FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANA CAROLINA FIGUEIRA PRELHAZ

FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE A PROVA DE ESFORÇO E SUA RELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA MARIA JOÃO VIDIGAL FERREIRA
DOUTOR PAULO LÁZARO MENDES

MARÇO 2011

ÍNDICE

ABSTRACT ……. 3

RESUMO ……. 6

INTRODUÇÃO …….... 9

OBJECTIVOS ……. 10

MATERIAL E MÉTODOS ……. 11

RESULTADOS ……. 15

Resposta hemodinâmica ……. 15

Follow-up ……. 16

Análise de sobrevivência ……. 18

DISCUSSÃO DE RESULTADOS ……. 19

Limitações da prova de esforço ……. 24

Limitações do estudo ……. 25

CONCLUSÃO ……. 26

AGRADECIMENTOS …… 27

GLOSSÁRIO …… 28

BIBLIOGRAFIA …… 29

ABSTRACT

I. INTRODUCTION

Functional capacity, arterial blood pressure variations, chronotropic evolution and development of arrhythmia during and after the exercise test have revealed increasing significance in stratifying the risk of coronary artery disease. Chronotropic incompetence seems to be related to more severe coronary artery disease, left ventricular dysfunction, sinoatrial or atrioventricular node dysfunction and anomalies in the autonomic nervous system. Consequently, it's related to an increased cardiovascular mortality and worse prognosis.

II. GOALS

This study aims to evaluate the prognosis value of the heart rate variations in the exercise test and its correlation with the development of electrocardiographic markers of ischemia.

III. METHODOLOGY

This was a longitudinal retrospective study that included 183 patients with coronary heart disease (history of myocardial infarction and/or myocardial revascularization), 49 of them under β-blocker therapy, witch realized exercise test by the Bruce protocol in 2006, in the Cardiology department of the Coimbra University Hospital. The exclusion criteria were: exercise test to estimate functional capacity, to evaluate arrhythmia or to study suspected coronary artery disease. The group was characterized according to gender, age, body mass index, β-blocker therapy, resting heart rate and resting double product. The following

parameters were analyzed: exercise duration, METs achieved, resting and stress double product, maximal heart rate, heart rate reserve, percentage of maximal heart rate predicted for age, basal heart rate recovery and heart rate recovery at the first minute, ST segment depression and angor. Follow-up lasted until the end of 2009 or until a cardiovascular event.

IV. RESULTS

The studied patients were mainly men (90.2%) with a mean age of 60.0 years (SD ± 10.9). 26.8% of the patients were under β-blocker therapy. 61.7% of the tests were submaximal. 14.2% of the patients developed ST depression and 7.7% reported angor under stress. ST depression was significantly related to angor ($p \leq 0.001$) and to basal heart rate recovery ($p \leq 0.001$). During follow-up, 25 cardiovascular events were reported. Heart rate reserve ($p \leq 0.05$) and submaximal exercise test ($p \leq 0.05$) were significantly related to the development of cardiovascular events. The percentage of maximal predicted heart rate, the percentage of heart rate reserve used and chronotropic incompetence had prognostic value ($p \leq 0.05$).

V. CONCLUSIONS

Heart rate variation and particularly chronotropic incompetence during the exercise test seemed to be related with events in patients with coronary artery disease. The routine implementation of heart rate analysis could help to select a group of higher risk patients that could benefit from a more aggressive approach.

KEY WORDS: exercise test, coronary heart disease, heart rate reserve, chronotropic incompetence, prognosis, cardiovascular mortality.

RESUMO

I. INTRODUÇÃO

A capacidade funcional, a variação da pressão arterial, a evolução cronotrópica e o desenvolvimento de arritmias durante e após a prova de esforço têm revelado crescente importância na estratificação do risco da doença cardíaca isquémica. A incompetência cronotrópica parece relacionar-se com uma maior gravidade da doença coronária, com disfunção ventricular esquerda ou dos nódulos sinoauricular e auriculoventricular e com alterações do tónus do sistema nervoso autónomo, associando-se a um risco aumentado de morte de causa cardiovascular e a um pior prognóstico.

II. OBJECTIVOS

Este estudo pretende avaliar o valor prognóstico da variação da frequência cardíaca na prova de esforço e relacioná-la com o desenvolvimento de sinais electrocardiográficos de isquémia.

III. METODOLOGIA

Estudo retrospectivo longitudinal que incluiu 183 doentes com doença coronária (antecedentes de enfarte do miocárdio e/ou revascularização miocárdica), 49 desses doentes sob terapêutica β-bloqueante, que realizaram prova de esforço de acordo com o protocolo de Bruce em 2006, no serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Os critérios de exclusão foram: realização de prova de esforço para avaliação da capacidade funcional, de arritmias ou por suspeita de doença coronária isquémica. A

população foi caracterizada quanto ao género, idade, índice de massa corporal (IMC), terapêutica β-bloqueante, frequência cardíaca de repouso e duplo produto de repouso. Foram analisados os seguintes parâmetros da prova: tempo de prova, METS atingidos, duplo produto de repouso, duplo produto de esforço, frequência cardíaca máxima atingida, reserva da frequência cardíaca, percentagem da frequência máxima prevista, tempo de recuperação dos parâmetros basais, recuperação da frequência cardíaca ao 1º minuto de repouso, infradesnivelamento do segmento ST e desenvolvimento de angina. O seguimento foi feito mediante consulta de registos hospitalares até ao final de 2009 ou até à ocorrência de um evento cardiovascular.

IV. RESULTADOS

O grupo de estudo era constituído maioritariamente por doentes do sexo masculino (90.2%) e tinha uma média de idades de 60.0 anos (DP ± 10.9). 26.8% dos doentes estavam sob terapêutica β-bloqueante. 61.7% das provas foram submáximas. 14.2% dos doentes desenvolveram infradesnivelamento ST 7.7% referiram angina durante o esforço. A presença de infradesnivelamento ST relacionou-se significativamente com a angina ($p \leq 0.001$) e com o tempo de recuperação da frequência cardíaca basal ($p \leq 0.001$). Durante o seguimento registaram-se 25 eventos cardiovasculares. A reserva da frequência cardíaca ($p \leq 0.05$) e a prova submáxima ($p \leq 0.05$) associaram-se ao desenvolvimento de eventos. Uma prova máxima, a percentagem da reserva da frequência cardíaca alcançada e a incompetência cronotrópica obtiveram um valor prognóstico significativo ($p \leq 0.05$).

