém apenas moderada entre a FC avaliada pelo teste da caminhada de 6 minutos e a FC média no Holter de 24 horas. Isto pode ser explicado, porque os métodos avaliam a FC de maneiras diferentes: enquanto o teste da caminhada de 6 minutos analisa a FC durante um esforço submáximo, o Holter de 24 horas analisa a FC durante as atividades diárias do paciente, e não necessariamente durante um esforço.

De fato, em aproximadamente um terço da população estudada (27 pacientes), a FC estava controlada por apenas um dos dois parâmetros analisados (FC \leq 110 bpm no final do teste da caminhada de 6 minutos ou FC média \leq 80 bpm no Holter de 24 horas). Na análise do controle da FC, utilizando-se a combinação dos dois métodos, houve diferença significativa nos componentes físico e emocional entre os grupos controlado, intermediário e não controlado. Isto sugere que o Holter de 24 horas e o teste da caminhada de 6 minutos devem ser usados como métodos complementares para controle da FC, uma vez que a associação dos dois métodos discriminou melhor a qualidade de vida nesses pacientes.

O presente estudo revelou ainda que não houve diferença significativa na capacidade física entre os pacientes com FC média no Holter \leq ou $>$ que 80 bpm e entre os pacientes com FC no teste da caminhada de 6 minutos \leq ou $>$ 110 bpm. Apesar destes dois métodos serem úteis na previsão de melhor qualidade de vida, eles não conseguiram identificar pacientes com melhor capacidade física. Da mesma maneira, tanto no estudo PIAFF (2000) como no estudo HOT CAFÉ (2003), apesar dos pacientes do grupo randomizado para controle do ritmo apresentarem melhor tolerância ao exercício do que o grupo controle da frequência, isto não se traduziu em melhor qualidade da vida.

A tolerância ao exercício em pacientes com FA é menor quando comparada com indivíduos em ritmo sinusal, provavelmente pelas alterações hemodinâmicas secundárias à perda da contratilidade atrial e encurtamento do tempo de enchimento diastólico ventricular, comprometendo o débito cardíaco (Pardaens et al., 1997; Hohnloser et al., 2000; Singh et al., 2006). Além disso, alguns estudos prévios demonstraram que o restabelecimento do ritmo sinusal melhora o débito cardíaco (Ueshima et al., 1993; Ostermaier et al., 1997; Atwood et al., 2007).

Na FA, não está bem definida a relação entre FC e capacidade física, em razão da complexa interação entre perda da função atrial, tempo de enchimento diastólico ventricular e irregularidade da FC.

No presente estudo, 54% dos pacientes apresentaram uma resposta cronotrópica durante o teste ergoespirométrico com uma FC máxima predita para a idade > 115%. Mas, não houve diferença na capacidade física quando comparados com aqueles dentro da faixa normal (entre 85% e 115%). Isto sugere que uma FC final mais elevada pode compensar a perda da contribuição sistólica atrial no enchimento ventricular durante o exercício. Isto porque mais da metade dos pacientes ultrapassou a FC máxima predita para a idade muito antes de atingir a exaustão provocada pelo exercício, sugerindo que o consumo máximo de oxigênio desses pacientes seria subestimado se o teste tivesse sido interrompido baseado apenas na FC.

Estes achados discordam dos achados de estudo prévio de Ueshima et al. (1993) que demonstraram que a FC máxima foi um preditor de consumo máximo de oxigênio. Além disso, Atwood et al. (1987) demonstraram que houve um menor consumo máximo e no limiar anaeróbico de oxigênio nos pacientes, usando celiprolol para controle de FC quando comparado com pacientes usando placebo. Por outro lado, no presente estudo, tanto a FC máxima como o uso de betabloqueadores não foram determinantes de pico de consumo de oxigênio na análise de regressão logística.

A análise de regressão logística utilizando o modelo I demonstrou que somente o índice de massa corpórea e o índice de variação da FC foram preditores do pico de consumo de oxigênio. Da mesma maneira, utilizando o modelo de regressão II demonstrou que tanto o índice de massa corpórea como o índice de variação da FC no 6º minuto foram preditores de pico de consumo de oxigênio.

Além disso, o índice de variação da FC ≤ 10 bpm/min no teste ergoespirométrico esteve relacionado com um melhor consumo de oxigênio e maior distância caminhada no teste ergométrico.

Então, de acordo com os resultados deste estudo, para obter uma melhor capacidade física não se deve atingir o controle da FC máxima no final do exercício, visto que não foi um preditor do pico de consumo de oxigênio. O

ideal seria atingir um controle gradual da FC, de acordo com determinada carga de trabalho, pois este parâmetro foi responsável por melhor capacidade física nesta população.

Não é possível estabelecer, porém, se uma menor variação da FC é causa ou consequência do status hemodinâmico desses pacientes. Entretanto, na análise da capacidade física, foram avaliados apenas os pacientes que estavam em classe funcional I e II, excluindo aqueles em classe funcional III, além do fato de que a média da fração de ejeção ventricular esquerda estava preservada ($0,56 \pm 0,13$) e esta não se correlacionou com o pico de consumo de oxigênio. Portanto, é improvável que uma maior variação da FC foi em razão da descompensação clínica.

Limitações do estudo

Uma limitação do estudo foi a não randomização dos pacientes, pois a comparação entre os grupos dependia da resposta da FC durante o esforço em cada teste.

Além disso, apenas pacientes do sexo masculino foram incluídos, para tentar manter a população mais homogênea, pelas diferenças existentes na capacidade física entre homens e mulheres.

Outra limitação está na diversidade das drogas utilizadas para controle da FC, prescrita no ambulatório, de acordo com a experiência do clínico, sem qualquer intervenção do investigador. Foram analisados o impacto do controle da FC na capacidade física e a qualidade de vida, independente da droga usada. A grande maioria (68%) dos pacientes, no entanto, estava em uso de betabloqueadores para controle da FC em repouso. Trata-se de uma classe terapêutica útil e segura também para várias doenças cardiovasculares concomitantes, sendo também as drogas mais efetivas no controle da FC.

Desta maneira, o uso desta classe de medicamentos ficaria limitado sobretudo pelas suas contra-indicações ou efeitos adversos. Além disso, a análise de regressão logística demonstrou que o uso de betabloqueador não apresentou qualquer influência na capacidade física.

Finalmente, foram utilizados valores de controle de FC, de acordo com critérios predefinidos em outros estudos clínicos, não investigando a relação de outros valores de controle de FC com qualidade de vida.

6 CONCLUSÕES

Pacientes com FC máxima ≤ 110 bpm no teste da caminhada de 6 minutos e pacientes com FC média ≤ 80 bpm no Holter de 24 horas apresentaram melhor qualidade de vida mensurada pelo questionário SF-36. O simples controle da FC em repouso não foi suficiente quando se desejou obter melhor qualidade de vida.

O Holter de 24 horas e o teste da caminhada de 6 minutos devem ser utilizados como métodos complementares no controle da FC.

O melhor controle do índice de variação da FC determinou melhor capacidade ao exercício. Este modelo de análise poderia ser potencialmente usado quando o objetivo é melhorar a capacidade física desses pacientes

7 ANEXOS

ANEXO 1

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 30 de abril de 2004.
CEP 0390/04

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) JEFFERSON JABER
Disciplina/Departamento: Cardiologia/Medicina da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "**Avaliação do controle da frequência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial crônica através do teste da caminhada de 6 minutos**".

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **27/outubro/2004**.
5. Apresentar segundo relatório parcial em **25/abril/2005**.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."

ANEXO 2**SF-36 PESQUISA EM SAÚDE**

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

(circule uma)

- | | |
|-------------------|---|
| .Excelente | 1 |
| .Muito boa | 2 |
| .Boa..... | 3 |
| .Ruim..... | 4 |
| .Muito ruim | 5 |

2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde geral, agora?

(circule uma)

- | | |
|--|---|
| .Muito melhor agora do que a um ano atrás | 1 |
| .Um pouco melhor agora do que a um ano atrás | 2 |
| .Quase a mesma de um ano atrás | 3 |
| .Um pouco pior agora do que a um ano atrás | 4 |
| .Muito pior agora do que a um ano atrás | 5 |

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Em razão de sua saúde**, você sente dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta Muito	Sim. Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a. Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como: correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b. Atividades moderadas , tais como: mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada	1	2	3
e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas quatro semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular diária, **como consequência da sua saúde física**?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava a seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Esteve limitado em seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra?)	1	2

5. Durante **as últimas quatro semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, **como consequência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava a seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante **as últimas quatro semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

- . De forma nenhuma 1
- . Ligeiramente 2
- . Moderadamente 3
- . Bastante 4
- . Extremamente 5

7. Quanta **dor no corpo** você teve durante as últimas quatro semanas?

(circule uma)

- . Nenhuma 1
- . Muito leve 2
- . Leve 3
- . Moderada 4
- . Grave 5
- . Muito grave 6

8. Durante **as últimas quatro semanas**, quanto a dor interferiu em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora e dentro de casa)?

