

Preditores da Resposta Anormal da Frequência Cardíaca em Pacientes Submetidos a Estresse Farmacológico com Dipiridamol

Abnormal Heart Rate Response Predictors in Patients Subjected to Pharmacological Stress with Dipyridamole

Artigo
Original

3

Ronaldo de Souza Leão Lima¹, Andrea De Lorenzo^{1,2}, Luis Machado¹, Aline Alves Vargas¹, Lea Mirian Barbosa da Fonseca¹

Resumo

Fundamentos: Pacientes com resposta da frequência cardíaca (FC) diminuída apresentam mortalidade cardíaca aumentada embora o mecanismo para isso seja desconhecido.

Objetivo: Identificar os preditores de resposta anormal da FC ao dipiridamol (DIP) em pacientes submetidos à cintilografia miocárdica tomográfica de perfusão (SPECT).

Métodos: Avaliados 335 pacientes submetidos ao *gated* SPECT. DIP (0,56mg/kg) foi infundido em 4min e o Tc-99m-tetrofosmina foi injetado 3min após o término da infusão. O SPECT foi interpretado de forma semiquantitativa. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e os volumes foram calculados de forma automática. A população foi estratificada em tercís de acordo com a razão da FC e as características de cada tercil comparado. Análise de regressão logística aplicada para identificar os preditores de resposta da FC anormal, usando o tercil mais baixo como variável independente.

Resultados: Pacientes com resposta da FC anormal são predominantemente do sexo masculino, com história de insuficiência renal crônica e usuários de digoxina. A FC basal apresentou-se mais alta. Os defeitos de perfusão pós-estresse e em repouso foram maiores, porém a reversibilidade não, além da FEVE menor. Análise de regressão logística demonstrou que os principais preditores independentes da resposta anormal da FC foram: FC basal, insuficiência renal crônica e FEVE baixa.

Conclusões: A presença de disfunção ventricular esquerda é um preditor independente da resposta anormal da FC ao DIP.

Palavras-chave: SPECT, Frequência cardíaca, Dipiridamol

Abstract

Background: Patients with a reduced heart rate (HR) response have higher cardiac mortality but the mechanism is unknown.

Objective: To identify predictors of abnormal HR response to dipyridamole (DIP) in patients undergoing myocardial perfusion SPECT (MPS).

Methods: We studied 335 patients who underwent dual-isotope gated MPS. DIP (0.56mg/kg) was infused over 4min, and Tc-99m-tetrofosmin was injected 3min after the end of the infusion. The MPS was interpreted semi-quantitatively. The left ventricular ejection fraction (LVEF) and volumes were calculated automatically. The population was stratified into tertiles according to HR ratios, and the characteristics in each tertile were compared. Logistic regression analysis was used to identify abnormal HR response predictors, using the lowest tertile as the independent variable.

Results: Patients with abnormal HR response were predominantly male, with a history of chronic renal failure and taking digoxin. The baseline HR was higher, and the stress and rest perfusion defects were greater but reversibility was not; in addition, LVEF was lower. Logistic regression analysis demonstrated that the independent abnormal HR response predictors were baseline HR, chronic renal failure and low LVEF.

Conclusions: The presence of LV dysfunction is an independent predictor of abnormal HR response to DIP.

Keywords: Myocardial perfusion SPECT, Heart rate, Dipyridamole

¹ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Instituto Nacional de Cardiologia/MS - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: ronlima@hotmail.com

Ronaldo de Souza Leão Lima | Rua Rui Vaz Pinto, 220 ap. 301 - Ilha do Governador - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 21931-390

Introdução

O dipiridamol (DIP) é amplamente empregado para a realização de estresse farmacológico para cintilografia miocárdica tomográfica de perfusão (SPECT)¹⁻⁶ e, durante décadas, tem sido especialmente útil na avaliação de pacientes incapazes de se exercitar. Com sua ação vasodilatadora, o DIP geralmente causa discreta redução da pressão arterial sistêmica (PA) e aumento da frequência cardíaca (FC)^{7,8}, o que pode ser considerada a resposta hemodinâmica normal a essa droga.

Uma resposta atenuada ao exercício, denominada incompetência cronotrópica, é um preditor de mortalidade aumentada^{9,10}. Da mesma forma, uma resposta da FC atenuada ao estresse com vasodilatadores foi recentemente relacionada à morte de origem cardíaca⁹⁻¹¹. Tanto a isquemia miocárdica quanto a disfunção do ventrículo esquerdo têm sido implicados como geradores de incompetência cronotrópica durante o exercício^{11,12}; podem, de modo semelhante, estar relacionados à resposta da FC anormal ao DIP, embora o mecanismo desse fenômeno não seja completamente entendido. O objetivo deste estudo é investigar os preditores da resposta da FC anormal ao DIP em pacientes submetidos ao SPECT.