V. CONCLUSÕES

As variações da frequência cardíaca, particularmente a incompetência cronotrópica, durante a prova de esforço parecem relacionar-se com a ocorrência de eventos nos doentes com patologia coronária. A implementação da avaliação destas variações em pacientes revascularizados poderá permitir, de forma simples e não invasiva, a identificação de doentes de alto risco que poderão beneficiar de medidas diagnósticas e terapêuticas mais agressivas.

PALAVRAS-CHAVE: prova de esforço, doença coronária isquémica, frequência cardíaca, incompetência cronotrópica, prognóstico, mortalidade cardiovascular.

INTRODUÇÃO

A prova de esforço (PE) é um importante meio complementar na avaliação da doença cardíaca isquémica (DCI), tendo não só valor diagnóstico mas também prognóstico. Para estabelecer o diagnóstico de DCI é avaliado o aparecimento de angina e de depressão do segmento ST. No entanto, na avaliação do prognóstico existe um leque muito mais vasto de variáveis disponíveis para além dos marcadores clássicos de isquémia: capacidade funcional (CF), evolução da pressão arterial durante a prova, evolução cronotrópica e desenvolvimento de arritmias (Miller 2008).

Embora os marcadores de isquémia tenham valor prognóstico, o estudo das variações da frequência cardíaca (FC) tem revelado crescente relevância na identificação de indivíduos com maior risco de morte de causa cardiovascular (CV) (Palatini 2008). Num indivíduo normal, a FC aumenta em resposta ao esforço – resposta cronotrópica. Isto deve-se a um aumento do tónus simpático, a uma diminuição do tónus parassimpático, a um aumento das catecolaminas circulantes e a um aumento do retorno venoso por venoconstrição (Chaitman 2003). A reserva cronotrópica pode ser calculada com a seguinte fórmula: (FCmáx – FCrep) / (220 – idade – FCrep). A incapacidade da FC aumentar em resposta ao exercício físico designa-se incompetência cronotrópica (ICT) e é definida como um aumento inferior a 80% do valor previsto, ou inferior a 62% em doentes sob terapêutica β-bloqueante (Miller 2008).

Quando o exercício termina é esperado o retorno da FC ao seu valor basal. A diminuição da FC nos primeiros 30 a 60 segundos após o esforço está intimamente relacionada com a

reactivação parassimpática e inibição do tónus simpático. A recuperação da FC pode ser calculada da seguinte forma: FCmáx – FC ao 1º minuto de repouso. A resposta é considerada anormal se houver uma diminuição igual ou inferior a 18 bpm no 1º minuto de recuperação, estando o doente em posição supina. A recuperação da FC tem valor prognóstico independente de variáveis como função sistólica do ventrículo esquerdo (VE), CF e severidade da doença coronária (Kligfield and Lauer 2006) e não é influenciada pelos bloqueadores da entrada do cálcio (BEC) ou β-bloqueantes.

Vários mecanismos para a associação entre a ICT e o aumento da mortalidade têm sido sugeridos: maior prevalência e gravidade da DC, disfunção ventricular esquerda, alterações do tónus autónomo e disfunção dos nódulos sinoauricular ou auriculoventricular (Elhendy et al. 2003). Foi também demonstrado que esta associação persiste mesmo após ajustamento para outros factores de risco e para alterações do segmento ST induzidas pelo esforço (Cole et al. 1999).

Assim, o estudo das variações da FC durante e após a prova de esforço parece permitir estimar o risco de morte relacionada com patologia cardiovascular.

OBJECTIVOS

Primário: este estudo teve como objectivo primário avaliar o valor prognóstico da variação da FC durante a PE.

Secundário: ***s***ecundariamente, pretendeu-se avaliar a relação entre a variação da FC e a presença de sinais electrocardiográficos de isquémia.

MATERIAL E MÉTODOS

População: tratou-se de um estudo retrospectivo longitudinal que incluiu os pacientes com DCI (antecedentes de EAM e /ou revascularização miocárdica) que realizaram PE em 2006. Os critérios de exclusão foram: doentes que realizaram PE para avaliação da CF ou de arritmias ou por suspeita de DC. A população foi caracterizada no que se refere a: género, idade, índice de massa corporal (IMC), terapêutica β-bloqueante, frequência cardíaca repouso (FCrep) e duplo produto em repouso (DPrep). Da PE foram analisadas as seguintes variáveis: tempo de prova (TP), METS atingidos, duplo produto de repouso (DPrep), duplo produto de esforço (DPesf), frequência cardíaca máxima atingida (FCmáx), % FCmáx prevista, reserva cronotrópica (RC), tempo de recuperação (TR) dos parâmetros basais, registo de infradesnivelamento de ST, desenvolvimento de angina durante o esforço, prova submáxima e recuperação da FC ao 1º minuto de repouso.

Follow-up: foi feito o seguimento da população até ao final de 2009 ou até à ocorrência de um evento CV: morte cardíaca, EAM não fatal ou revascularização miocárdica por bypass coronário ou angioplastia percutânea. O seguimento foi realizado mediante a consulta dos registos hospitalares dos doentes.

Protocolo de Bruce: os doentes realizaram PE de acordo com o protocolo de Bruce. A prova foi realizada em passadeira, com uma inclinação inicial de 10%, e com velocidade inicial de 2.7 Km/h. A prova consistiu em períodos de 3 minutos, sendo que ao fim de cada período foi aumentada a velocidade da passadeira em 1.3 Km/h e a inclinação em 2%, até uma velocidade máxima de 30 Km/h e uma inclinação máxima de 25%. Foi realizado um ECG standart com 12 derivações antes da prova e em cada estádio. A FC e tensão arterial (TA) e o ECG foram avaliados no final de cada período de exercício, imediatamente antes e depois da paragem da prova e a cada minuto da fase de recuperação, durante 5 a 10 minutos. A presença de sintomas como dor pré-cordial, dispneia, fadiga, dor nos membros inferiores, palpitações ou tonturas foi avaliada ao longo de toda a prova, bem como durante a recuperação.