(circule uma)

- . De maneira nenhuma 1
- . Um pouco 2
- . Moderadamente 3
- . Bastante 4
- . Extremamente 5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante **as últimas quatro semanas**. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação às **últimas quatro semanas**.

(circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor , cheio de vontade , cheio de força ?	1	2	3	4	5	6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ?	1	2	3	4	5	6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo ?	1	2	3	4	5	6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia ?	1	2	3	4	5	6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido ?	1	2	3	4	5	6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado ?	1	2	3	4	5	6
h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz ?	1	2	3	4	5	6
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado ?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as **últimas quatro semanas**, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

(circule uma)

- . Todo o tempo.....1
- . A maior parte do tempo2
- . Alguma parte do tempo.....3
- . Uma pequena parte do tempo4
- . Nenhuma parte do tempo5

11. O quanto **verdadeiro ou falso** é cada uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria da vezes verdadeiro	Não sei	A maioria da vezes falso	Definitivamente falso
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 3 Cálculo do Raw Scale (0 a 100)

	Questão	Limites	Score Range
Capacidade Funcional	3 (a+b+c+d+e+f+g+h+i+j)	10,30	20
Aspectos Físicos	4 (a+b+c+d)	4,8	4
Dor	7+8	2,12	10
Estado Geral de Saúde	1+11	5,25	20
Vitalidade	9 (a+e+g+i)	4,24	20
Aspectos Sociais	6+10	2,10	8
Aspecto Emocional	5 (a+b+c)	3,6	3
Saúde Mental	9 (b+c+d+f+h)	5,30	25

Raw Scale:

Ex: Item = $\frac{\text{Valor obtido} - \text{Valor mais baixo}}{\text{Variação}} \times 100$

Ex: Capacidade Funcional = 21

Ex: $\frac{21-10}{20} \times 100 = 55$

Valor mais baixo = 10

20

Variação = 20

Obs.: A questão nº 2 não entra no cálculo dos domínios.

Dados perdidos:

Se responder mais de 50% = substitua o valor pela média

ANEXO 4

Termo de consentimento livre e esclarecido

- 1) Estas informações são fornecidas para sua participação voluntária, que tem por finalidade comparar o controle da frequência cardíaca no teste da caminhada de 6 minutos com o Holter de 24 horas, capacidade ao exercício no teste ergoespirométrico, além da avaliação da qualidade de vida.
- 2) Os procedimentos realizados durante o estudo consistirão de uma consulta ambulatorial de rotina, onde após confirmado o diagnóstico de fibrilação atrial crônica e com controle da frequência cardíaca em repouso adequado, será esclarecido sobre os objetivos, riscos e benefícios do procedimento. Se você se qualificar para o estudo e concordar em se inscrever, será então submetido à realização do ecocardiograma, além do teste da caminhada de 6 minutos, Holter de 24 horas, teste ergoespirométrico e questionário sobre qualidade de vida.
- 3) O teste da caminhada de 6 minutos consiste em caminhar durante 6 minutos no corredor do hospital, acompanhado da presença de um médico ou fisioterapeuta.
- 4) O teste ergoespirométrico será realizado em esteira ergométrica elétrica acoplada com uma máscara facial para análise do consumo de oxigênio. Será realizado por um médico especializado no setor de ergometria da UNIFESP. O teste será interrompido quando o paciente solicitar por apresentar cansaço, dores nas pernas ou mesmo por qualquer outro motivo que o paciente desejar interromper o exame. Além disso, o exame será interrompido caso o paciente apresente dor precordial, náuseas, alterações eletrocardiográficas ou arritmias complexas.
- 5) O Holter de 24 horas será implantado no setor de eletrofisiologia clínica, onde o paciente permanecerá monitorizado durante 24 horas, realizando suas atividades habituais durante o dia.
- 6) Os questionários de qualidade de vida constam de um questionário geral no qual serão realizadas perguntas gerais sobre sua saúde, e um outro específico em relação à sua arritmia. Os questionários são simples e auto-explicativos e serão lidos por uma pessoa treinada, que não poderá lhe explicar nada sobre o questionário.
- 7) Os benefícios do protocolo serão analisar o controle da frequência cardíaca nos pacientes com este tipo de arritmia pelo teste da caminhada de 6 minutos, bem

como avaliar se este controle está relacionado com uma adequada qualidade de vida, além de uma adequada capacidade de exercícios nestes pacientes.

- 8) Os riscos destes procedimentos são mínimos. Durante o teste ergoespirométrico, no caso de apresentar dor no peito, dores nas pernas, tontura, náuseas, limitação por cansaço, o exame será interrompido imediatamente, levando a melhora desses sintomas. O risco de uma parada cardíaca, no entanto, existe, mas de acordo com a literatura, a taxa é extremamente baixa (0,09%).
- 9) Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr Jefferson Jaber, que pode ser encontrado na rua Borges Lagoa, nº 783, Vila Clementino, São Paulo-SP, telefone (0xx11) 55798255. Em caso de dúvida sobre a conduta ética dos pesquisadores, os pacientes devem entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), situado na rua Botucatu, 572 –1º andar- cj 14, telefone (0xx11) 55711062.
- 10) É garantida a liberdade de retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.
- 11) Os pacientes têm o direito de se manterem atualizados sobre os resultados; todas as informações serão divulgadas em conjunto, nenhum paciente será identificado. Os resultados serão utilizados apenas para pesquisa.
- 12) Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase da pesquisa, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- 13) Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “ Avaliação do controle da frequência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial crônica por meio do teste da caminhada de 6 minutos” Eu discuti com o Dr. Jefferson Jaber minha decisão de aceitar essa avaliação. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro

também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou meu atendimento neste serviço.

Assinatura do Paciente/ Representante legal *

Data ___/___/_____

Assinatura da testemunha

Data ___/___/_____

* para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Dr Jefferson Jaber

CRM 91242

Data ___/___/_____

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(2):211-77.

ATS Statement: guidelines for the six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7.

Atwood JE, Myers JN, Tang XC, Reda DJ, Singh SN, Singh BN Exercise capacity in atrial fibrillation: a substudy of the Sotalol-Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T). *Am Heart J.* 2007;153(4):566-72.

Atwood JE, Sullivan M, Forbes S, Myers J, Pewen W, Olson HG, Froelicher VF. Effect of beta-adrenergic blockade on exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10(2):314-20.

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98(10):946-52.

Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, Mc Intyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillothe M, et al.. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA.* 1993; 270(14):1702-7.

Boriani G, Biffi M, Diemberger I, Martignani C, Branzi A. Rate control in atrial fibrillation: Choice of treatment and assessment of efficacy. *Drugs.* 2003; 63(14):1489-509.

Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(10):1690-6.

Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI102-10.

Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida Medical Outcomes Short-Form Health Survey (SF-36). 1997; 1-143. Universidade Federal de São Paulo. *Reumatologia*.

Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, Sacco JD, Chandler M. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am J Cardiol*. 2004;93(10):1247-53.

Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1990;82(4):1106-16.

Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2574-9.

Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet*. 1994;344(8921):493-8.

Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):695-703.

Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(2):304-10.

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155(5): 469-73.

Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74(3):236-41.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, et al.. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation):

developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.

Gallagher MM, Camm J. Guest editorial. Classification of atrial fibrillation. *PACE*. 1997;20:1603-05.

Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992; 69(7):1570-73.

Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2003;24(15):1430-6.

Hagens VE, Ranchar AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijns HJ, Van Gelder IC. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):241-7.

Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, Mc Anulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):183-7.

Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9244):1789-94.

Hohnloser SH, Singh BN. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: definition, electrophysiologic mechanisms, incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6(10 Pt 2):920-36.

Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, Constantine M, Sheppard R, Holmes D, Mateski D, Floden L, Prasun M, Greene HL, Shemanski L. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005;149(1):112-20.

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, Mc Namara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982;306(17):1018-22.

Karvonen JJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate. A "longitudinal" study. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1957; 35:307.

Lemery R, Brugada P, Cheriex E, Wellens HJ. Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1987;60(16):1406-8.

Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 292(6521):653-5.

Lucas C, Stevenson LW, Johnson W, Hartley H, Hamilton MA, Walden J, Lem V, Eagen-Bengsten E. The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival. *Am Heart J.* 1999;138(4 Pt 1):618-24.

Lundstrom T, Ryden L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(1):86-90.

