

Relação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e razão e/e' com a capacidade funcional na cardiopatia chagásica

Relationship between left ventricular ejection fraction and e/e' ratio with functional capacity in chagas heart disease

Joice Coutinho de Alvarenga¹, Pedro Damiano Jansen¹, Vitória Emilia Gomes Marques¹, Henrique Silveira Costa², Giovane Rodrigo de Sousa², Aline Cristina de Souza², Maria do Carmo Pereira Nunes², Márcia Maria Oliveira Lima³, Manoel Otávio da Costa Rocha⁴

DOI: 10.5935/2238-3182.20140118

RESUMO

Introdução: disfunção ventricular e capacidade funcional são importantes marcadores de morbimortalidade na cardiopatia chagásica (CCh). **Objetivos:** verificar a associação entre a capacidade funcional e funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo na CCh. **Metodologia:** foram submetidos 35 pacientes com CCh (47,11±8,15 anos) a avaliação clínica, ecocardiograma e teste de esforço cardiopulmonar (TECP), sendo classificados em dois grupos: dilatado (com cardiomiopatia dilatada) e não dilatado (função sistólica preservada). Foram consideradas as variáveis fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), razão E/e' e o pico do consumo de oxigênio (VO_{2pico}). Na análise estatística foram realizados os testes de Pearson ou Spearman e a análise de regressão linear múltipla avaliou o efeito da FEVE e E/e' no VO_{2pico}. **Resultados:** na amostra total houve correlação significativa entre o VO_{2pico} e a FEVE (r=0,536, p=0,001) e correlação negativa e significativa entre o VO_{2pico} e razão E/e' (r=-0,399; p=0,022). No grupo dilatado (n=16), correlação significativa foi observada entre o VO_{2pico} com a FEVE (r=0,611, p=0,016) e a razão E/e' (r=-0,601, p=0,018). A análise multivariada das variáveis identificou a FEVE e a razão E/e' como fortes preditores do VO_{2pico} (r=0,850; r²=0,723). Não houve correlação significativa entre o VO_{2pico} e a FEVE (r=0,393, p=0,107) e a razão E/e' (r=0,102, p=0,687) no grupo não dilatado (n=19). **Conclusão:** a capacidade funcional avaliada pelo VO_{2pico} relaciona-se à função sistólica e diastólica em pacientes com cardiomiopatia dilatada chagásica.

Palavras-chave: Cardiomiopatia Chagásica; Função Ventricular; Disfunção Ventricular Esquerda.

ABSTRACT

Background: Left ventricular dysfunction and functional capacity (FC) are important markers of morbidity and mortality in Chagas heart disease (CHD), however, the relationship between these clinical parameters remains controversial. **Objective:** To verify the association between FC and systolic and diastolic functions of the left ventricle in CHD patients. **Methods:** Thirty-five CHD patients (47.11±8.15 years) underwent clinical evaluation, echocardiography and Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) and were classified into two groups: dilated group (dilated cardiomyopathy) and non-dilated group (preserved systolic function). The left ventricular ejection fraction (LVEF), E/e' ratio and peak oxygen uptake (VO_{2peak}) were considered. Statistical analysis was carried out with Pearson or Spearman correlation tests and backward multivariate linear regression analysis was performed to assess the effect of LVEF and E/e' ratio on VO_{2peak}. **Results:** In the overall study population, there was a significant correlation between VO_{2peak} and LVEF (r=0.536; p=0.001) and a significant negative correlation between VO_{2peak} and E/e' ratio (r=-0.399;

Instituição:

Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:

Joice Coutinho de Alvarenga
E-mail: joice-alvarenga@hotmail.com

$p=0.022$). In the dilated group ($n=16$), a significant correlation was also observed between VO_{2peak} and both LVEF ($r=0.611$; $p=0.016$) and E/e' ratio ($r=-0.601$; $p=0.018$). The multivariate analysis of these variables identified the LVEF and E/e' ratio as strong predictors of VO_{2peak} ($r=0.850$; $r^2=0.723$). In contrast, in the non-dilated group ($n=19$), there was no significant correlation between VO_{2peak} and LVEF ($r=0.393$; $p=0.107$) and E/e' ratio ($r=0.102$; $p=0.687$). **Conclusion:** Functional capacity assessed by VO_{2peak} was related to systolic and diastolic function in CHD patients with dilated cardiomyopathy.