A recuperação foi feita com o doente em decúbito.

Os critérios de terminação da prova estão listados na Tabela I (Gibbons et al. 2002).

Definições:

- A prova foi considerada positiva se houvesse desenvolvimento de infradesnivelamento de ST ≥ 1mm aos 80 ms após o ponto J.
- A prova foi considerada máxima se fosse atingida ≥ 85% da FCmáx prevista.
- A FCmáx prevista para a idade foi calculada como: 220 – idade do doente.
- A reserva da FC foi calculada segundo a fórmula: [(FCmáx – FCrep)/(220 – idade – FCrep)] × 100.
- Definiu-se ICT como reserva da FC ≤ 80% ou ≤ 62% se doente sob terapêutica β-bloqueante.
- O DPrep foi calculado como FCrep × TA sistólica repouso.

- O DPesf foi calculado como: FCesf × TA sistólica esforço.
- A recuperação da FC ao 1º minuto foi calculada segundo a fórmula: FCmáx – FC ao 1º minuto de repouso. Uma redução de 18 bpm ou menos foi considerada como uma recuperação anormal da FC.
- Foi calculada a variação da FC entre o seu pico e o seu valor basal segundo a fórmula: FCmáx – FCmin.

Análise estatística: as variáveis quantitativas foram apresentadas pela média ± 1 desvio padrão (M ± DP). Na sua comparação foi utilizada a *ANOVA* ou o *teste-T de Student* não emparelhado (distribuição normal). As variáveis qualitativas foram apresentadas consoante a sua frequência e em valor percentual em relação ao total dos sujeitos. A comparação de frequências foi realizada através da utilização do *teste do qui-quadrado* (χ^2) com correcção através do *teste exacto de Fisher*. Na análise da sobrevivência foi usado o *método de regressão logística de Cox.*

Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p \leq 0.05$.

Tabela I. Indicações para terminação da prova de esforço

Indicações absolutas

- Diminuição da TA sistólica >10 mmHg em relação à TA basal, quando acompanhada de outras evidências de isquémia
- Angina moderada a severa
- Sintomas relacionados com o SNC (ex: ataxia, tonturas, síncope)
- Sinais de má perfusão (cianose, palidez)
- Dificuldades técnicas na monitorização do ECG ou da TA
- Vontade do doente de parar a prova
- Taquicardia ventricular sustentada
- Elevação ST (≥1.0mm) em derivações sem ondas Q diagnósticas (outras que não V_1 ou aVR)

Indicações relativas

- Diminuição da TA sistólica ≥10 mmHg em relação à TA basal, não acompanhada de outras evidências de isquémia
- Alterações ST ou QRS como depressão ST excessiva (>2 mm, horizontal ou descendente) ou alteração excessiva do eixo
- Arritmias, incluindo CVPs multifocais, tripletos de CVPs, taquicardia supraventricular, bloqueio cardíaco, bradiarritmias (exclui taquicardia ventricular sustentada)
- Fadiga, dispneia, sibilos, cãibras nos MI, claudicação intermitente
- Desenvolvimento de bloqueio de ramo ou atraso da condução intraventricular que não possam ser distinguidos de taquicardia ventricular
- Dor précordial crescente
- Resposta hipertensiva (TA sistólica > 250 mmHg e/ou TA diastólica >115 mmHg)

TA = tensão arterial; SNC = sistema nervoso central; ECG = electrocardiograma; CVP = contracções ventriculares prematuras; MI = membros inferiores;

RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 183 doentes, com uma idade média de 60.0 ± 10.9 anos. O grupo era constituído por 18 mulheres (9.8%) e 165 homens (90.2%). O IMC foi de 27.0 ± 3.2. Nesta amostra, 69 doentes (37.7%) apresentavam antecedentes de EAM e 49 doentes (26.8%) realizaram a PE sob terapêutica β-bloqueante.

Resposta hemodinâmica: das provas realizadas, 113 foram máximas (61.7%) 70 foram submáximas (38.3%). Foi assinalado infradesnivelamento de ST em 26 doentes (14.2%) e foi referida angina durante o esforço por 14 indivíduos (7.7%). Foi feita a comparação dos parâmetros avaliados na PE entre os doentes com infradesnivelamento ST e aqueles que não apresentaram esta alteração durante o esforço, como apresentado na Tabela II.

Os parâmetros que apresentaram relação estatisticamente significativa com o infradesnivelamento ST foram a presença de angina ($p \leq 0.001$) e o TR da FC basal ($p \leq 0.001$). A presença de angina foi superior nos doentes com infradesnivelamento ST comparativamente com os doentes sem infradesnivelamento ST (26.9% vs. 4.5%, $p \leq 0.001$). O TR da FC basal foi superior nos doentes com infradesnivelamento ST quando comparado com os doentes sem infradesnivelamento ST (5.3 ± 2.3 vs. 4.2 ± 1.4, $p \leq 0.001$).

Não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre as variações da FC durante o esforço ou a recuperação da FC ao 1º minuto e a ocorrência de infradesnivelamento de ST.

Tabela II. Comparação dos parâmetros avaliados na PE entre os doentes com e sem infradesnivelamento ST.

	Com infradesnivelamento ST (26)	Sem infradesnivelamento ST (157)	p
Idade	63.1 ± 10.2	59.5 ± 10.9	ns
Género (M)	25 (96.2%)	140 (89.2%)	ns
Antecedentes de EAM	6 (23.1%)	63 (40.1%)	ns (0.08)
β-bloqueante	7 (26.9%)	42 (26.8%)	ns
FCrep	79.7 ± 12.8	76.5 ± 13.4	ns
DPrep	11338.5 ± 2250.7	10740.8 ± 2645.5	ns
FCmáx	140.7 ± 23.4	138.4 ± 20.2	ns
FC máx – FC mín	61.0 ± 19.9	61.9 ± 18.7	ns
Reserva da FC	79.5 ± 19.0	74.8 ± 21.6	ns
DPesf	26614.4 ± 5838.3	25244.7 ± 5021.4	ns
METS	10.3 ± 2.7	11.1 ± 2.3	ns
TP	8.5 ± 3.8	8.7 ± 2.0	ns
P. Submáxima	11 (42.3%)	59 (37.6%)	ns
Angina	7 (26.9%)	7 (4.5%)	≤ 0.001
TR	5.3 ± 2.3	4.2 ± 1.4	≤ 0.001
Recuperação FC 1º min	12.8 ± 6.9	15.2 ± 14.8	ns