Matsuda M, Matsuda Y, Yamagishi T, Takahashi T, Haraguchi M, Tada T, Kusakawa R. Effects of digoxin, propranolol, and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1991;25(6):453-7.

Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation.* 1991;84(1):40-8.

Newman D. Quality of life as an endpoint for atrial fibrillation research: pitfalls and practice. *Heart Rhythm.* 2004;1(2 Suppl):B20-5, discussion B25-6.

Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation.* 2004;110(3):247-52.

Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene HL. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(7):1201-8.

Opolski G, Torbicki A, Kosior D, Szulc M, Zawadzka M, Pierscinska M, Kolodziej P, Stopinski M, WozaKowska-Kaplon B, AchremczyK P, Rabczenko D. Rhythm control versus rate control in patients with persistent atrial fibrillation. Results of the HOT CAFE Polish Study. *Kardiol Pol.* 2003;59(7):1-16.

Ostermaier RH, Lampert S, Dalla Vecchia L, Ravid S. The effect of atrial fibrillation and the ventricular rate control on exercise capacity. *Clin Cardiol.* 1997;20(1):23-7.

Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart.* 1997;78(6):564-8.

Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation?. *Br Heart J.* 1990;63(3):57-61.

Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Lopes B, Raisch DW, Ezekowitz MD. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):721-30.

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, Mc Murray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113(5):359-64.

The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 9th ed. Boston: Little Brown, 1994.

Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med.* 2003;114(1):51-5.

Ueshima K, Myers J, Morris CK, Atwood JE, Kawaguchi T, Froelicher VF. The effect of cardioversion on exercise capacity in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1993;126(4):1021-4.

Ueshima K, Myers J, Ribish PM, Atwood JE, Morris CK, Kawaguchi T, Liu J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1993;125(5 Pt 1): 1301-5.

Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Brugada J, De Kam PJ, Gosselink AT, Verheugt FW, Lie KI. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med.* 1996;156(22):2585-92.

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1834-40.

Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace.* 2006;8(11):935-42.

Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care.* 1995;33(4 Suppl):AS264-79.

Wasserman K. Anaerobic threshold. In: Lea & Febiger, ed. *Principles of exercise testing and interpretation.* Philadelphia. 1994. 61-64.

Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982; 65:1213-23.

Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1697-702.

Wiens RD, Lafia P, Marder CM, Evans RG, Kennedy HL. Chronotropic incompetence in clinical exercise testing. *Am J Cardiol*. 1984;54(1):74-8.

Wood MA. Ventricular rate control as an endpoint for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2004; 1(2 Suppl):B45-50, discussion B50-1.

Wyse DG. Overview of endpoints in atrial fibrillation studies. *Heart Rhythm*. 2004;1(2 Suppl):B3-7, discussion B7.

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.

Zarowitz BJ, Gheorghide M. Optimal heart rate control for patients with chronic atrial fibrillation: are pharmacologic choices truly changing? *Am Heart J*. 1992;123(5):1401-3.

9 APÊNDICES

APÊNDICE 1

INFLUENCE OF HEART RATE ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH
CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION

Short Running Title: **HEART RATE CONTROL AND QUALITY OF LIFE IN
PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION**

Jefferson Jaber*, MD

Claudio Cirenza, MD, PhD

Jeffrey Jaber, MD

Alessandro Amaral, MD

José Marconi Almeida de Sousa, MD

Japy A. Oliveira Filho, MD

Angelo A. V. de Paola, MD, PhD

**Cardiology Division, Department of Medicine, Federal University of São Paulo, São Paulo,
Brazil**

*** JJ was supported by a fellowship grant from CNPq, Brazil**

*** Address for correspondence: Jefferson Jaber + Rua Dr. Jorge Veiga, 175 apto 132 –
(CEP 03424000) - São Paulo – SP – Brazil. Tel: Home (5511) 22960051 / Business (5511)
55798255 / Fax (5511) 22960051. e-mail: jaberjeff@yahoo.com.br**

To be published in: Clinical Cardiology

From: pmcguinn@wiley.com

To: jaberjeff@yahoo.com.br

Cc:

Subject: Clinical Cardiology - Decision on Manuscript ID CLC-08-0404.R1

Body: 15-Sep-2008

Dear Mr. Jaber,

Your manuscript entitled "INFLUENCE OF HEART RATE ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION" has been accepted for publication in Clinical Cardiology in its current form.

If you have not already done so, please have the attached Copyright Transfer Agreement signed by all authors and fax to: Attention Phaedra McGuinness at 201-748-8852.

You can also access the copyright transfer agreement under the 'For Authors' section of this publication's website at [http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/issn?DESCRIPTOR=PRINTISSN&VALUE=Unable to resolve custom email tag](http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/issn?DESCRIPTOR=PRINTISSN&VALUE=Unable%20to%20resolve%20custom%20email%20tag). Please note, we cannot publish your article without this document.

Please be sure your manuscript's ID number appears on page one of the Copyright Transfer Agreement in the box labeled Production/Contribution ID#. This number can be found in the subject line of this email.

Thank you for your fine contribution.

Sincerely,

Dr. C. R. Conti
Clinical Cardiology
conticr@medicine.ufl.edu, beauctg@medicine.ufl.edu

Date Sent: 15-Sep-2008

File 1: * [Wiley-CTA.pdf](#)

Clinical Cardiology



Clinical Cardiology

INFLUENCE OF HEART RATE ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION

Journal:	<i>Clinical Cardiology</i>
Manuscript ID:	CLC-08-0404.R1
Wiley - Manuscript type:	Clinical Investigations
Date Submitted by the Author:	06-Sep-2008
Complete List of Authors:	Jaber, Jefferson; Federal University of São Paulo, Cardiology Cirenza, Claudio; Federal University of São Paulo, Cardiology Jaber, Jeffrey; Federal University of São Paulo, Cardiology Amaral, Alessandro; Federal University of São Paulo, Cardiology de Sousa, José; Federal University of São Paulo, Cardiology Oliveira Filho, Japy; Federal University of São Paulo, Cardiology de Paola, Angelo; Federal University of São Paulo, Cardiology
Keywords:	Arrhythmia/all, management < Arrhythmia/all



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

To be published in: Clinical Investigations

**INFLUENCE OF HEART RATE ON QUALITY OF LIFE IN
PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION**

Short Running Title: HEART RATE CONTROL AND QUALITY OF LIFE IN
PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION

Jefferson Jaber*, MD

Claudio Cirenza, MD, PhD

Jeffrey Jaber, MD

Alessandro Amaral, MD

José Marconi Almeida de Sousa, MD

Japy A. Oliveira Filho, MD

Angelo A. V. de Paola, MD, PhD

**Cardiology Division, Department of Medicine, Federal University of São Paulo, São
Paulo, Brazil**

*** JJ was supported by a fellowship grant from CNPq, Brazil**

*** Address for correspondence: Jefferson Jaber + Rua Dr. Jorge Veiga, 175 apto 132 –
(CEP 03424000) - São Paulo – SP – Brazil. Tel: Home (5511) 22960051 / Business (5511)
55798255 / Fax (5511) 22960051.e-mail: jaberjeff@yahoo.com.br**

CONDENSED ABSTRACT

This study was designed to analyze the influence of heart rate (HR, measured by the 6-minute walk test [6MWT] and 24-hour Holter monitoring) on quality of life (QoL).

QoL (assessed by the Medical Outcomes Study Short Form Health Survey [SF-36]) was compared among 3 groups of patients with chronic atrial fibrillation classified by HR testing results: Group 1 had HR \leq 110 bpm on 6MWT and \leq 80 bpm on Holter monitor; Group 2 had HR in the target area by one but not both tests; and Group 3 had HR $>$ 110 bpm on 6MWT and $>$ 80 bpm on Holter monitor. There were significant differences among 3 groups in physical and mental component summary scores ($P = 0.035$ and $P = 0.026$, respectively). Holter monitoring and 6MWT should be performed as complementary methods to better predict QoL.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

SUMMARY

Background: Current criteria for rate control in atrial fibrillation (AF) treatment are empirical and based on a small amount of scientific data.

Hypothesis: This study was designed to analyze the influence of heart rate (HR, measured by the 6-minute walk test [6MWT] and 24-hour Holter monitoring) on quality of life (QoL).

Methods: Eighty-nine male patients with chronic atrial fibrillation (AF) and resting HR <90 bpm were included. QoL (assessed by SF-36 questionnaire) was compared among 3 groups of patients classified by HR testing results: Group 1 had HR ≤ 110 bpm on 6MWT and ≤ 80 bpm on Holter monitor; Group 2 had HR in the target area by one but not both tests; and Group 3 had HR >110 bpm on 6MWT and >80 bpm on Holter monitor.

