

## DETECÇÃO DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA ESFORÇO INDUZIDA: UM NOVO CENÁRIO PARA O TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR?

**Eva C. Munhoz**  
**Jorge P. Ribeiro**

Divisão de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Visconde do Rio Branco, 1335; cobertura Centro CEP: 80420-210 Curitiba - Paraná - Brasil

### Introdução

O teste de esforço convencional persiste com baixa acurácia para o diagnóstico da doença arterial coronária, em particular para os pacientes de baixo risco. A medida das trocas gasosas tem sido proposta para melhorar a precisão diagnóstica, em especial com relação à resposta do pulso de oxigênio ao exercício de cargas progressivas<sup>1-10</sup>.

O teste de esforço cardiopulmonar (TEC, ergoespirometria ou teste cardiopulmonar do exercício) compreende a aquisição simultânea dos dados do teste de esforço convencional e das trocas ventilatórias e traduz a integração entre os sistemas cardíaco, pulmonar e músculos em exercício. O pulso de oxigênio, obtido pela divisão do consumo de oxigênio, pela frequência cardíaca, variáveis obtidas por meio da medida direta das trocas ventilatórias e da ergometria, devem aumentar, em curva quase hiperbólica, durante o exercício de cargas progressivas, refletindo o incremento no volume sistólico e extração de oxigênio. Uma resposta do pulso de oxigênio com achatamento é consequência do decréscimo do volume sistólico reduzido e/ou falência em aumentar a extração de oxigênio. O desenvolvimento da isquemia miocárdica durante o exercício pode comprometer o aumento no volume sistólico, e pode resultar então na queda da resposta do pulso de oxigênio durante o exercício<sup>11-13</sup>.

Os eventos iniciais e seqüenciais da cascata da isquemia miocárdica compreendem os substratos vasoativos seguida pela redistribuição dos fluxos, mudanças metabólicas, alterações da função diastólica, função sistólica deprimida, do eletrocardiograma e angina como último evento<sup>14</sup>. O eletrocardiograma de esforço tem o potencial de diagnóstico da isquemia no penúltimo degrau desta cascata, enquanto o pulso de oxigênio, traduzindo o volume sistólico, permitiria avaliar a isquemia miocárdica em degrau mais precoce na cascata da isquemia, traduzindo alterações do volume sistólico pelas alterações da contratilidade segmentar decorrentes da isquemia induzida pelo esforço<sup>1-3</sup>.

A resposta do pulso de oxigênio ao exercício em pacientes com doença arterial coronária suspeitada ou documentada foi avaliada em poucos estudos<sup>7-11</sup> e seus resultados são controversos. Pakulin e Cols<sup>6</sup> compararam pacientes que realizaram TEC, com e sem doença arterial coronária. Apesar de carga de trabalho, frequência cardíaca, duplo produto no pico do exercício, limiar anaeróbio e  $VO_2$  pico menores, o pulso de oxigênio de pico foi similar nos dois grupos. Klainman e Cols<sup>1</sup> estudaram 58 indivíduos, sendo controle isquemia silenciosa (alterações do segmento ST sem angina) e isquemia sintomática (alterações do segmento ST e angina durante o exercício), empregando ventriculografia radioisotópica e TEC, em dois testes de esforço, em separado, para avaliar correlação das diferenças funcionais, e encontraram diferenças significativas no pulso de oxigênio apenas entre o controle e sintomática ( $15,7 \pm 3,4 \times 11,4 \pm 2$  ml/batimento;  $p < 0,001$ ) e na variação da fração de ejeção de repouso e pico do esforço, entre o grupo controle e isquemia silenciosa ( $5,4 \pm 4,8 \times 1,2 \pm 6,7$ ;  $p < 0,01$ ) e mais significativo quando comparados com isquemia sintomática ( $-5,87 \pm 6,3$ ;  $p < 0,0001$ ). O mesmo grupo de investigadores<sup>2</sup>,