FC = frequência cardíaca; DP = duplo produto; TP = tempo de prova; P = prova; TR = tempo de recuperação FC basal

Follow-up: durante o seguimento clínico (máximo de 48 meses e médio de 39,3 ± 10.0 meses) registaram-se 25 eventos (13.7%), dos quais 9 EAM (36%), 1 morte (4%) e 15 revascularizações (60%). Foi feita a comparação dos parâmetros avaliados na PE entre os doentes com eventos CV durante o seguimento e os doentes sem eventos, como apresentado na Tabela III. Os parâmetros associados a eventos CV durante o período de seguimento foram a reserva da FC ($p \leq 0.05$) e uma prova submáxima ($p \leq 0.05$). A reserva da FC foi menor nos doentes com eventos CV durante o seguimento do que naqueles em que não ocorreram eventos (67.7±15.8 vs. 76.7±21.8, $p \leq 0.05$). Os eventos CV foram mais frequentes nos

doentes que obtiveram uma prova submáxima do que naqueles que obtiveram prova máxima (56% vs. 35.4%).

Não foi encontrada uma relação significativa entre os marcadores clássicos de isquémia (angina e infradesnivelamento do segmento ST) e a ocorrência de eventos durante o período de seguimento. Da mesma forma, não se verificou uma relação significativa entre a ocorrência de eventos CV e o tempo de recuperação da FC basal ou a recuperação da FC ao 1º minuto, e entre a ocorrência de eventos e os parâmetros relacionados com a CF (METS, TP).

Tabela III. Comparação dos parâmetros avaliados na PE entre os doentes com e sem eventos CV durante o seguimento.

	Com eventos (25)	**Sem eventos (158)**	**p**
Idade	58.9 ± 10.8	60.2 ± 10.9	ns
Género	22 (88.0%)	143 (90.5%)	ns
Antecedentes de EAM	8 (32%)	61 (38.6%)	ns
FCrep	73.8 ± 11.5	77.5 ± 13.5	ns
DPrep	10600.0 ± 2304.0	10861.4 ± 2644.0	ns
FCmáx	132.2 ± 18.5	139.9 ± 20.8	ns(0.09)
FC máx –FC mín	58.4 ± 14.6	62.3 ± 19.4	ns
Reserva da FC	67.7 ± 15.8	76.7 ± 21.8	≤ 0.05
DPesf	24633.0 ± 5006.0	25566.9 ± 5176.6	ns
METS	11.6 ± 2.4	10.9 ± 2.4	ns
TP	9.2 ± 2.1	8.6 ± 2.3	ns
P. Submáxima	14 (56%)	56 (35.4%)	≤ 0.05
Angor	4 (16%)	10 (6.3%)	ns
Infradesnivelamento ST	5 (20%)	21 (13.3%)	ns
TR	5.3 ± 2.3	4.2 ± 1.4	ns
Recuperação FC 1º min	11.3 ± 8,0	15,4 ± 14,3	ns

FC = frequência cardíaca; DP = duplo produto; TP = tempo de prova; P = prova; TR = tempo de recuperação FC basal

Análise de sobrevivência: na análise de sobrevivência foi usado o método de regressão logística de Cox. O gráfico da Figura 1 mostra a razão de risco (HR) e os intervalos de confiança (IC) das variáveis analisadas.