Results: There were significant differences among 3 groups in physical and mental component summary scores (285.9 ± 73.9 ; 276.6 ± 80.8 ; 230.3 ± 91.0 , $P = 0.035$; and 319.8 ± 70.2 ; 294.7 ± 76.0 ; 255.0 ± 107.1 , $P = 0.026$, respectively).

When the methods were analyzed separately, there was a significant difference on QoL in physical and mental summary scores in patients with maximal HR ≤ 110 bpm on 6MWT in comparison with HR >110 bpm ($P = 0.04$ and $P = 0.01$, respectively) and in physical summary score in patients with average HR ≤ 80 bpm on Holter monitor in comparison with HR >80 bpm ($P = 0.02$).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Conclusions: Holter monitoring and 6MWT should be performed as complementary methods to better predict QoL.

Key words: atrial fibrillation, quality of life, exercise capacity, heart rate control.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUCTION

Heart rate (HR) control has been a therapeutic option used in clinical practice in selected patients with atrial fibrillation (AF).¹⁻⁵ In this treatment strategy, it is important to reduce or limit symptoms, improve quality of life (QoL), preserve exercise tolerance, and prevent tachycardia-induced cardiomyopathy. However, there are few data about the real impact of HR control on QoL. Also, the current criteria for rate control in AF are empirical and based on few scientific data.⁶ No standard method for assessment of HR control has been established to guide management of AF patients. The aim of this study was to analyze the influence of HR on QoL in patients; HR was measured using a 6-minute walk test (6MWT) and 24-hour Holter monitoring (Holter monitor).

METHODS

Eighty-nine sedentary male patients with chronic AF and resting HR <90 bpm were selected. Exclusion criteria were inability to walk without difficulty, exertional angina, pulmonary disease, use of pacemaker, and cardiac disease with New York Heart Association (NYHA) class IV functional limitation. The protocol was approved by the internal review board of the institution, and written informed consent was obtained from all patients. All patients were interviewed and completed a Short Form-36 Health Survey (SF-36) questionnaire to quantify individual perceptions on QoL. This previously validated questionnaire assesses QoL across eight specific domains including physical function, role physical, bodily pain, general health,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

vitality, social functioning, emotional role, and mental health. From the eight scales, two summary measures were used as physical and mental component summaries.⁷ Scores on each scale ranged from 0 to 100, with lower scores representing a lower QoL.

Each patient performed a 6MWT according American Thoracic Society (ATS) guidelines.⁸ Exercise HR was obtained by apical auscultation for 1 minute immediately after the test.⁹ Target HR control during 6MWT was defined as ventricular rate ≤ 110 bpm immediately after the test, according to criteria established by the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM).¹⁰ Subsequently, patients were monitored with 24-hour ambulatory electrocardiographic recording (Holter monitor) (Dynamis 3000, Cardio Systems; software DMI Burdick Holter System v6.00B). Minimum, average, and maximum HR was obtained for each patient. Target average HR during Holter monitoring was defined as HR ≤ 80 bpm; in the Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) study, the mean HR on Holter monitor was 81 bpm in the control group.⁴

QoL, assessed by SF-36, was compared in patients with HR ≤ 110 and those with >110 bpm on 6MWT. QoL was also compared in patients with average HR ≤ 80 and those with HR >80 on Holter monitoring. Finally, QoL was compared among 3 groups: Group 1 (*controlled*) with average HR ≤ 80 on Holter **and** HR ≤ 110 bpm on 6MWT; Group 2 (*intermediate*) with target HR on one but not both measurements; and Group 3 (*non-controlled*) with average HR >80 on Holter **and** HR ≥ 110 on 6MWT.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Statistical analysis: Data are presented as the mean and standard deviations (SD) for continuous variables and as frequencies and percentages for categorical variables. Mann-Whitney tests were performed for group comparison of continuous variables. One-way ANOVA were used to compare variables among 3 groups. Post hoc Tukey tests were performed for comparison between pairwise groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to compare the accuracy of 6MWT and Holter monitor in determining QoL (a physical component summary score >277 was used as a measure of good QoL). The degree of association between average HR on Holter monitor and maximal HR on 6MWT was calculated by Pearson correlation coefficient. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

A total of 89 patients were included. In eight patients, it was not possible to determine HR immediately after a 6MWT because of technical difficulties in measurement. Baseline patient characteristics are presented in Table 1. Primary pharmacological therapy used for HR control included β -blockers, calcium-channel blockers, and digoxin, alone or in combination, according to physician discretion. Underlying cardiovascular disease and pharmacological therapy are presented in Table 2. 50.5% were NYHA functional class I, 45% were functional class II, and 4.5% were functional class III. Mean HR at rest was 74 ± 12 bpm, while the minimum, average, and maximum HR on Holter monitor were 44.6 ± 7.7 , $80.0 \pm$

1
2
3 11.8, and 164.1 ± 26.9 bpm, respectively. The average walking distance on 6MWT
4
5 was 539.3 ± 64.2 meters, and average HR at the end of the test was 114.6 ± 18.0
6
7 bpm. The area under the ROC curve for QoL assessment was similar between
8
9 average HR on Holter monitor and maximal HR on 6MWT (0.4012 and 0.3265,
10
11 respectively, $P = 0.26$; Figure 1). Table 3 shows differences in QoL in patients with
12
13 HR \leq or >110 bpm on 6MWT. Patients with HR ≤ 110 bpm demonstrated better
14
15 QoL in 4 of the 8 SF-36 subscales (physical functioning, general health, vitality,
16
17 and mental health) and a trend to better QoL in the emotional role subscale.
18
19 Patients with HR ≤ 110 had higher physical summary scores (284.1 ± 81.3 vs 247.4
20
21 ± 85.0 , $P = 0.04$) and mental summary scores (316.5 ± 75.9 vs 266.8 ± 93.7 , $P <$
22
23 0.01) than those with HR >110 .
24
25
26
27
28
29

30
31 Patients with HR ≤ 80 on Holter monitor had higher scores on two of eight
32
33 subscales on the SF-36 (physical functioning and social functioning), higher
34
35 physical summary scores (284.2 ± 70.9 vs 240.8 ± 93.5 , $P = 0.02$), and a trend to
36
37 better QoL in the physical role subscale than patients with HR >80 bpm (Table 4).
38
39
40

41
42 There was a significant, but only moderate correlation between average HR on
43
44 Holter monitor and HR on 6MWT ($r = 0.43$). There were 26 patients in Group 1
45
46 (controlled), 27 in Group 2 (intermediate), and 28 in Group 3 (non-controlled).
47
48 Examination of baseline characteristics revealed no significant differences between
49
50 Groups 1, 2, and 3 in terms of either body mass index (26.1 ± 4.6 , 26.8 ± 3.4 , and
51
52 26.7 ± 4.5 kg/m², respectively; $P = 0.79$), diameter of the left atrium (50.9 ± 9.1 ,
53
54 50.2 ± 8.4 , and 50.3 ± 9.5 mm; $P = 0.95$), or left ventricular ejection fraction ($0.54 \pm$
55
56
57
58
59
60

1
2
3 0.15, 0.55 ± 0.12 , and 0.52 ± 0.11 ; $P = 0.72$). There were statistically significant
4
5 differences in physical (285.9 ± 73.9 , 276.6 ± 80.8 , and 230.3 ± 91.0 ; $P = 0.035$)
6
7 and mental (319.8 ± 70.2 ; 294.7 ± 76.0 ; 255.0 ± 107.1 ; $P = 0.026$) component
8
9 summaries among controlled, intermediate, and non-controlled groups,
10
11 respectively. Post hoc tests (Tukey test) demonstrated significant differences in
12
13 physical and mental summary scores ($P = 0.043$ and $P = 0.021$, respectively)
14
15 only between Group 1 patients (controlled) and Group 3 patients (non-controlled)
16
17 (Table 5).
18
19
20
21
22
23
24
25
26

27 DISCUSSION

28
29
30 Recent studies have demonstrated that rate control is an acceptable alternative to
31
32 rhythm control in patients with persistent AF. However, clear definition of rate
33
34 control is based on few data and is based on the characteristics of individual
35
36 patients. This treatment strategy depends on helping the patient conduct daily
37
38 activities without precipitating tachycardia-induced cardiomyopathy. According to
39
40 current guidelines, HR is generally considered controlled when the ventricular
41
42 response is between 60 to 80 bpm at rest and 90 to 115 bpm during moderate
43
44 exercise.¹¹
45
46
47
48
49

50 In recent controlled clinical trials, the parameters used for HR were empirical or left
51
52 to physician discretion, and it is not known whether rate control in these trials
53
54 provided the best compromise between hemodynamic and symptomatic benefit.
55
56 Moreover, there is not an established method for assessing HR control. In the
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Rawles study, there was a favorable relation between cardiac output and ventricular rate in all patients with resting HR <90 bpm.¹² Based on these data, we included patients with resting HR <90 in our study. We analyzed the impact of HR control on QoL, measuring HR with both 6MWT and Holter monitor. Although patients were chosen because they had reasonable rate control at rest, a significant portion were not in control after performing the 6MWT and the Holter monitoring test. In the absence of clear superiority of one measure in predicting QoL, we used HR values established in other studies for assessment. Thus we chose a target HR ≤ 110 bpm immediately after a 6MWT, based on the findings of the AFFIRM study. We considered the AFFIRM criterion of average HR ≤ 100 bpm on Holter too lenient; in our population, only four patients had HR >100 on Holter monitor. Instead, we defined target HR on Holter monitor as an average HR ≤ 80 bpm, based on data from the PIAF study, with an average HR in controls of 81 bpm on Holter monitor (although this trial did not specify target HR).⁴ This appears to be an acceptable and frequently used standard in clinical practice.