Metodologia

Foram estudados 335 pacientes (>18 anos) consecutivamente submetidos ao SPECT segundo protocolo de duplo isótopo (repouso com ²⁰¹Tl/estresse com ^{99m}Tc-tetrofosmina), num único centro terciário (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho), entre abril e dezembro de 2006. Informações clínicas foram obtidas em entrevista realizada na época do exame. Hipertensão foi definida como história de uso de medicações anti-hipertensivas ou PA \geq 140/90mmHg; diabetes mellitus foi definida como história e/ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais; infarto do miocárdio prévio e insuficiência renal crônica foram definidos pela história ou por dados de prontuário. Os critérios de exclusão foram: presença de taquiarritmias, bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro grau, ritmo de marca-passo, insuficiência cardíaca congestiva sintomática (NYHA classes III/IV), cardiomiopatias (etiologia diferente de isquêmica) ou doença valvular significativa.

Protocolo do dipiridamol

Os pacientes foram instruídos a não fumar e a não consumir cafeína ou produtos que contivessem

xantinas por 24 horas antes do exame. A suspensão do uso de medicação cardiovascular ficou a critério do médico assistente. O DIP (0,56mg/kg, num máximo de 60mg) foi infundido em 4min. As derivações eletrocardiográficas MC5, D2M e V1 foram monitorizadas continuamente e FC e PA foram medidas em repouso e a cada 2min após o início da infusão do DIP, num total de 10min. Injetou-se ^{99m}Tc-tetrofosmina entre 6-8 minutos após o início da infusão. A ocorrência de sintomas foi questionada durante e após o DIP. Aminofilina (120-240mg) foi administrada intravenosamente 2min após a injeção do radiofármaco.

Definiu-se a FC máxima como a maior FC durante o período de 10min de observação. A razão de FC foi calculada seguindo a fórmula: FC máxima/FC basal. A depressão de ST durante o estresse com dipiridamol foi considerada significativa quando \geq 1mm, 80ms após o ponto J, e com forma horizontal ou descendente.

Protocolo do SPECT

Para a realização das imagens em repouso, injetou-se ²⁰¹Tl (2,5-3,0mCi) intravenosamente, iniciando-se a aquisição das imagens 10min após. Logo a seguir à obtenção do SPECT em repouso, procedeu-se ao estresse com dipiridamol, injetando-se ^{99m}Tc-tetrofosmina (20-25mCi). O *gated* SPECT pós-estresse foi iniciado 40-50 minutos após. Utilizou-se uma gama câmara *Millenium MG (General Electric Healthcare)* com dois detectores para a aquisição das imagens. Não se utilizou correção de atenuação ou de espalhamento.

Para a interpretação das imagens, utilizou-se avaliação semiquantitativa, exemplificada na Figura 1. A tomografia foi dividida em 17 segmentos, sendo 4 segmentos no curto eixo apical, 6 segmentos do curto eixo médio e 6 segmentos do curto eixo basal. Analisou-se o ápice do ventrículo usando-se o longo eixo horizontal na porção média. Cada um dos segmentos foi avaliado por dois especialistas, usando uma escala de cinco pontos (0=normal; 1=duvidoso; 2=defeito moderado; 3=defeito intenso; 4=ausência de captação do radiotraçador nesse segmento). Calculou-se um escore somado de estresse (SSS) e de repouso (SRS), somando-se os escores obtidos nos 17 segmentos das imagens de estresse e de repouso, respectivamente. Um escore somado das diferenças (SDS) foi obtido a partir da diferença entre o SSS e o SRS.

Os volumes ventriculares e a FEVE foram calculados automaticamente, empregando-se um programa computacional específico (*Cedars-Sinai's Quantitative*