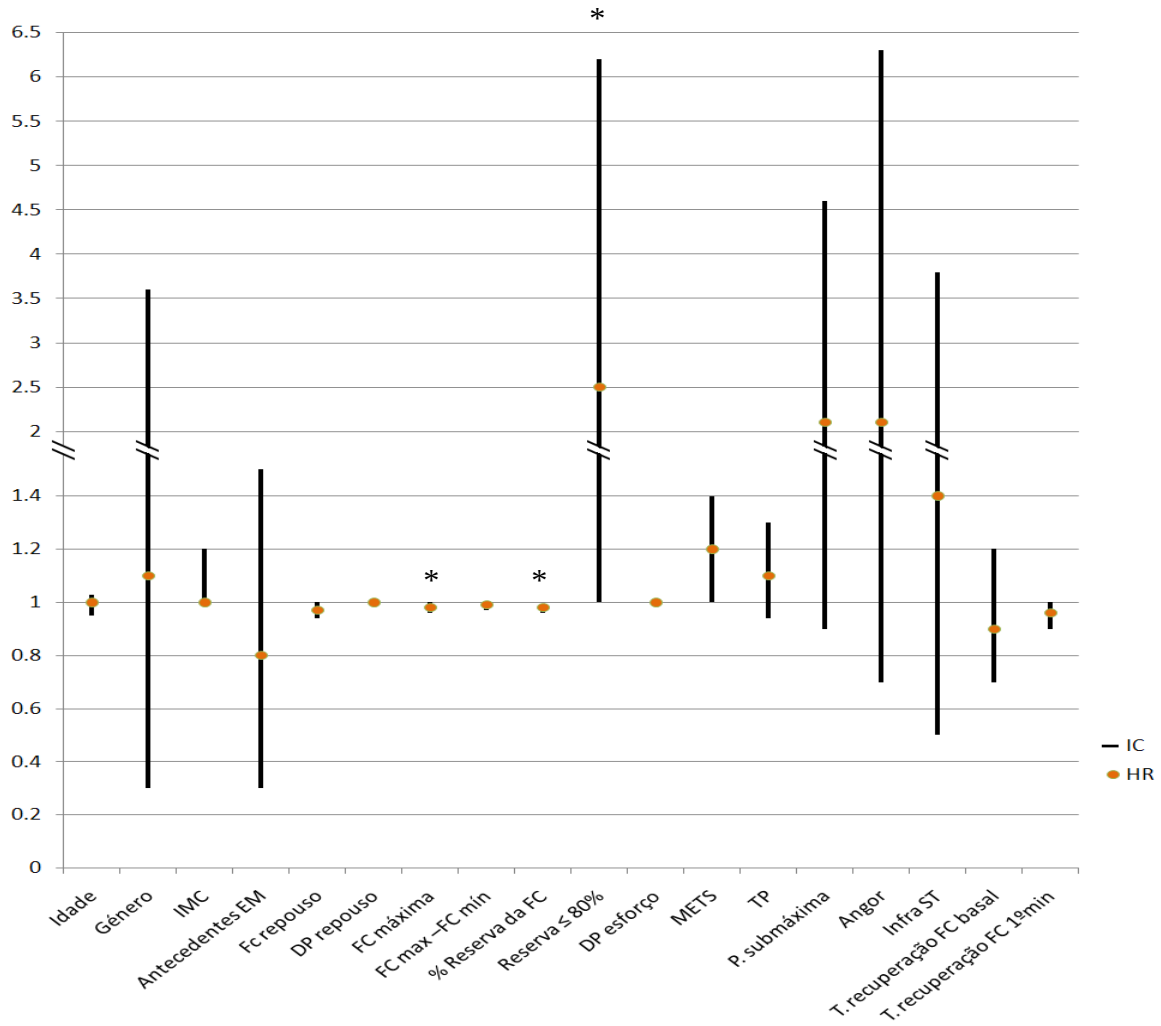

Figura 1. Análise de sobrevivência de Cox (univariável). Com ***** estão marcadas as variáveis que obtiveram valor estatístico significativo ($p \leq 0.05$). O eixo YY apresenta duas escalas diferentes, de forma a ser possível a visualização de IC maiores e menores simultaneamente. HR = razão de risco; IC = intervalo de confiança.

Os parâmetros com significado estatístico, e portanto com valor prognóstico para a ocorrência de eventos CV, foram uma prova máxima (HR = 0,98; IC 0,96 – 1,0; $p \leq 0,05$), a % da reserva FC alcançada (HR = 0,98; IC 0,96 – 0,99; $p \leq 0,05$) e ICT (HR = 2,5; IC 1,0 – 6,2; $p \leq 0,05$). Tanto uma prova máxima como um consumo > 80% da reserva da FC associam-se a um bom prognóstico no que diz respeito à ocorrência de eventos CV. Pelo contrário, a ICT associa-se a um risco aumentado destes eventos.

Não foi encontrado valor prognóstico para o tempo de recuperação da FC basal ou para a recuperação da FC ao 1º minuto, para os marcadores clássicos de isquémia (angina e infradesnivelamento ST) ou para os parâmetros de CP (METS, TP).

DISCUSSÃO DE RESULTADOS

As indicações mais frequentes para realização de PE são o diagnóstico de DCI, a determinação da CF do doente e a estratificação do risco. (Gibbons et al. 2002). Os critérios clássicos de diagnóstico de DCI avaliados durante a PE são o aparecimento de angina e o desenvolvimento de infradesnivelamento do segmento ST (Arena et al. 2007). A sensibilidade média da prova de esforço no diagnóstico de DCI é de 67% e a especificidade média é de 72%. A sensibilidade da depressão do segmento ST no diagnóstico é de cerca de 50%. O valor diagnóstico da angina depende da sua intensidade, das suas características típicas ou atípicas e da idade do doente em questão, sendo que a angina típica num doente de idade mais avançada se associa quase sempre a uma probabilidade > 90% de DCI, enquanto que a angina

atípica ou o simples desconforto torácico não-anginoso se associam a probabilidades mais baixas de DCI, e considerando que a probabilidade de DCI aumenta proporcionalmente à idade do doente. Assim, verificamos que o valor diagnóstico do ECG de esforço assenta na sua especificidade relativamente alta (Gibbons et al. 1997).

Neste estudo obtivemos uma correlação estatisticamente significativa ($p \leq 0.001$) entre o aparecimento de angina durante a prova e o registo de infradesnivelamento do segmento ST, tendo sido registado infradesnivelamento de ST em 26 doentes (14,2%), 7 dos quais (26,9%) referiram angina no decurso da prova, enquanto apenas 7 (4.5%) dos 157 doentes sem infradesnivelamento de ST manifestaram também angina. O aparecimento de angina associado ao desenvolvimento de anomalias do segmento ST constitui a base do diagnóstico de DCI, como referido anteriormente. No entanto, é de frisar que em alguns doentes a angina é a única manifestação dessa patologia, podendo explicar os casos de angina sem infradesnivelamento do segmento ST obtidos. É importante também ter em conta, ao considerar o valor diagnóstico da PE, outras causas de depressão do segmento ST que não a DCI, como apresentado na Tabela IV (Chaitman 2008), o que seria uma explicação possível para o reduzido número de doentes que apresentam angina juntamente com as alterações ST.

Embora estes marcadores de isquémia tenham valor prognóstico, para além de diagnóstico (Miller 2008), neste estudo não se obteve significado estatístico quanto ao seu valor preditivo para a ocorrência de eventos CV nem foi encontrada uma relação significativa entre a presença destes marcadores e a ocorrência de eventos durante o período de seguimento dos doentes, demonstrando as limitações dos marcadores clássicos de isquémia na PE como variáveis prognósticas. Embora a angina tenha sido considerada preditiva de mortalidade em alguns estudos (Mark et al. 1987), outros não encontraram nesta variável um valor prognóstico independente. (Nishime et al. 2000, Morrow et al. 1993, Goraya et al. 2000).

Apesar de não haver uma relação com significado estatístico, verificou-se que a presença de angina foi superior (16%) nos indivíduos que vieram a sofrer eventos CV. Da mesma forma, o infradesnivelamento ST foi ligeiramente mais prevalente nos doentes com eventos CV no período de seguimento (20%), comparando com os restantes doentes sem eventos (13.3%).

Não foi encontrada neste estudo uma relação significativa entre as variações da FC durante o esforço e a ocorrência de infradesnivelamento de ST.