We used the SF-36 questionnaire to quantify individual perceptions of health and well-being. In clinical practice, it is the most commonly used questionnaire to assess QoL, and it has been validated in several cardiovascular diseases, including AF.¹³ Several studies have analyzed the effects rate control vs rhythm control on QoL and have found no differences between groups.^{3,14-16} In these studies, QoL was improved in the rate control group at follow-up, but there was not adequate comparison with different HR control groups.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

In the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study, QoL improved five subscales of SF-36 in the rate control group at follow-up, but resting HR showed no significant changes at follow-up.³ Our study revealed that patients with HR ≤ 110 bpm on 6MWT had higher scores than those with HR > 110 bpm in four of eight SF-36 subscales and in the physical and mental summary scores. Our findings are in contrast with an AFFIRM substudy, which showed no differences among quartiles of achieved exercise HR on QoL. However, in that study, QoL was measured at baseline and after 1 year, while HR was measured only at 2-month follow-up visit; thus, this measurement might not accurately represent the overall degree of HR control during follow-up.⁹ Likewise, when we analyzed average HR on Holter monitor, patients with HR ≤ 80 bpm had higher scores on two SF-36 subscales and in the physical summary scores.

Van Gelder et al. compared patients enrolled in the rate-control arms of the AFFIRM and Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) studies, using data from patients who overlapped our inclusion and exclusion criteria. In the AFFIRM study, the rate-control strategy aimed for HR at rest ≤ 80 bpm and HR during 6MWT < 110 bpm, while in the RACE study, a more lenient resting HR of < 100 was the goal. Although the AFFIRM study used a stricter HR control, there was no difference in the primary endpoints of mortality, cardiovascular hospitalization, and myocardial infarction compared with HR control in the RACE study.¹⁷ However, QoL was not analyzed in that study.

Our study demonstrated a better QoL in patients with better HR control during a submaximal efforts (HR ≤ 110 bpm on 6MWT) or daily activities (average HR ≤ 80

1
2
3 bpm on Holter monitor). In 27 patients (33%), patients were discordant, presenting
4 target HR control only by one method (average Holter monitor ≤ 80 bpm or 6MWT
5 ≤ 110 bpm—Group 2). Moreover, we only found a moderate association between
6 two methods ($r = 0.43$). This may result from different methods of analyzing HR;
7 6MWT analyzes maximal HR during submaximal exercise, whereas the Holter
8 monitor analyzes HR during daily activities (not necessarily during exercise).
9 However, the ROC curve analysis comparing the two methods demonstrated that
10 there was no difference in QoL. When we analyzed HR control using a combination
11 of the two methods, there were statistically significant differences in physical and
12 mental component summaries among controlled, intermediate, and non-controlled
13 groups, suggesting that 6MWT and Holter monitor may be used as complementary
14 methods for rate control to better predict QoL.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

32 **Study limitations:** Subjects in this study were not randomly assigned to compare
33 QoL. Another limitation is that only men were studied. We did this to minimize
34 differences in exercise performance between males and females. Another
35 limitation lies in the diversity of drugs that had been prescribed by each patient's
36 physician to achieve HR control. Furthermore, we used target HR control according
37 to criteria specified in other clinical trials to analyze QoL; we did not investigate
38 other HR values in association with QoL.
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

CONCLUSION

Patients with maximal HR ≤ 110 bpm on 6MWT and average HR ≤ 80 bpm on Holter monitor had better QoL than those with HR > 110 on 6MWT and > 80 on Holter monitor. It suggests that HR control at rest is not sufficient for obtaining predictable improvement in QoL. The 6MWT and Holter monitor may be used as complementary methods for rate control.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERENCES

- 1 - Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
- 2 - Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, et al: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
- 3 - Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, et al: Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696.
- 4 - Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J: Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-1794.
- 5 - Opolski G, Torbicki A, Kosior D, Szulc M, Zawadzka M, et al: Rhythm control versus rate control in patients with persistent atrial fibrillation. Results of the HOT CAFÉ Polish Study. *Kardiol Pol* 2003;59:1-16.
- 6 - Wood MA: Ventricular rate control as an endpoint for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2004;1:B45-51.
- 7 - Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, et al: Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1995;33:AS64-79.

8 – Brooks D, Solway S, Gibbons WJ: ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1287.

9 - Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, et al: AFFIRM Investigators: Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am J Cardiol* 2004;93:1247-1253.

10 - Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, et al; AFFIRM Investigators: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1201-1208.

11 – Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.

12 - Rawles JM: What is meant by a “controlled” ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990;63:157-161.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

13 – Newman D: Quality of life as an endpoint for atrial fibrillation research: pitfalls and practice. *Heart Rhythm* 2004;1:B20-25.

14 – Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH: Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1430-1436.

15 - Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, et al: Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241-247.

16 – Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, et al: Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigaton of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:112-120.

17 – Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, et al: Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935-942.

Table 1. Baseline characteristics in patients with average heart rate ≤ 80 or >80 bpm on 24-hour Holter Monitor and in patients with maximal heart rate \leq or > 110 bpm on 6-minute walk test.

	HR < 80 bpm on Holter monitor	HR \geq 80 bpm on Holter monitor	p	HR < 110 bpm on 6MWT	HR \geq 110 bpm on 6MWT	p
Age (years)	64.2 \pm 9.7	59.7 \pm 11.1	0.04	64.7 \pm 10.7	59.5 \pm 10.5	0.03
Diameter of left atrium (mm)	50.1 \pm 8.7	50.3 \pm 8.7	0.91	50.8 \pm 8.7	50.2 \pm 9.2	0.79
Body mass index (kg/m ²)	26.3 \pm 4.1	26.3 \pm 4.1	0.53	26.3 \pm 4.1	26.7 \pm 4.3	0.70
Left ventricular ejection fraction	0.55 \pm 0.1	0.55 \pm 0.1	0.95	0.55 \pm 0.1	0.53 \pm 0.1	0.38

HR = Heart rate; 6MWT = 6-minute walk test

Table 2. Primary pharmacological therapy used to achieve heart rate control and underlying cardiovascular disease.

Medications	n
β -blocker	36
Digoxin	7
Calcium-channel-blocker	6
β -blocker + digoxin	24
β -blocker + Ca-channel-blocker + digoxin	1
None	15
Underlying cardiovascular disease	%
<i>Coronary artery disease</i>	7
<i>Valvular heart disease</i>	16
<i>Chagas cardiomyopathy</i>	7
<i>Dilated cardiomyopathy</i>	28
<i>Hypertension</i>	23
<i>None</i>	18

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 3. Quality of life (SF-36) in patients with maximal heart rate \leq or $>$ 110 bpm on 6-minute walk test.

6-minute walk test	Heart Rate \leq 110 bpm (n = 37)	Heart Rate $>$ 110 bpm (n = 44)	P
Physical functioning	78.5 \pm 18.9	69.7 \pm 20.5	0.03
Role physical	64.1 \pm 40.6	50.0 \pm 41.4	0.14
Bodily pain	76.1 \pm 24.1	67.9 \pm 26.4	0.25
General health	67.8 \pm 24.4	59.7 \pm 21.3	0.04
Vitality	70.5 \pm 21.7	56.5 \pm 25.5	0.01
Social functioning	83.7 \pm 22.2	78.4 \pm 24.1	0.22
Role emotional	83.7 \pm 32.0	67.4 \pm 41.6	0.06
Mental health	78.4 \pm 17.1	65.6 \pm 22.6	0.01
Physical Summary Score	284.1 \pm 81.3	247.4 \pm 85.0	0.04
Mental Summary Score	316.5 \pm 75.9	266.8 \pm 93.7	0.01

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 4. Quality of life (SF-36) in patients with average heart rate ≤ 80 or >80 bpm on 24-hour Holter Monitor.