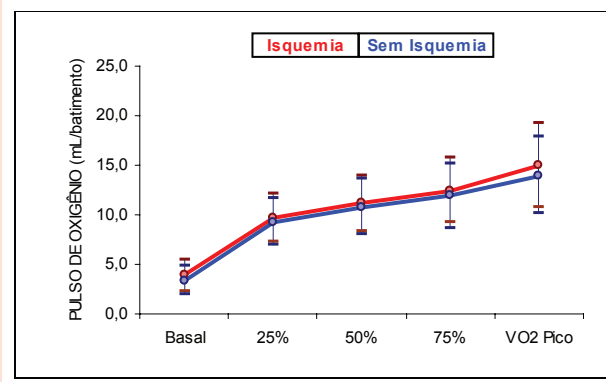
empregando ventriculografia radioisotópica, estudou 46 indivíduos, 39 homens, propondo um sistema de interpretação do pulso de oxigênio por intermédio do aspecto da curva, com um sistema de escore de pulso de oxigênio que classificava o pulso de oxigênio em tipos, A (normal - 10 pontos), B (normal mas com valores baixos - 8 pontos), C (valores baixos e curva achatada - 5 pontos) e D (curva achatada e descendente - 3 pontos). Os autores dividiram os indivíduos em grupos controle ( $n=10$ ):  $FE \geq 55\%$  e  $\Delta FE \geq 5\%$ ; encontrando  $59,6 \pm 6,9$  e  $6,4 \pm 3,1$ ; com escore de pulso de 10; isquemia leve ( $n=10$ )  $FE > 55\%$   $\Delta FE < 5\%$ , achando  $58,5 \pm 4,8$  e  $3,1 \pm 2,2$ , com escore de pulso de 8; disfunção ventricular ( $n=9$ )  $FE$  repouso  $\leq 35\%$ , descobrindo  $26,8 \pm 7,6$  e  $\Delta FE$  de  $0,66 \pm 2,4$ , com escore de pulso de 5 e o grupo com isquemia significativa ( $n=17$ )  $FE > 55\%$  e  $\Delta FE < 0$ , encontrando  $55,7 \pm 8,5$  e  $-5,3 \pm 4,0$  com escore de pulso de 3. O escore de pulso de oxigênio dos pacientes com isquemia significativa foi menor do que o dos pacientes com disfunção ventricular esquerda ( $4,1 \pm 0,9 \times 5,5 \pm 1,4$ ;  $p < 0,05$ ) e demonstraram alta correlação negativa entre o escore de pulso e a resposta da função ventricular ao exercício ( $r = -0,89$ ;  $p < 0,001$ ), concluindo que o escore de pulso é um parâmetro não invasivo, baseado na fisiologia, para distinguir doença isquêmica cardíaca com função ventricular normal e reduzida. Destacamos, entretanto, que o grupo de investigadores, realizou estudos com esforço em dias diferentes, para ventriculografia e para o TEC, e ainda que as imagens foram adquiridas na recuperação<sup>1,2</sup>. Estudos prévios<sup>8-10</sup> mostraram alterações do volume sistólico na fase precoce da recuperação pós-exercício. Winter e Cols<sup>7</sup> demonstraram pulso de oxigênio de pico menor em pacientes com doença arterial coronária, em particular quando ocorreu angina antes do limiar anaeróbio e em pacientes com anormalidades na função ventricular esquerda no ecocardiograma de repouso. Mais recentemente, Belardinelli e Cols<sup>3</sup> publicaram a maior série, com 202 pacientes portadores de doença arterial coronária documentada pela coronariografia, utilizando, como padrão-ouro, a cintilografia do miocárdio e encontraram a duração do achatamento do pulso de oxigênio (calculado do achatamento ao pico do exercício) e a variação do consumo de oxigênio com a carga de trabalho como preditores independentes de isquemia. Os dois parâmetros juntos aumentaram a sensibilidade de 46 para 87% e a especificidade de 66 para 74%, mas, quando analisada de maneira isolada a duração do achatamento do pulso de oxigênio, os autores encontraram sensibilidade de 51% e especificidade de 60%. Portanto, a acurácia diagnóstica deste método, protocolo-dependente, não foi melhor que a avaliação do infradensível do segmento ST induzido pelo exercício. Meyer et al<sup>4</sup> demonstraram que pacientes com angina, durante o exercício, apresentaram menor consumo de oxigênio no limiar anaeróbio ( $10,4 \pm 2,0 \times 11,5 \pm 2,8$  mL/kg/min), que o limiar isquêmico melhorava com nitrato, mas o limiar anaeróbio não melhorava e concluíram que os menores valores de consumo de oxigênio do limiar anaeróbio não poderiam ser atribuídos de modo direto à isquemia. Zafrir e Cols<sup>5</sup> estudaram extensão da isquemia na perfusão miocárdica com Tálío e TEC, em 75 indivíduos, sendo 25 no grupo de controle e 50 com angina estável; lesão  $\geq 50\%$  na coronariografia; FE