O tempo de recuperação da FC basal apresentou também uma relação estatisticamente significativa ($p \leq 0.001$) com o aparecimento das alterações do segmento ST. O tempo de recuperação foi superior (5.3 ± 2.3) nos indivíduos com infradesnivelamento ST comparativamente com aqueles sem infradesnivelamento (15.2 ± 14.8). Os doentes com aumento do tempo de recuperação da FC são geralmente mais velhos e com antecedentes de hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e EAM (Chaitman 2003), e portanto com maior probabilidade de sofrer de DCI. Assim, este é um parâmetro auxiliar útil no diagnóstico de DCI a partir da PE, quando associado a uma clínica sugestiva e outras alterações típicas de isquémia. Não houve, contudo, uma associação significativa entre a recuperação da FC ao 1º minuto e a existência de infradesnivelamento do segmento ST. No entanto, nos doentes com infradesnivelamento ST durante a prova, a recuperação da FC ao 1º minuto foi inferior (12.8 ± 6.9) ao encontrado nos doentes sem infradesnivelamento ST (15.2 ± 14.8).

Durante o seguimento registaram-se 25 eventos CV, tendo-se verificado uma relação significativa ($p \leq 0.05$) entre a ocorrência de eventos e a reserva da FC. A reserva da FC foi inferior nos doentes que vieram a sofrer eventos CV durante o seguimento (67.7±15.8) do que naqueles sem eventos (76,7±21,8). Uma reserva da FC ≤ 80% (ou 62% se doente a tomar β-bloqueantes) foi definida como ICT. A ICT foi associada a factores de risco major para DC e

a uma maior prevalência e gravidade de disfunção do VE e de isquémia miocárdica (Elhendy et al. 2003). Os doentes que apresentam ICT na PE têm maior probabilidade de serem fumadores e de sofrerem de HTA, DM, DPOC (Lauer et al. 1999), que constituem perfis de risco para DCI, suportando a relação encontrada neste estudo. Durante o esforço, a FC aumenta em proporção às necessidades de O_2 do miocárdio (Wilkoff and Miller 1992), estando assim a ICT directamente relacionada com a severidade da isquémia. A ICT pode também ser reflexo de anomalias do sistema nervoso autónomo (SNA), estando estas em estreita relação com disfunção CV (Schwartz, La Rovere and Vanoli 1992, Barron and Lesh 1996). Os doentes que sofreram eventos CV durante o seguimento tiveram mais frequentemente uma prova submáxima (56%) do que aqueles que não tiveram qualquer evento (35,4%). Sendo a prova submáxima uma consequência de ICT, esta relação seria de esperar considerando os resultados já anteriormente referidos.

A obtenção de uma prova máxima e a reserva da FC tiveram um valor prognóstico significativo neste estudo. Tanto a obtenção de uma prova máxima (HR = 0,98; IC 0,96 – 1,0; $p \leq 0,05$) como uma reserva da FC > 80% (HR = 0,98; IC 0,96 – 0,99; $p \leq 0,05$) associaram-se a um bom prognóstico quanto à ocorrência de eventos CV, enquanto que a ICT associou-se a um risco aumentado destes eventos (HR = 2,5; IC 1,0 – 6,2; $p \leq 0,05$). Estes resultados encontram-se em concordância com vários estudos que referem o valor preditivo da ICT para a morte CV (Lauer et al. 1999, Elhendy et al. 2003, Palatini 2008, Lauer et al. 1996, Azarbal et al. 2004, Myers et al. 2007). A ICT foi associada a uma incidência superior de anomalias reversíveis da perfusão miocárdica e foi também referida como preditiva de EAM não-fatal e independente do uso de fármacos (Elhendy et al. 2003)

A recuperação da FC logo após o esforço relaciona-se primariamente com a reactivação parassimpática (Imai et al. 1994) e uma diminuição desta associa-se a um aumento do risco de

morte CV (Schwartz et al. 1992, Tsuji et al. 1994), podendo utilizar-se esta variável como marcador preditivo do risco de mortalidade CV. Não foi, no entanto, encontrada uma relação significativa entre o tempo de recuperação da FC basal ou ao 1º minuto e a ocorrência de eventos CV, da mesma forma que este estudo também não comprovou o valor prognóstico dessas variáveis, contrariamente a outros estudos que mostraram o valor preditivo da recuperação da FC ao 1º minuto para eventos e mortalidade CV (Chaitman 2003, Palatini 2008, Nishime et al. 2000, Cole et al. 1999, Miller 2008, Kligfield and Lauer 2006, Cole et al. 2000, Mark et al. 1987, Lauer et al. 1999, Myers et al. 2007). Verificou-se que fármacos como os β-bloqueantes ou os BEC podem influenciar a recuperação da FC, alterando a sua validade prognóstica (Nishime et al. 2000, Cole et al. 1999), o que, conjuntamente com a dimensão da amostra, pode justificar os resultados obtidos neste estudo. No entanto, o tempo de recuperação da FC basal foi superior (5.3 ± 2.3) nos doentes que vieram a sofrer eventos CV comparativamente àqueles sem eventos (4.2 ± 1.4), e a recuperação da FC ao 1º minuto foi menor (11.3 ± 8.0 vs. 15.4 ± 14.3) nos doentes com eventos CV durante o período de seguimento. Assim, embora a amplitude da variação da FC ao 1º minuto não tenha tido significado estatístico, percebe-se que quanto maior o seu valor menor o risco de ocorrência de eventos CV.

Embora a literatura tenha demonstrado o forte valor prognóstico da CF (Myers et al. 2007, Wei et al. 1999, Blair et al. 1989, Miller 2008), valor este independente da idade, sexo e presença de DC e válido também para doentes assintomáticos (Ekelund et al. 1988, Roger et al. 1998, Mora et al. 2003, Goraya et al. 2000, Blair et al. 1989) não foi encontrada neste estudo uma relação entre a CF e a ocorrência de eventos CV, nem foi obtido valor prognóstico significativo para os marcadores de CF (TP, METS). O grupo estudado foi homogéneo no que se refere ao tempo de prova e número de METS atingidos.

Embora a idade avançada e o sexo masculino (Cole et al. 1999) e uma FCrep elevada (Diaz et al. 2005) tenham sido referidos na literatura como variáveis preditivas de eventos CV, os resultados obtidos não mostraram essa relação.