Key words: Chagas Cardiomyopathy; Ventricular Function; Ventricular Dysfunction, Left.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DCh) é umas das 13 doenças tropicais mais negligenciadas do mundo,¹ sendo a cardiopatia chagásica (CCh) a manifestação clínica mais grave da doença.² A CCh acomete cerca de 30% dos pacientes em sua fase crônica e pode cursar com insuficiência cardíaca, distúrbios elétricos de condução, acidente vascular encefálico, tromboembolismo e morte súbita cardíaca, consistindo, por isso, em uma das maiores causas de morbidade e mortalidade na América Latina.^{3,4}

Dois dos principais marcadores prognósticos na CCh são a capacidade funcional (CF) e a função do ventrículo esquerdo.² O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é o padrão-ouro na avaliação da CF pela mensuração direta do pico do consumo de oxigênio (VO_{2pico}).^{5,6} Pelo pico de consumo de oxigênio (VO_{2pico}), pode-se avaliar a dispneia, fadiga e intolerância ao exercício, que são queixas frequentes desses pacientes.^{7,8}

Por sua vez, a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo podem ser avaliadas pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e da razão E/e', respectivamente, obtidas ao ecocardiograma. A relação entre esses dois parâmetros já foi bem demonstrada em pacientes saudáveis,⁹ portadores de doenças crônicas,¹⁰ pacientes com infarto do miocárdio,¹¹ insuficiência cardíaca crônica,^{12,13} cardiomiopatia dilatada¹⁴ e cardiomiopatia isquêmica.¹⁵ Entretanto, até o momento, essa relação não foi demonstrada em amplo espectro de pacientes com CCh e muitos estudos falharam em comprovar correlação significativa entre essas variáveis, permanecendo como uma questão controversa. Essa relação permitirá a estratificação de risco confiável em locais onde os recursos diagnósticos são escassos, pois os achados ao ecocardiograma poderão ser correlacionados aos resultados do teste de esforço.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi verificar a correlação e a associação entre a capacidade funcional e as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes com CCh.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Este estudo transversal foi realizado no Ambulatório de Doenças de Chagas CTR-DIP, um centro de referência terciário para o tratamento de pacientes com doença de Chagas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e todos os pacientes preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da participação.

Os critérios de inclusão foram: dois ou mais testes sorológicos positivos para *Trypanosoma Cruzi*; estar estável clinicamente (sem exacerbação aguda de doença cardíaca nos últimos três meses), ambos os sexos e idade entre 30 e 60 anos. Os critérios de exclusão foram cardiopatia de qualquer outra causa; hipertensão nos estágios II ou III de acordo com classificação do *Joint National Committee*¹⁶ e doença pulmonar, pleural ou renal, limitações musculoesqueléticas, diabetes *miellitus* ou qualquer outra condição que dificulte a realização dos testes funcionais.

Os pacientes previamente selecionados foram submetidos à avaliação clínica, ecocardiografia e ao teste de esforço cardiopulmonar (TECP).

Ecocardiograma

As imagens foram adquiridas utilizando-se a máquina de eco Phillips HDI 5000-ATL (Bothell, Washington, EUA). As técnicas ecocardiográficas e cálculos de diferentes dimensões e volumes cardíacos foram realizadas de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography*¹⁷. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada de acordo com a regra de Simpson modificada e a razão E/e' pela relação entre as velocidades da onda E do fluxo mitral e a onda E'.