≥50% e sem infarto do miocárdio, dividindo os pacientes em grupo com extensão de isquemia <20% (10±5%; n=25) e grupo com isquemia ≥20% (35±10%; n=25), uma vez que aqueles com isquemia >40% apresentavam-se igual aos com isquemia entre 20 e 40%. Encontraram diferenças significativas entre o controle e isquemia <20% em relação carga máxima e frequência cardíaca máxima atingida (% da prevista) e quando comparado extensão de isquemia <20% com extensão de isquemia >20%, todos os dados apresentaram diferenças significativas, exceto o pulso de oxigênio (13,1±3,0x 12,7±3,0 ml/batimento). Os autores encontraram maior captação pulmonar e dilatação do ventrículo esquerdo e correspondência entre a extensão da isquemia e o consumo de oxigênio do limiar anaeróbio, expresso como porcentagem do máximo previsto. O limiar anaeróbio apresentou relação inversa com a presença de captação pulmonar ou dilatação ventricular (r=-0,33 ; p=0,03). A extensão da isquemia apresentou correlação inversa com a do limiar anaeróbio (r=-0,50 ; p=0,003) e  $\Delta VO_2/\Delta$ carga, demonstrando que, entre todos os parâmetros do TEC, o limiar anaeróbio e  $\Delta VO_2/\Delta$ carga foram, de maneira significativa, menores nos pacientes com maior isquemia, destacando que o limiar anaeróbio foi o mais sensível e significativo indicador de extensão da isquemia.

Estudo foi realizado por nós para testar a hipótese de que o achatamento do pulso de oxigênio, durante teste de esforço cardiopulmonar, pode detectar isquemia miocárdica extensa, mas não leve, em 88 pacientes consecutivos de ambos os sexos, com capacidade funcional preservada, usando como padrão-ouro a cintilografia de perfusão miocárdica. Para tanto, foram submetidos a um TEC em protocolo de rampa em esteira, com injeção de 99 m Tecnécio sestamibi no máximo esforço, seguido pela aquisição de imagens de cintilografia de perfusão miocárdica e estratificados segundo a presença de defeito reversível na perfusão em grupo com isquemia e sem isquemia. Analisamos a curva de pulso de oxigênio nos cortes basal, limiar anaeróbio e  $VO_2$  pico; e também nos cortes mínimo; 25% do  $VO_2$  pico; 50% do  $VO_2$  pico; 75% do  $VO_2$  pico e  $VO_2$  pico, análise objetiva da proposta do escore de pulso de oxigênio. Não observamos diferenças entre os pacientes com defeito de perfusão reversível e sem defeito de perfusão reversível (Figura 1), sugerindo que o pulso de oxigênio não detecta isquemia miocárdica naqueles com capacidade funcional preservada. Os pacientes com isquemia miocárdica esforço-induzida foram estratificados, adicionalmente, de acordo com a soma da diferença dos escores (SDS) em isquemia miocárdica extensa (acentuada) ou leve (não acentuada). Como pode ser observada na Figura 2, a resposta do pulso de oxigênio em ambos os grupos foi similar até 75% do  $VO_2$  pico, mas, no pico do exercício, os pacientes com isquemia miocárdica extensa apresentaram um valor de pulso de oxigênio menor (16,4±4,6 x 12,8±3,8 ml/batimento ; p<0,05). Os grupos apresentaram respostas similares do pulso de oxigênio em relação ao limiar anaeróbio e  $VO_2$  pico.

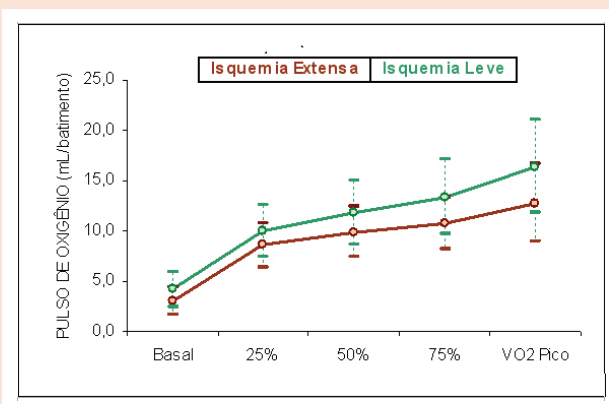
Demonstramos que, no geral, a resposta do pulso de oxigênio com achatamento durante o exercício não foi capaz de identificar pacientes com isquemia miocárdica esforço-induzida confirmada pela cintilografia de perfusão miocárdica. Entretanto, aqueles com isquemia miocárdica esforço-induzida extensa apresentaram achatamento do pulso de oxigênio durante o exercício, indicando que o pulso de oxigênio estratifica a isquemia miocárdica.

Nossos achados estão de acordo com o conceito fisiológico de que a resposta do pulso de oxigênio ao exercício de carga progressiva está associada, pelo menos em parte, com a resposta do volume sistólico<sup>15</sup>. De fato, não esperaríamos que uma isquemia miocárdica que comprometa pequena área de miocárdio resultasse em alterações significativas no volume sistólico. Além disto, uma vez que o pulso de oxigênio reflete também a extração periférica de oxigênio, que pode compensar a resposta do volume sistólico reduzido, o achado de que o achatamento da curva de pulso de oxigênio não poderia detectar isquemia miocárdica leve



**Figura 1 - Resposta do pulso de oxigênio ao exercício de cargas progressivas**

NOTA: Média ± DP expressa como porcentagem do  $VO_2$  pico, de acordo com a presença (vermelho) ou ausência (azul) de isquemia miocárdica esforço-induzida na cintilografia de perfusão. Medidas repetidas ANOVA: efeito tempo <0,05; efeito grupo >0,05; interação > 0,05.