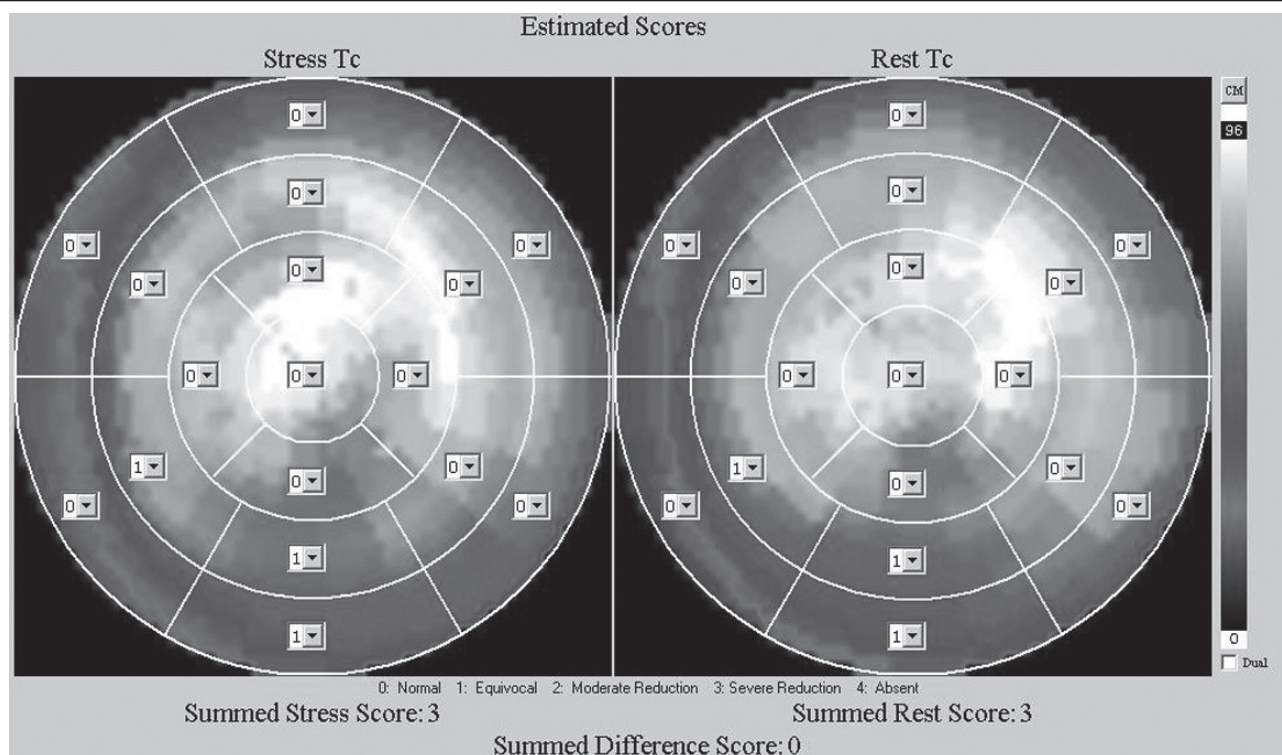


Figura 1
Exemplo de avaliação semiquantitativa da perfusão miocárdica utilizando escores

SPECT [QGS] software). Pacientes com FEVE pós-estresse <40% foram classificados como portadores de disfunção ventricular esquerda.

Análise estatística

Com o objetivo de examinar o padrão de resposta da FC ao dipiridamol na população estudada, sem utilizar valores pré-determinados de corte, os pacientes foram estratificados em tercils, de acordo com a razão da FC. Compararam-se as características dos pacientes de cada tercil utilizando-se o teste t de Student ou ANOVA, para variáveis contínuas, ou o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. Para definir a associação entre cada variável e a resposta anormal da FC, utilizou-se a análise de regressão logística, considerando o tercil com menor razão de FC como variável independente. Todas as variáveis com valor de $p < 0,20$ foram incluídas na análise multivariada. Utilizou-se o valor de $p < 0,05$ como ponto de corte para o uso da variável no modelo final.

Todos os cálculos foram realizados empregando-se o pacote estatístico *SPSS*, versão 11.0.

Resultados

Foi incluído neste estudo um total de 335 pacientes. A Tabela 1 mostra a comparação entre os pacientes dos três grupos, de acordo com a razão da FC. Grupo 1 incluiu pacientes com razão da FC <1,165; Grupo 2 incluiu pacientes com razão da FC entre 1,165 e 1,28 e o Grupo 3 pacientes com razão da FC >1,28.

A variável idade não foi significativamente diferente entre os grupos. Pacientes do Grupo 1 eram predominantemente do sexo masculino, com história de insuficiência renal crônica e menos frequentemente hipertensos. Eles também tinham menor prevalência de dor precordial, embora a história de coronariopatia prévia tivesse distribuição similar em todos os grupos. Cabe ressaltar que os pacientes com menor razão de FC usavam mais frequentemente digoxina do que os outros grupos. O uso de betabloqueadores e de antagonistas dos canais de cálcio foi semelhantes entre os grupos.