Teste de esforço cardiopulmonar (TECP)

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) foi feito em um laboratório com ar-condicionado, em uma esteira, com a análise do sistema metabólico Ergo PC Elite Micromed – Brasília-DF. O analisador de gases expirado utilizado foi o *MetaLyzer®* Cortex 3B - Leipzig, Alemanha, 1998. O protocolo utilizado foi o de rampa, esteira *Centurion 200* da Micromed Biotecnologia Ltda. O consumo de oxigênio (VO_2) foi medido respiração a respiração e considerado o maior valor de VO_2 obtido no teste (VO_{2pico}).

A monitorização eletrocardiográfica 11 derivações foi obtida em repouso na posição supina e durante o esforço, continuamente (Eletrocardiografo/Elite- Micromed Biotecnologia Ltda.). A pressão arterial (PA) foi medida por esfigmomanômetro Tycos® e estetoscópio Littmann® em repouso e no esforço de cada três minutos.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc, Chigago, IL, EUA). A distribuição dos dados foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A análise descritiva foi demonstrada como média e desvio-padrão ($M \pm DP$) nos dados com distribuição normal; ou mediana e intervalo interquartilico (MD/25-75%) nos dados com distribuição não normal. Os testes de correlação de Pearson e Spearman, conforme apropriado, avaliaram a associação entre a FEVE e a razão E/e' e o VO_{2pico} .

A regressão linear uni e multivariada foi aplicada para verificar se a fração de ejeção e a razão E/e' são determinantes independentes na capacidade funcional. Para todas as análises, foi considerado o nível de significância $\alpha < 0,05$.

RESULTADOS

Caracterização da amostra

Foram avaliados 35 pacientes com CCh, sendo 16 do grupo dilatado e 19 do grupo não dilatado. Os dados demográficos, a capacidade funcional e as variáveis de função sistólica e diastólica da amostra total são demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização da amostra total (n=35)

Variáveis	Média \pm DP; MD (25-75%)
Idade (anos)	47,11 \pm 8,15
Gênero (M/F)	23/12
IMC (m/kg ²)	26,55 \pm 4,50
PAS (mmHg)	100 (90,00 – 110,00)
PAD (mmHg)	70 (60,00 – 70,00)
FC (bpm)	66,59 \pm 9,57
VO_{2pico} (mL.kg.min)	26,24 \pm 8,02
NYHA	I (20); II (9); III (6)
FEVE (%)	59,00 (41,00 – 64,00)
VEd (mm)	52,00 (45,00 – 66,00)
Razão E/e'	11,00 (10,00 – 13,50)

Dados apresentados em média e desvio-padrão, mediana e intervalo interquartilico ou número absoluto. IMC = índice de massa corporal, PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; mmHg = milímetros de mercúrio, FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; VO_{2pico} = pico do consumo de oxigênio; NYHA = New York Heart Association; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEd = volume diastólico.

Correlação entre a capacidade funcional e função sistólica e diastólica

Na amostra total houve correlação significativa entre o VO_{2pico} e a FEVE ($r=0,536$, $p=0,001$) (Figura 1A) e correlação negativa e significativa entre o VO_{2pico} e razão E/e' ($r=-0,399$; $p=0,022$) (Figura 1B).

Conforme demonstrado na Tabela 2, correlação significativa foi observada entre o VO_{2pico} e a FEVE ($r=0,611$, $p=0,016$) e com a razão E/e' ($r=-0,601$, $p=0,018$) no grupo dilatado ($n=16$). Não houve correlação significativa entre o VO_{2pico} e a FEVE ($r=0,393$, $p=0,107$) e a razão E/e' ($r=0,102$, $p=0,687$) no grupo não dilatado ($n=19$).