Limitações da prova de esforço: apesar da comprovada eficácia diagnóstica e prognóstica da PE, ela tem limitações, como qualquer outro método diagnóstico. Muitas condições podem alterar a sensibilidade e especificidade do ECG na detecção de DCI e no estabelecimento do prognóstico associado a doença. Estas condições incluem lesões não-obstrutivas das coronárias, resposta insuficiente da FC ao esforço, fármacos, alterações electrolíticas, entre outras (Kligfield and Lauer 2006). A PE tem maior probabilidade de registar alterações em doentes com obstrução coronária grave. Doentes com DC proximal de alto grau e envolvendo múltiplos vasos ou com DC envolvendo a artéria coronária esquerda são melhor identificados que aqueles que apresentam obstrução menos grave, por exemplo DC em um único vaso (Kligfield and Lauer 2006). A PE é também menos específica em alguns grupos, como referido na Tabela IV.

A DCI com impacto prognóstico pode estar presente sem no entanto existirem lesões obstrutivas com significado hemodinâmico (Libby and Theroux 2005, Topol and Nissen 1995). Sob condições de stress, uma vasodilatação coronária inadequada ou uma constrição paradoxal podem provocar isquémia sem no entanto existirem estenoses fixas (Sax et al. 1987, Brush et al. 1988). Para além destes factores, a depressão do segmento ST encontrada no ECG de esforço não localiza a isquémia miocárdica nem define a artéria coronária envolvida (Gibbons et al. 2002) sendo necessários outros métodos para estabelecer o diagnóstico definitivo. A PE não deve ser usada como método de avaliação de indivíduos

assintomáticos com baixo risco de DCI porque tem valor diagnóstico e prognóstico limitado nesses casos, podendo resultar falsos positivos que levarão a procedimentos, restrições de actividade física e consultas de seguimento desnecessárias, para além de ansiedade injustificada do doente (Ellestad 2003).

Tabela IV. Causas não-coronárias de depressão do segmento ST
Anemia
Cardiomiopatia
Digitálicos
Hiperglicémia
Hiperventilação
Hipocaliémia
Distúrbios da condução intraventricular
Hipertrofia do ventrículo esquerdo
Prolapso da válvula mitral
Síndrome de pré-excitação
Estenose aórtica grave
Hipertensão grave
Hipóxia grave
Regurgitação aórtica ou mitral grave
Exercício excessivo súbito
Taquiarritmias supraventriculares

Limitações do estudo: neste estudo não foi abordada a possível influência de fármacos como os β-bloqueantes ou os BEC nas variáveis estudadas, embora alguns doentes do grupo

estivessem sob essa medicação, o que pode ter influenciado os resultados. No entanto, a maioria dos estudos refere que a influência farmacológica não diminui o valor prognóstico das variações da FC. Existe também alguma variação no estabelecimento dos limites da normalidade para ICT, CF ou recuperação da FC, sendo esta última também influenciada pelo protocolo de recuperação após o esforço. Os protocolos para a PE utilizados nas diversas instituições são também muito variáveis, o que cria subjectividade nos resultados apresentados pela literatura. Por fim, a dimensão reduzida do grupo de estudo e o facto de se ter baseado apenas nos resultados de uma única unidade hospitalar pode limitar a generalização dos resultados obtidos a uma população mais alargada.

CONCLUSÕES

A utilização de variáveis relacionadas com a variação da FC durante a prova de esforço no estudo da DCI, particularmente a ICT, poderá permitir a identificação de doentes de alto risco que poderão beneficiar de tratamento farmacológico e procedimentos mais agressivos. A vantagem destes marcadores consiste na simplicidade da sua obtenção, a partir de um teste não invasivo e cuja execução não oferece grandes dificuldades, sem necessidade de testes adicionais. Os marcadores estudados têm uma capacidade prognóstica e reflectem alterações (como inflamação, anomalias do SNA) que podem ser potencialmente modificáveis, diminuindo assim o risco CV associado.

AGRADECIMENTOS

Quero expressar o meu profundo agradecimento a todos os que contribuiram para a realização deste trabalho:

À minha orientadora, Professora Doutora Maria João Vidigal Ferreira, pela sua incansável disponibilidade, pela orientação e competência técnica e científica e pelo seu papel fundamental na realização da análise estatística deste trabalho.

Ao meu co-orientador, Dr. Paulo Lázaro, pelo seu apoio e disponibilidade ao longo deste trabalho.

Ao meu pai, que me deu uma ajuda essencial na recolha e organização dos dados necessários a este estudo, para além do apoio em todas as outras áreas.

Ao Rui Benfeitas, doutorando em Bioquímica, cuja ajuda informática foi preciosa.

Aos meus colegas, com quem troquei ideias e aprendi constantemente a aperfeiçoar o meu trabalho.

E, finalmente, à minha mãe, cujo trabalho não será visível aqui mas cuja existência e constante presença e apoio são a base que permite tudo o resto.

GLOSSÁRIO

BEC: bloqueador da entrada do cálcio

bpm: batimentos por minuto

CF: capacidade funcional

CV: cardiovascular

CVP: contracções ventriculares prematuras

DC: doença coronária

DCI: doença cardíaca isquémica

DM: diabetes mellitus

DP: desvio padrão

DPrep: duplo produto de repouso

DPesf: duplo produto de esforço

DPOC:doença pulmonar obstrutiva crónica

EAM: enfarte agudo do miocárdio

ECG: electrocardiograma

FC: frequência cardíaca

FCrep: frequência cardíaca de repouso

FCesf: frequência cardíaca de esforço

FCmáx: frequência cardíaca máxima

FCmin: frequência cardíaca mínima

HTA: hipertensão arterial

HR: razão de risco

IC: intervalo de confiança

ICT: incompetência cronotrópica

IMC: índice de massa corporal

M: média

METS:

MI: membros inferiores

PE: prova de esforço

RC: reserva cronotrópica

TA: tensão arterial

TP: tempo de prova

TR: tempo de recuperação

SNA: sistema nervoso autónomo

SNC: sistema nervoso central

VE: ventrículo esquerdo

BIBLIOGRAFIA

Arena, R., J. Myers, M. A. Williams, M. Gulati, P. Kligfield, G. J. Balady, E. Collins, G. Fletcher, R. h. American Heart Association Committee on Exercise, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology & A. H. A. C. o. C. Nursing (2007) Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation,* 116**,** 329-43.