**Figura 2 - Resposta do pulso de oxigênio ao exercício de cargas progressivas de acordo com a extensão de isquemia**

NOTA: Média ± DP expressa como porcentagem do  $VO_2$  pico, de acordo com a presença de isquemia miocárdica esforço-induzida na cintilografia de perfusão, extensa (vermelho) ou leve (verde). Medidas repetidas ANOVA: efeito tempo <0,05; efeito grupo >0,05; interação >0,05; comparações múltiplas p<0,05 para o pico do exercício.

não surpreende.

Sumarizando, estudos com pulso de oxigênio demonstraram que a resposta do pulso de oxigênio detecta isquemia miocárdica sintomática<sup>1</sup>; padrões de resposta do pulso de oxigênio associam-se com disfunção ventricular esforço induzida<sup>2</sup>; que a duração do achatamento do pulso de oxigênio é preditor de isquemia<sup>3</sup>, e em nosso estudo o pulso de oxigênio não detectou mas estratificou a isquemia miocárdica, achado de grande relevância e impacto na avaliação prognóstica de pacientes com diagnóstico de doença arterial coronária, o que está de acordo com o estudo que sugere que, quanto maior a extensão da isquemia, maior é a acurácia<sup>5</sup>. Concluindo, os dados disponíveis sugerem que pacientes referidos para TEC com suspeita de doença coronária, que apresentam resposta ao exercício com achatamento no pulso de oxigênio, deveriam ser submetidos a uma investigação adicional, para

excluir doença coronária avançada e, ao contrário, pacientes com curva de pulso de oxigênio normal e capacidade funcional preservada, talvez não necessitem de investigação adicional.

**Palavras-chave:** doença arterial coronária; pulso de oxigênio; cintilografia miocárdica.

---

## Referências

1. Klainman E, Kusniec J, Stern J, Fink G, Farbstein H. Contribution of cardiopulmonary indices in the assessment of patients with silent and symptomatic ischemia during exercise testing. *Int J Cardiol* 1996; 53:257-263.
2. Klainman E, Fink G, Lebzelter J, Krelbaum T, Kramer MR. The relationship between left ventricular function assessed by multigated radionuclide test and cardiopulmonary exercise test in patients with ischemic heart disease. *Chest* 2002; 121: 841- 845.
3. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusano. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J* 2003; 24:1304-1313.
4. Meyer K, Samek L, Pinchas A, Baier M et al. Relationship between ventilatory threshold and onset of ischaemia in ECG during stress testing. *Eur H J* 1995; 16:623-630.
5. Zafir N, Fink G, Klainman E, Sulkes J, Spitzer S. Relation between aerobic capacity and extent of myocardial ischemia in patients with normal cardiac function. *Am Heart J* 1999; 138:1088-1992.
6. Pakulin AI; Suvorov IA; Semin SN; Sedov VP, Sidorenko BA. Selection of the optimal criteria of evaluation of the results of spiroergometry in patients with ischemic heart disease. *Kardiologia (URSS)* 1991;31:26-29.
7. Winter UJ, Gitt AK, Blaum M, et al. Kardiopulmonale leistungsfähigkeit bei patienten mit koronarer herzkrankheit. *Z Kardiol* 1994; 83 (suppl 3): 73-82.
8. Koike A, Itoh H, Doi M et al. Beat-to-beat evaluation of cardiac function during recovery from upright bicycle exercise in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1990;120:316-323.
9. Pavia L; Myers J and Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest* 1999; 116:808-813.
10. Plotnick GD; Becker LC; Fisher ML. Changes in left ventricular function during recovery from upright bicycle exercise in normal persons and patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986; 58:247-51.
11. Neder JA e Nery LE. *Fisiologia do Exercício. Teoria e Prática.* São Paulo. Artes Médicas, 2003:241.
12. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp JB, Casaburi R. *Principles of Exercise Testing and Interpretation.* Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998.
13. Karlman Wasserman - *Exercise Gas Exchange in Heart Disease - Futura Publishing Company, In - New York, USA, 1996.*
14. Jengo JA, Oren V, Conant R et al. Effects of maximal exercise stress on left ventricular function in patients with coronary artery disease using first pass radionuclide angiocardiology. *Circulation* 1979;59:60-65.
15. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Res Dis* 1975;112:219-249.