A análise multivariada das variáveis identificou a FEVE e a razão E/e' como fortes preditores do VO_{2pico} ($r=0,850$; $r^2=0,723$) no grupo dilatado, enquanto que essas variáveis não foram determinantes na capacidade funcional no grupo não dilatado.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou correlação significativa entre a FEVE e a razão E/e' e o VO_{2pico} em amplo espectro de pacientes com CCh. Adicionalmente, essa correlação mostrou-se bastante consistente no grupo dilatado, evidenciando a FEVE e a razão E/e' como fortes determinantes do VO_{2pico} nessa população.

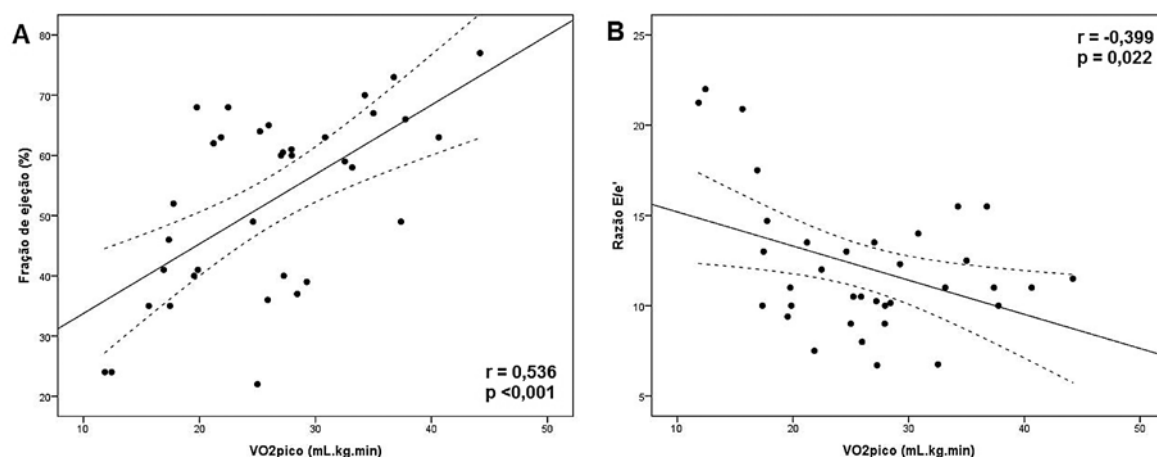


Figura 1 - Correlação entre o pico do consumo de oxigênio (VO₂pico) medido de forma direta e A) a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); B) a razão E/e'.

Tabela 2 - Fatores que influenciam na Hipertensão

Parâmetros ecocardiográficos	Grupo Dilatado (n=16)		Grupo não-dilatado (n=19)	
	r	P	r	p
FEVE (%)	0,611	0,016*	0,393	0,107
Razão E/e'	-0,601	0,018*	0,102	0,687

*p<0,05.

Já no grupo não dilatado, não foi verificada correlação significativa, demonstrando que a associação entre o comprometimento funcional e a disfunção ventricular esquerda é maior com a progressão da doença, auxiliando na estratificação de risco desses pacientes, assim como na otimização da terapêutica.

Parâmetros ecocardiográficos de função ventricular esquerda podem ser considerados marcadores de prognóstico na CCh.¹⁸ Estudo longitudinal realizado por Nunes⁹ com 192 pacientes com CCh (48,5±12,1 anos) demonstrou significativa diferença entre a razão E/e' e a FEVE entre os grupos de pacientes com e sem eventos durante o acompanhamento médio de 33,8 meses (p=0,005; p<0,001, respectivamente). Desta forma, concluem que ambos os parâmetros podem ser considerados marcadores de gravidade da doença. No presente estudo, foi demonstrado que esses mesmos parâmetros se relacionam ao VO₂pico.