24-Hour Holter Monitor	Heart Rate ≤ 80 bpm (n = 47)	Heart Rate >80 bpm (n = 42)	P
Physical functioning	79.6 \pm 16.0	67.5 \pm 21.6	< 0.01
Role physical	65.4 \pm 37.4	47.6 \pm 44.4	0.06
Bodily pain	74.4 \pm 21.6	66.5 \pm 28.2	0.20
General health	66.6 \pm 21.0	59.1 \pm 24.4	0.18
Vitality	66.2 \pm 21.1	57.7 \pm 27.5	0.15
Social functioning	86.1 \pm 16.7	73.2 \pm 28.3	0.04
Role emotional	79.4 \pm 32.7	68.2 \pm 42.2	0.27
Mental health	73.5 \pm 19.0	66.4 \pm 23.7	0.14
Physical Summary Score	284.2 \pm 70.9	240.8 \pm 93.5	0.02
Mental Summary Score	304.3 \pm 70.9	265.4 \pm 103.1	0.10

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 5. Quality of life among groups using the association of Holter monitor and 6-minute walk test to heart rate control.

	Group 1	Group 2	Group 3
Physical Summary Score	285.9 ± 73.9*	276.6 ± 80.8	230.3 ± 91.0*
Mental Summary Score	319.8 ± 70.2*	294.7 ± 76.0	255.0 ± 107.1*

Group 1: HR ≤110 bpm 6-min walk test and ≤80 bpm Holter

Group 2 : HR ≤110 bpm 6-min walk test and >80 bpm Holter or >110 bpm 6-min walk test and ≤80 bpm Holter

Group 3: HR >110 bpm 6-min walk test and >80 bpm Holter

* P < 0.05

For Peer Review

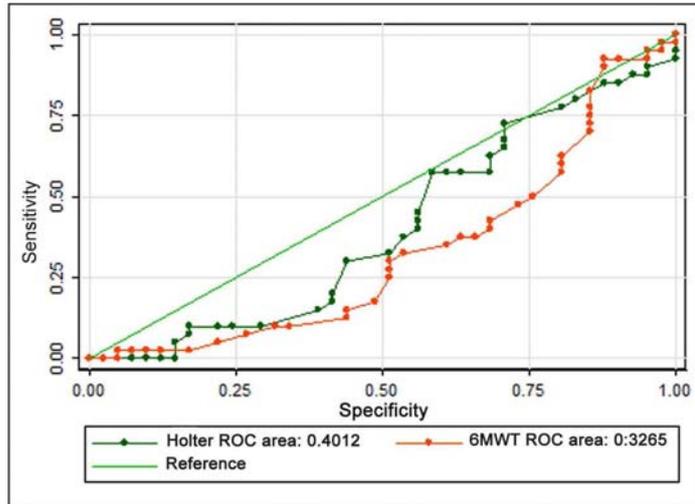
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

FIGURE LEGENDS

Figure 1. ROC curve area comparison in QoL assessment between average HR on Holter monitor and maximal HR on 6-minute walk test.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



118x86mm (300 x 300 DPI)

APÊNDICE 2

July 23, 2008

THE CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

Re: *CORRELATION BETWEEN HEART RATE CONTROL DURING EXERCISE AND EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION*

Dear Sir/Madam,

Please find enclosed the above-mentioned manuscript for consideration of publication in ***THE CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY***.

The matter of the present study relates to understand the correlation between exercise capacity and both heart rate and heart rate variation index during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. This is an important clinical issue since heart rate control in patients with atrial fibrillation is a common therapeutic goal, but might not lead to an improvement in exercise capacity. We believe, therefore, that the manuscript provides original information about this issue and it is well within the scope of the Journal.

We state that the manuscript, or part of it, has neither been published nor is currently under consideration for publication by any other journal. Additionally, this manuscript is approved by all authors and by the responsible authorities, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form in English or in any other language, without the written permission of the publisher.

The corresponding author is **Jefferson Jaber**. Address: + Rua Dr Jorge Veiga, 175 Ap 132 – Vila Carrão - (CEP 03424000) - São Paulo – SP – Brazil. Tel: Home (5511) 22960051 / Business (5511) 55798255 / Fax (5511) 22960051.e-mail: jaberjeff@yahoo.com.br

Sincerely yours,

Jefferson Jaber, MD



July 23, 2008

THE CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

Re: *CORRELATION BETWEEN HEART RATE CONTROL DURING EXERCISE AND EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION*

Dear Sir/Madam,

We state that all authors have participated in the research and have reviewed and agree with the content of this article. Additionally, they have approved submission to ***THE CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY.***

Sincerely yours,

Jefferson Jaber, MD

CORRELATION BETWEEN HEART RATE CONTROL DURING EXERCISE
AND EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL
FIBRILLATION

Jefferson Jaber*, MD

Claudio Cirenza, MD, PhD

Jeffrey Jaber, MD

Alessandro Amaral, MD

Jose Marconi Almeida de Sousa, MD

Japy A. Oliveira Filho, MD

Angelo A. V. de Paola, MD, PhD

Cardiology Division, Department of Medicine, Federal University of São Paulo,
São Paulo, Brazil

*** JJ was supported by a fellowship grant from CNPq, Brazil**

Short Running Title: ***HEART RATE CONTROL DURING EXERCISE IN CHRONIC
ATRIAL FIBRILLATION***

*** Address for correspondence: Jefferson Jaber + Rua Dr. Jorge Veiga, 175 apto
132 – (CEP 03424000) - São Paulo – SP – Brazil. Tel: Home (5511) 22960051 /
Business (5511) 55798255 / Fax (5511) 22960051.e-mail: jaberjeff@yahoo.com.br**

SUMMARY

Rate control is an acceptable alternative to rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation. The aim of this study of atrial fibrillation patients was to understand the correlation between their exercise capacity and both heart rate and heart rate variation during exercise. Patients with an heart rate variation index not over 10 bpm/min showed higher maximal oxygen uptake compared to patients with a higher heart rate variation index and a longer distance walked during cardiopulmonary exercise test. Multivariate regression analysis revealed that both body mass index and the heart rate variation index during cardiopulmonary exercise test were independent predictors of the maximal oxygen uptake.

ABSTRACT

Background: Rate control is an acceptable alternative to rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation (AF).

Objective: The aim of this study of AF patients was to understand the correlation between their exercise capacity and both heart rate (HR) and HR variation index during exercise.

Methods: The exercise capacity of 85 male patients with chronic AF was measured using cardiopulmonary exercise test (CPX). Within this population, we compared the exercise tolerance of patients with anormal chronotropic response (maximal HR 85–115% that of the maximal age-predicted HR during CPX) to those whose HR response exceeded this range. Two similar comparisons were made by dividing the subject population according to (1) whether or not their HR variation index (HRVI) during CPX exceeded 10 bpm/min, and (2) whether their HR during the 6-minute walk test (6MWT) exceeded 110 bpm.

Results: Patients with an HRVI not over 10 bpm/min showed higher maximal oxygen uptake compared to patients with a higher HRVI (26.7 ± 6.1 vs. 22.8 ± 4.8 ml O₂/kg/min, $p = 0.002$) and a longer distance walked during CPX (705.6 ± 200.3 vs. 520.9 ± 155.5 meters, $p < 0.001$). No other significant influence on exercise capacity was seen. Multivariate regression analysis revealed that both the body mass index and the HRVI during CPX were independent predictors of the maximal oxygen uptake.

Conclusion: Better HRVI control on CPX was correlated with better exercise capacity in patients with chronic AF.

Keywords: atrial fibrillation; exercise capacity; heart rate control; maximal oxygen uptake.

1. INTRODUCTION

Heart rate (HR) control in patients with atrial fibrillation (AF) is a common therapeutic goal. (1-4) It is desirable to attain control of the HR both at rest and during exercise. However, a clear definition of what constitutes good HR control in AF patients has not yet been agreed upon, and the current criteria are based on few scientific data.(5) For patients in sinus rhythm, HR during exercise is linearly related to oxygen uptake. A normal chronotropic response has been defined as HR between 85 and 115% of the maximum age-predicted HR at peak exercise. This range encompasses two standard deviations from the expected mean, based on patients in normal sinus rhythm.(6)

The correlation between HR and oxygen uptake in AF is complex and nonlinear, due to the hemodynamic changes that accompany arrhythmia. Elevated ventricular rate can compensate for the decrease in atrial contraction, and through this mechanism patients might tolerate an increase in workload even after reaching maximal HR. In this context, strict HR control might lead to chronotropic incompetence, compromising the cardiac output.

Despite being a primary target in AF, HR control might not lead to an improvement in aerobic capacity. In fact, we believe that a disproportional increase in HR during maximal or submaximal efforts could limit oxygen uptake. Based on this hypothesis, the aim of this study was to assess the possible correlation between HR at rest, the peak HR, and the HR variation index during exercise testing, with aerobic capacity in patients with chronic AF.