Azarbal, B., S. W. Hayes, H. C. Lewin, R. Hachamovitch, I. Cohen & D. S. Berman (2004) The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol,* 44**,** 423-30.

Barron, H. V. & M. D. Lesh (1996) Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol,* 27**,** 1053-60.

Blair, S. N., H. W. Kohl, R. S. Paffenbarger, D. G. Clark, K. H. Cooper & L. W. Gibbons (1989) Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA,* 262**,** 2395-401.

Brush, J. E., R. O. Cannon, W. H. Schenke, R. O. Bonow, M. B. Leon, B. J. Maron & S. E. Epstein (1988) Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med,* 319**,** 1302-7.

Chaitman, B. R. (2003) Abnormal heart rate responses to exercise predict increased long-term mortality regardless of coronary disease extent: the question is why? *J Am Coll Cardiol,* 42**,** 839-41.

Chaitman, B. R. (2008) Braunwald Heart Disease - A textbook of cardiovascular medicine. Saunders.

Cole, C. R., E. H. Blackstone, F. J. Pashkow, C. E. Snader & M. S. Lauer (1999) Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med,* 341**,** 1351-7.

Cole, C. R., J. M. Foody, E. H. Blackstone & M. S. Lauer (2000) Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med,* 132**,** 552-5.

Diaz, A., M. G. Bourassa, M. C. Guertin & J. C. Tardif (2005) Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J,* 26**,** 967-74.

Ekelund, L. G., W. L. Haskell, J. L. Johnson, F. S. Whaley, M. H. Criqui & D. S. Sheps (1988) Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med,* 319**,** 1379-84.

Elhendy, A., D. W. Mahoney, B. K. Khandheria, K. Burger & P. A. Pellikka (2003) Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol,* 42**,** 823-30.

Gibbons, R. J., G. J. Balady, J. W. Beasley, J. T. Bricker, W. F. Duvernoy, V. F. Froelicher, D. B. Mark, T. H. Marwick, B. D. McCallister, P. D. Thompson, W. L. Winters, F. G. Yanowitz, J. L. Ritchie, M. D. Cheitlin, K. A. Eagle, T. J. Gardner, A. Garson, R. P.

Lewis, R. A. O'Rourke & T. J. Ryan (1997) ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol,* 30**,** 260-311.

Gibbons, R. J., G. J. Balady, J. T. Bricker, B. R. Chaitman, G. F. Fletcher, V. F. Froelicher, D. B. Mark, B. D. McCallister, A. N. Mooss, M. G. O'Reilly, W. L. Winters, E. M. Antman, J. S. Alpert, D. P. Faxon, V. Fuster, G. Gregoratos, L. F. Hiratzka, A. K. Jacobs, R. O. Russell, S. C. Smith & A. C. o. C. A. H. A. T. F. o. P. G. C. t. U. t. E. T. Guidelines (2002) ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol,* 40**,** 1531-40.

Goraya, T. Y., S. J. Jacobsen, P. A. Pellikka, T. D. Miller, A. Khan, S. A. Weston, B. J. Gersh & V. L. Roger (2000) Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med,* 132**,** 862-70.

Imai, K., H. Sato, M. Hori, H. Kusuoka, H. Ozaki, H. Yokoyama, H. Takeda, M. Inoue & T. Kamada (1994) Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol,* 24**,** 1529-35.

Kligfield, P. & M. S. Lauer (2006) Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation,* 114**,** 2070-82.

Lauer, M. S., G. S. Francis, P. M. Okin, F. J. Pashkow, C. E. Snader & T. H. Marwick (1999) Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA,* 281**,** 524-9.

Lauer, M. S., P. M. Okin, M. G. Larson, J. C. Evans & D. Levy (1996) Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation,* 93**,** 1520-6.

Libby, P. & P. Theroux (2005) Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation,* 111**,** 3481-8.

Mark, D. B., M. A. Hlatky, F. E. Harrell, K. L. Lee, R. M. Califf & D. B. Pryor (1987) Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med,* 106**,** 793-800.

Miller, T. D. (2008) Exercise treadmill test: estimating cardiovascular prognosis. *Cleve Clin J Med,* 75**,** 424-30.

Mora, S., R. F. Redberg, Y. Cui, M. K. Whiteman, J. A. Flaws, A. R. Sharrett & R. S. Blumenthal (2003) Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA,* 290**,** 1600-7.

Morrow, K., C. K. Morris, V. F. Froelicher, A. Hideg, D. Hunter, E. Johnson, T. Kawaguchi, K. Lehmann, P. M. Ribisl, R. Thomas, K. Ueshima, E. Froelicher & J. Wallis (1993) Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med,* 118**,** 689-95.

Myers, J., S. Y. Tan, J. Abella, V. Aleti & V. F. Froelicher (2007) Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil,* 14**,** 215-21.

Nishime, E. O., C. R. Cole, E. H. Blackstone, F. J. Pashkow & M. S. Lauer (2000) Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA,* 284**,** 1392-8.

Palatini, P. (2008) Exercise testing in asymptomatic subjects: from diagnostic test to prognostic tool? *Eur Heart J,* 29**,** 1803-6.

Roger, V. L., S. J. Jacobsen, P. A. Pellikka, T. D. Miller, K. R. Bailey & B. J. Gersh (1998) Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation,* 98**,** 2836-41.

Sax, F. L., R. O. Cannon, C. Hanson & S. E. Epstein (1987) Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. Evidence of a generalized disorder of vascular function? *N Engl J Med,* 317**,** 1366-70.

Schwartz, P. J., M. T. La Rovere & E. Vanoli (1992) Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation,* 85**,** I77-91.

Topol, E. J. & S. E. Nissen (1995) Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation,* 92**,** 2333-42.

Tsuji, H., F. J. Venditti, E. S. Manders, J. C. Evans, M. G. Larson, C. L. Feldman & D. Levy (1994) Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation,* 90**,** 878-83.

Wei, M., J. B. Kampert, C. E. Barlow, M. Z. Nichaman, L. W. Gibbons, R. S. Paffenbarger & S. N. Blair (1999) Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA,* 282**,** 1547-53.

Wilkoff, B. L. & R. E. Miller (1992) Exercise testing for chronotropic assessment. *Cardiol Clin,* 10**,** 705-17.