A função sistólica é um dos parâmetros para a classificação do estágio da cardiomiopatia chagásica e está relacionada à diminuição da resistência a exercícios físicos.² Entretanto, a associação entre a CF e a FEVE é controversa e alguns estudos sugerem que a relação entre as variáveis é fraca.^{10,20} O estudo de Guazzi *et al.*²¹ avaliou 68 pacientes com insuficiência

cardíaca, sendo 34 com FEVE preservada (62,7±9,3) e 34 com FEVE reduzida (63,0±9,0 anos), não apurando diferença no VO₂pico entre os grupos (p=0,98). Em contrapartida, o recente estudo de Costa *et al.*²² avaliando a CF de 41 pacientes com CCh (47,8±8,3 anos) evidenciou diferença significativa entre os grupos de acordo com a disfunção ventricular (p=0,001). Entretanto, o pequeno tamanho amostral entre os estudos, a diferença na etiologia da insuficiência cardíaca e a diferença de idade entre as amostras utilizadas sugerem cautela na interpretação dos resultados.

Nunes *et al.*²⁰ investigaram a possível correlação entre o VO₂pico e a FEVE de 65 pacientes com CCh (48,6±9,1 anos) e encontraram associação fraca e não significativa entre elas (r=0,21; p=0,089). Resultados discordantes foram verificados no presente estudo, entretanto, enquanto Nunes *et al.*²⁰ avaliaram o VO₂pico pelo método indireto, o presente estudo analisou a CF pelo TECP, o que poderia explicar a diferença entre os resultados encontrados, apesar do menor tamanho amostral. De acordo com a literatura pesquisada, o presente estudo foi pioneiro em utilizar o TECP na comparação entre o VO₂pico e a função ventricular esquerda na CCh, o que permite a mensuração do VO₂pico de forma direta e, por isso, mais acurada. Tal parâmetro é considerado a forma mais precisa de mensuração da CF.^{5,6}

Quanto à função diastólica, o volume do átrio esquerdo está relacionado a altas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, refletindo hipertensão nos capilares pulmonares e, conseqüentemente, intolerância ao exercício.^{7,10,23} Estudos prévios^{12,15} obtiveram que a função diastólica do ventrículo esquerdo avaliada pela relação E/e' ao ecocardiograma é fator

limitante na tolerância ao esforço. O estudo de Lima *et al.*²⁴ revelou correlação inversa e significativa entre o $VO_{2\text{pico}}$ e a razão E/e' ($r=-0,516$; $p=0,001$) em pacientes com cardiomiopatia dilatada chagásica ($n=40$; FEVE= $36,3\pm 7,8\%$ e diâmetro diastólico do VE= 64 ± 5 mm) e que o $VO_{2\text{pico}}$ estava relacionada à razão E/e' independentemente da FEVE. A presente pesquisa mostrou resultados discordantes, uma vez que a correlação foi significativa apenas no grupo com dilatação do ventrículo esquerdo. Entretanto, Lima *et al.*²⁴ também utilizaram o método indireto na avaliação da CF, o que pode ter influenciado nos resultados.

Outro estudo²⁵ objetivou verificar a relação entre a função ventricular esquerda e a capacidade ao exercício em pacientes ($n=2867$) com indicação ao ecocardiograma de esforço na ausência de isquemia induzida pelo esforço, sem doença valvar e com FEVE $>50\%$. Neste estudo, a razão E/e' foi um fator determinante na capacidade para o exercício ($p<0,001$). Além disso, houve diferença significativa na capacidade ao exercício avaliado pelo equivalente metabólico (MET) entre os pacientes sem disfunção diastólica e disfunção diastólica leve e moderada ($p<0,05$ para ambos). Dessa forma, concluem que a disfunção diastólica é um fator determinante da CF em pacientes com função sistólica preservada. O presente estudo encontrou resultados discrepantes nessa população, entretanto, a avaliação da CF pelo ciclo ergômetro e esteira rolante pode apresentar resultados discrepantes.