2. METHODS

We studied a consecutive series of 85 sedentary male patients presenting with chronic AF. The Joint Research Ethics Board of São Paulo Federal University approved the study and the written informed consent was obtained previously from all patients. We excluded patients with a resting HR above 90 bpm, and those with a history of previous ischemic exercise testing, limited mobility, exertional angina, heart failure (New York Heart Association, Class III–IV), pulmonary disease, or those who used a pacemaker.(7,8)

The baseline characteristics are showed in Table 1. Primary pharmacological therapy in use to achieve HR control in this population included beta-blockers, calcium-channel blockers, and digoxin, alone or in combination (Table 2).(9,10) All patients underwent a 6-minute walk test (6MWT) according to the standards of the American Thoracic Society.(11) They were encouraged to walk as far as they could in 6 minutes. HR was measured by apical auscultation for 1 minute immediately after the test.(12)

The cardiopulmonary exercising test (CPX) was performed according to a symptom-limited modified Bruce protocol, which began at 1.7MPH and 0% and thereafter followed the standard protocol. Respiratory gas exchange analysis was performed using a Vista Cx1 17560 system (Vacumed, California, USA). Oxygen uptake was assessed at peak exercise ($VO_{2\text{ PEAK}}$) and at the first and second ventilatory thresholds (AT_1 and AT_2 , respectively) according to American Thoracic Society.(13) Peak HR during exercise was determined by means of a frequency monitor (POLAR S-410, Helsinki, Finland). Maximal age-predicted HR was calculated using the Karvonen

formula, subtracting patient's age in years from 220.(14-16) Blood pressure was measured by a trained nurse using a properly calibrated and validated sphygmomanometer. Total distance walked and total work rate were also recorded.

A normal chronotropic response during CPX was considered to be a HR between 85 and 115% of the maximal age-predicted HR, with either higher or lower values considered to be abnormal.(6) HR variation index (HRVI) at peak exercise was calculated as the difference between maximal HR at peak exercise and HR at rest, divided by the exercise duration.

CPX was repeated twice in 10 patients in order to assess test reproducibility.

On the basis of CPX, the patients were divided into two groups: subjects with normal chronotropic response (peak HR between 85 to 115% of the maximal age-predicted HR) ($n = 36$); and subjects with abnormal chronotropic response (peak HR > 115% of the maximal age-predicted HR) ($n = 46$). Three patients with peak HR below 85% were excluded.

To determine the metabolic value of HRVI, those patients were also divided into two groups according to whether their HRVI exceeded 10bpm/min on CPX ($n = 55$) or did not ($n= 30$) on CPX.

Based on data from the 6MWT, these patients were also divided into two further groups: those with HR not greater than 110bpm ($n= 35$) and those with HR exceeding 110 bpm ($n = 42$).² In 8 patients, technical limitations prevented measurement of HR immediately after 6MWT.

Statistical analysis: Data are presented as mean and standard deviation (SD) for continuous variables, and as frequencies and percentages for categorical variables. Group comparison of continuous variables was performed using the unpaired Student's t-test.

In order to determine the reproducibility of CPX, the interclass coefficient correlation was calculated, using an ANOVA to each repeated variable ($VO_{2\text{ PEAK}}$, maximal walking distance, and peak HR). Data were analyzed in order to disclose the variables linked to an increase in $VO_{2\text{ PEAK}}$ (left ventricular ejection fraction, left atrium diameter, age, body mass index, use of beta-blocker, HR at rest, peak HR and HR variation index on CPX). A univariate regression analysis was carried out, with $VO_{2\text{ PEAK}}$ as the dependent variable. Multivariate analysis, based on stepwise multiple regression analysis, was then used to assess independent determinants of better $VO_{2\text{ PEAK}}$ (greater than 18 mlO₂/kg/min) among measurements that showed significant correlations with $VO_{2\text{ PEAK}}$ in the univariate analysis. A p value less than 0.05 was considered significant.

3. RESULTS

The data are presented in tables 3,4,5,6, and 7. On the 6MWT, the walked distance was $544 \pm 61\text{m}$, while the HR achieved was $114.6 \pm 18.3\text{ bpm}$ at the end of the test. On CPX, the main parameters measured were: walking distance ($586 \pm 193\text{m}$), $\text{VO}_2_{\text{PEAK}}$ ($24.2 \pm 5.6\text{ ml O}_2/\text{kg}/\text{min}$), AT_1 ($20.1 \pm 4.8\text{ ml O}_2/\text{kg}/\text{min}$), total work ($3931 \pm 1805\text{ kpm}$), and HR variation index ($11.3 \pm 3.5\text{ bpm}/\text{min}$). The indication for CPX termination in all cases was the patient's request to stop due to exhaustion.

The reproducibility of CPX was acceptable. All variables presented good interclass correlation coefficients: maximal HR (0.86), walking distance (0.75), and $\text{VO}_2_{\text{PEAK}}$ (0.81). At the end of CPX, 36 patients (42.4%) had a normal chronotropic response, while 46 patients (54.1%) had a peak HR greater than 115% maximal age-predicted HR. Only 3 patients (3.5%) had a HR less than 85% maximal age-predict HR.

There was no significant difference in $\text{VO}_2_{\text{PEAK}}$, AT_1 , walked distance, or total work between the groups with normal and elevated chronotropic response during CPX, or between the groups divided on the basis of whether HR was greater than 110 bpm on the 6MWT (Table 3 and 4). However, patients with an HRVI not exceeding 10 bpm/min presented a better $\text{VO}_2_{\text{PEAK}}$, total work, and total distance walked during CPX, as well as a trend to better AT_1 , when compared with the subjects whose HRVI exceeded 10bpm/min. (Table 5).

Univariate analysis revealed a significant correlation between $\text{VO}_2_{\text{PEAK}}$ and both body mass index and HR variation index on CPX (Table 6). Both parameters appeared as independent variables of $\text{VO}_2_{\text{PEAK}}$ through multiple stepwise regression analysis (Table 7).

4. DISCUSSION

HR control is frequently employed as a first-choice therapy in AF patients. Although recent studies have established that morbidity and mortality are comparable between rate- and rhythm-control therapies, exercise tolerance in AF patients is worse when compared to sinus-rhythm subjects.(4,17) Moreover, reestablishing normal sinus rhythm has been shown to improve cardiac output.(18,19) HR during exercise is linearly related to oxygen uptake in sinus rhythm. However, the relationship between HR and exercise capacity is not clear in AF, due to the complex interactions between the reduction of atrial function, ventricular diastolic filling time and HR irregularity.

In the present study, 54% of the patients studied had a chronotropic response to exercise with a peak HR exceeding 115% of the maximal predict age-adjusted HR.

However, we observed no difference in the exercise capacity of this group when compared with those whose peak HR in the normal range. This finding suggests that a higher final HR may compensate for the reduced atrial systolic contribution to ventricular filling during exercise. Therefore, in AF patients an elevated peak HR can not be considered an exaggerated chronotropic response, but rather an adequate and compensatory response to maintain a proper cardiac output. The fact that the vast majority of patients exceeded the maximal age-predicted heart rate before reaching the exhaustion during exercise suggests that their peak oxygen uptake would have been underestimated had the test been prematurely terminated on the basis of heart rate.

This finding is in disagreement with a previous study, in which Ueshima *et al.* reported that peak HR was a predictor of peak oxygen uptake in AF patients.(20) Similarly, Atwood *et al.* demonstrated that there was a lower maximal and anaerobic threshold in patients using celiprolol to achieve HR control when compared to patients using placebo.(21) However, in the present study neither peak HR nor the use of beta-blocker therapy were determinants of peak oxygen uptake (Table 6).

Our results are in agreement with those of a study using data from AFFIRM, which found no difference, in terms of distance walked, among the quartiles of HR obtained at the end of the 6MWT.(12) When we analyzed one of the criteria used by the AFFIRM study to achieve HR control in exercise (HR exceeding 110 bpm on 6MWT), we also found no difference in exercise capacity or distance walked between groups.(2) It must be noted that a limitation of the 6MWT to analyze HR control is that patients determine their own speed, and a difference in work intensity over the 6 minutes can influence not only HR but also the total distance walked. However, when we employed the Bruce modified protocol in CPX, we established the same workload for all patients in each stage of the test.

Stepwise multiple regression analysis demonstrated that only the body mass index and the HR variation index were predictors of peak oxygen uptake. Furthermore, an HRVI not exceeding 10 bpm/min during CPX was correlated with a better peak oxygen uptake and longer walking distance on CPX. Therefore, we believe that clinicians should not target the peak HR at the end of the exercise, since it is not an independent predictor of maximal oxygen uptake. The ideal is to achieve gradual HR control according to workload, since this parameter was responsible for a better exercise capacity in this population.