Algumas limitações devem ser consideradas. A presente investigação não considerou variáveis demográficas na análise de regressão, embora a CF seja influenciada por fatores como idade, sexo, sedentarismo e composição corpórea.²⁴ Por isso, exige-se cautela na afirmação de que em pacientes com CCh a disfunção diastólica e sistólica avaliada pelo ecocardiograma possui forte relação com a CF. Entretanto, esta pesquisa sugere que esses parâmetros podem ser utilizados para auxiliar na otimização da terapêutica medicamentosa, visando melhora na CF desses pacientes. Estudos posteriores com tamanho amostral maior devem ser realizados para confirmar esses resultados.

CONCLUSÃO

A função sistólica e diastólica do VE em pacientes com miocardiopatia chagásica dilatada, asseguradas pela razão E/E'e FEVE ao ecocardiograma, respectivamente, podem ser empregadas como preditores da

CF, guiando condutas clínicas e garantindo manejo mais eficiente desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, *et al.* Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med.* 2007; 357(10):1018-27.
2. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5(4):727-43.
3. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007; 115(9):1109-23.
4. Bestetti RB, Theodoropoulos TA, Cardinalli-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. *Am Heart J.* 2008; 156(3):422-30.
5. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JG. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2005; 26(8):778-93.
6. Pulz C, Diniz RV, Alves AN, Tebexreni AS, Carvalho AC, de Paola AA, *et al.* Incremental shuttle and six-minute walking tests in the assessment of functional capacity in chronic heart failure. *Can J Cardiol.* 2008; 24(2):131-5.
7. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis.* 2007; 49(5):366-84.
8. Ingle L. Prognostic value and diagnostic potential of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(2):112-8.
9. Okura H, Inoue H, Tomon M, Nishiyama S, Yoshikawa T, Yoshida K, *et al.* Impact of Doppler-derived left ventricular diastolic performance on exercise capacity in normal individuals. *Am Heart J.* 2000; 139(4):716-22.
10. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation.* 2004; 109(8):972-7.
11. Sakate YI, Yoshiyama M, Hirata K, Fujita H, Takeuchi K, Tachibana K, *et al.* Relation between Doppler-derived left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; 65:627-31.
12. Parthenakis FI, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, Skolidis EI, Mezilis NE, Simantirakis EN, *et al.* Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2000; 140(2):338-44.
13. Davies SW, Fussell AL, Jordan SL, Poole-Wilson PA, Lipkin DP. Abnormal diastolic filling patterns in chronic heart failure—relationship to exercise capacity. *Eur Heart J.* 1992; 13(6):749-57.
14. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Papadimitriou EA, Diakakis GF, Tzerakis PG, Nikitovic D, *et al.* Restrictive filling pattern is associated with increased humoral activation and impaired exercise capacity in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6(6):735-43.

15. Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J*. 2005; 149(1):152-8.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., *et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-72.
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, *et al*. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18(12):1440-63.
18. Nunes MCP, Rocha MOC. Fatores determinantes da morbimortalidade na cardiopatia chagásica crônica. *Rev Med Minas Gerais*. 2009; 19(4):336-42.
19. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MOC. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(1):82-8.
20. Nunes MC, Beloti FR, Lima MM, Barbosa MM, Pinto Filho MM, de Barros MV, *et al*. Functional capacity and right ventricular function in patients with Chagas heart disease. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11(7):590-5.
21. Guazzi M, Labate V, Cahalin LP, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing reflects similar pathophysiology and disease severity in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 21(7):847-54.
22. Costa HS, Lima MM, de Sousa GR, de Souza AC, Alencar MC, Nunes MC, *et al*. Functional capacity and risk stratification by the Six-minute Walk Test in Chagas heart disease: Comparison with Cardiopulmonary Exercise Testing. *Int J Cardiol*. 2014; 177(2):661-3.
23. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17(5):1065-72.
24. Lima MM, Nunes MC, Rocha MO, Beloti FR, Alencar MC, Ribeiro AL. Left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with Chagas cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2010; 27(5):519-24.
25. Grewal J, McCully RB, Kane GC, Lam C, Pellikka PA. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA*. 2009; 301(3):286-94.