We were not able to establish whether better HR variation index control is a cause or a consequence of the altered hemodynamic status of these patients. However, all patients were in NYHA functional class I and II, and their average left ventricular function (0.56 ± 0.13) was preserved. Therefore, it is unlikely that these patients presented higher HR variation index due to clinical decompensation.

A limitation of this study is that the analyzed groups were not randomized, as the group assignments depended on the HR response obtained in each test. Another limitation lies in the diversity of drugs that had been prescribed by the patients' various physicians to achieve HR control. The great majority of patients (68%), however, used beta-blockers (isolated or in association), most likely because these are considered effective and safe medications and are also of benefit for other concomitant cardiovascular disease.⁽⁹⁾ The finding, in this study, that beta blockers did not appear to have any influence in the peak oxygen uptake should remove one potential contraindication to their use in AF patients.

Another potential limitation of our study is that in order to keep the population as homogeneous as possible, and in view of the demonstrated differences in the exercise performance between males and females, only male patients were studied.

5. CONCLUSION

Our results indicate that, among AF patients, a HR variation index that does not exceed 10 bpm/min is associated with a better peak oxygen uptake and total distance walked during cardiopulmonary exercise testing. We suggest this is related to an improved hemodynamic profile in this subgroup of AF patients. Improved HR variation index may be a useful therapeutic target when the objective is to improve the exercise capacity of patients with AF.

REFERENCES

1. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation, *N Engl J Med* 2002; 347:1834-1840.
2. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 2002; 347:1825-1833.
3. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study, *J Am CollCardiol* 2003; 41:1690-1696.
4. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial, *Lancet* 2000; 356: 1789-1794.
5. Wood MA. Ventricular rate control as an endpoint for treatment of atrial fibrillation, *Heart Rhythm* 2004; 1: B45-51.
6. Wiens RD, Lafia P, Marder CM, et al. Chronotropic incompetence in clinical exercise testing, *Am J Cardiol* 1984; 54:74-78.
7. Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990; 63: 157-161.
8. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA et al. AHA Scientific Statement. Exercise standards for testing and training. *Circulation* 2001; 104:1694-1740.
9. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al and the AFFIRM Investigators. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study: approaches to control rate in atrial fibrillation, *J Am CollCardiol* 2004; 43: 1201-1208.
10. Zarowitz BJ, Gheorghide M. Optimal heart rate control for patients with chronic atrial fibrillation: Are pharmacologic choices truly changing? *Am Heart J* 1992; 123: 1401-1403.
11. Brooks DS, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test, *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1287.
12. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, et al and the AFFIRM Investigators. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study), *Am J Cardiol* 2004; 93: 1247-1253
13. ATS/ACCP, Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:211-277

14. Fox SM, Haskell WL. The exercise stress test: needs for standardization. In: Eliakim m, Neufeld HN, ed. *Cardiology: Current Topics and Progress*. New York: Academic Press, 1970: 149-154.
15. Fox SM, Naughton JP, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease, *Ann Clin Res* 1971;3:404-432.
16. Karvonen JJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate. A "longitudinal" study. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1957; 35:307.
17. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy, *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 721-730.
18. Ueshima K, Myers J, Morris CK, Atwood JE, Kawaguchi T, Froelicher VF. The effect of cardioversion on exercise capacity in patients with atrial fibrillation, *Am Heart J* 1993; 126: 1021-1024.
19. Ostermaier RH, Lampert S, DallaVecchia L, Ravid S. The effect of atrial fibrillation and the ventricular rate control on exercise capacity, *Clin Cardiol* 1997; 20: 23-27.
20. Ueshima K, Myers J, Ribisl PM, et al. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic atrial fibrillation, *Am Heart J* 1993; 125: 1301-1305.
21. Atwood JE, Sullivan M, Forbes S, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation, *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 314-320.

Table 1 – Baseline characteristics

Age (years)	62.4 ± 10.7
LA (mm)	49.7 ± 8.5
BMI (kg/m ²)	26.4 ± 3.9
LVEF	0.56 ± 0.13
Underlying cardiovascular disease (%)	
<i>Coronary artery disease</i>	7.0
<i>Valvular heart disease</i>	16.5
<i>Chagas disease</i>	7.0
<i>Dilated cardiomyopathy</i>	26.0
<i>Hypertension</i>	23.5
<i>None</i>	20.0
Functional class (%)	
<i>NYHA I</i>	47.0
<i>NYHA II</i>	53.0

LA = left atrium; BMI = body mass index; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association

Table 2 - Primary pharmacological therapy used to achieve heart rate control in patients with atrial fibrillation.

Medication	Patients (n)
Beta-blocker	34
Digoxin	6
Calcium-channel-blocker	6
Beta-blocker + digoxin	23
Beta-blocker + calcium-channel-blocker + digoxin	1
None	15

Table 3 – Exercise capacity in patients with atrial fibrillation according to peak heart rate expressed as percentage of maximal age-adjusted heart rate achieved on cardiopulmonary exercise test.

Variable	Group 1 85% < Peak HR < 115% n = 36	Group 2 Peak HR > 115% n = 46	P
VO ₂ PEAK (ml O ₂ /kg/min)	23.6 ± 5.8	24.6 ± 5.4	0.42
AT ₁ (ml O ₂ /kg/min)	19.7±4.7	20.4 ± 5.0	0.48
CPX walked distance (m)	561.2 ±175.9	602.5 ± 210.0	0.34
Total work (kpm)	3739 ± 1554	4099 ± 2028	0.38

HR = heart rate; VO₂ PEAK= peak oxygen uptake; AT1 = 1st ventilatory threshold; CPX = cardiopulmonary exercise test.

Table 4 – Exercise capacity in patients with atrial fibrillation and peak heart rate ≤ 110 bpm or > 110 bpm on 6-minute walk test.

Variable	HR ≤ 110 bpm <i>n</i> =35	HR > 110 bpm <i>n</i> =42	<i>p</i>
VO _{2 PEAK} (ml O ₂ /kg/min)	24.0 \pm 5.0	24.5 \pm 6.4	0.71
AT ₁ (ml O ₂ /kg/min)	19.8 \pm 4.4	20.3 \pm 5.5	0.65
Distance walked on CPX (m)	621.3 \pm 180.6	556.7 \pm 213.5	0.16
Total work (kpm)	4216 \pm 1674	3659 \pm 1991	0.19

HR = heart rate; VO_{2 PEAK}= peak oxygen uptake; AT₁= first ventilatory threshold; CPX = cardiopulmonary exercise test

Table 5 - Exercise capacity in patients with heart rate variation index ≤ 10 bpm or > 10 bpm/min in patients with atrial fibrillation on cardiopulmonary exercise test.

Variable	HRVI ≤ 10 bpm/min <i>n</i> =30	HRVI > 10 bpm/min <i>n</i> =55	<i>p</i>
VO _{2 PEAK} (ml O ₂ /kg/min)	26.7 \pm 6.1	22.8 \pm 4.8	0.002
AT ₁ ml O ₂ /kg/min)	21.4 \pm 5.4	19.3 \pm 4.4	0.065
Walked distance on CPX	705.6 \pm 200.3	520.9 \pm 155.5	<0.001
Total work (kpm)	4756 \pm 1818	3480 \pm 1645	0.001

HR = heart rate; VO_{2 PEAK} = peak oxygen uptake; AT₁= first ventilatory threshold; CPX = cardiopulmonary exercise test

Table 6 – Univariate analysis of peak oxygen uptake > 18ml O₂/kg/min in patients with atrial fibrillation undergoing cardiopulmonary exercise test.

Variable	Odds Ratio	<i>p</i>	CI %
Age	0.98	0.570	0.92 – 1.05
Left atrium diameter	0.97	0.334	0.90 – 1.04
LVEF (≥ or <0.50)	2.71	0.163	0.67- 10.99
Body mass index	0.75	0.006	0.62 – 0.92
Peak HR	1.01	0.432	0.98 – 1.04
HR variation index	0.68	0.006	0.52 – 0.90
HR at rest	0.99	0.644	0.96 – 1.05
Use of beta blocker	1.72	0.520	0.33 – 8.87

CI = confidence interval; HR = heart rate; LVEF = left ventricular ejection fraction

Table 7 – Multivariate analysis of peak oxygen uptake > 18 ml O₂/kg/min in patients with atrial fibrillation on cardiopulmonary exercise test.

Variable	Odds Ratio (adjusted)	<i>p</i>	CI %
Body mass index	0.80	0.035	0.65-0.98
HR variation index	0.71	0.020	0.53-0.95

CI = confidence interval; HR = heart rate.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)