A propósito do estresse com dipiridamol, no Grupo 1 a incidência de sintomas e de depressão do segmento ST foi menor que nos outros grupos. A FC basal foi

Tabela 1
Variáveis clínicas e cintilográficas dos diferentes grupos de acordo com a razão da frequência cardíaca

Variável	Tercis e Valor da razão da FC			
	G1 (<1,165) (n=113)	G2 (1,165-1,28) (n=111)	G3 (>1,28) (n=111)	
Idade (anos)	64,2±11,1	65,7±10,7	63,2±11,6	NS
Sexo masculino (n %)	60 (53,1)	60 (54,1)	34 (30,6)	p<0,001
Diabetes (n %)	39 (34,5)	34 (30,6)	29 (26,1)	NS
Hipertensão arterial (n %)	79 (69,9)	93 (83,8)	96 (86,5)	p<0,001
Hipercolesterolemia (n %)	31 (27,4)	50 (45)	42 (37,8)	NS
Tabagismo (n %)	24 (21,6)	22 (21)	23 (19,3)	NS
Dor precordial ou equivalente (n %)	73 (64,6)	82 (73,9)	91 (82)	p<0,05
IAM prévio (n %)	29 (25,7)	19 (17,1)	18 (16,2)	NS
Cirurgia de revascularização miocárdica (n %)	11 (9,7)	9 (8,1)	5 (4,5)	NS
Angioplastia coronariana (n %)	12 (10,6)	17 (15,3)	8 (7,2)	NS
Insuficiência renal crônica (n %)	25 (22,1)	6 (2,4)	1 (0,9)	p<0,001
Uso de betabloqueador (n %)	71 (62,8)	65 (58,6)	75 (67,6)	NS
Uso de antagonista de canais de cálcio (n %)	17 (15,0)	16 (14,4)	15 (13,5)	NS
Uso de digoxina (n %)	11 (9,7)	2 (1,8)	0 (0)	p<0,001
Sintomas durante o estresse (n %)	41 (36,3)	69 (62,2)	62 (55,9)	p<0,001
Infra de ST durante o estresse (n %)	3 (2,7)	12 (10,8)	12 (10,8)	p<0,05
FC basal (batimentos/min)	74±13,6	67,2±10,6	62,6± 9,3	p<0,001
PAS basal (mmHg)	137,4±24,6	141,2±22,9	140,4±24,9	NS
PAD basal (mmHg)	81,8±12,9	83,5±12,5	82,9±10,9	NS
FC máxima (batimentos/min)	81,2±15,1	81,4±13,8	88±12,5	p<0,001
PAS máxima (mmHg)	131,1±24,8	135,4±26,1	134±26,8	NS
Escore somado estresse	9± 9,9	8,2± 8,7	5,9± 8,1	p<0,05
Escore somado em repouso	7± 9,2	5,3± 6,8	3± 5,1	p<0,001
Escore somado da diferença	2,2± 3,8	3± 4,6	2,9± 5,1	NS
Fração de ejeção do VE (%)	48,7±17,7	54,6±13,7	58,1±11,6	p<0,001

G=grupo; FC=frequência cardíaca; IAM=infarto agudo do miocárdio; NS=não significativo; PAD=pressão arterial diastólica; PAS=pressão arterial sistólica; VE=ventrículo esquerdo

mais alta e a FC máxima menor entre os pacientes do Grupo 1 quando comparadas com os outros. Nenhuma diferença foi observada em relação à PA.

Finalmente, o SSS e o SRS foram maiores e a FEVE menor no Grupo 1, enquanto o SDS não teve diferença entre os grupos. A prevalência de disfunção ventricular esquerda foi significativamente maior entre os pacientes com resposta da FC diminuída quando comparada com os pacientes com resposta normal (22,7% vs 4,3%, p<0,0001).

A análise de regressão logística revelou que os preditores independentes da resposta anormal da FC foram: FC basal mais elevada ($\chi^2=26,4$, p=0,001), insuficiência renal crônica ($\chi^2=19,7$, p<0,001) e FEVE ($\chi^2=19,1$, p<0,001). O SRS foi excluído do modelo

final devido à colinearidade com a FEVE; e se a FEVE fosse excluída da análise, o SRS emergiria como um preditor significativo ($\chi^2=18,9$, p=0,001).

Discussão

Embora o exercício físico seja a modalidade preferencial de estresse para a realização do SPECT, devido à incorporação de achados hemodinâmicos, eletrocardiográficos e outros parâmetros, a incapacidade de se exercitar tem crescido continuamente devido a fatores como envelhecimento e diabetes. O estresse farmacológico é uma alternativa para pacientes incapazes de se exercitar ou de atingir a FC adequada durante o exercício; seu valor diagnóstico e prognóstico,

comprovadamente semelhante ao do exercício, tem cada vez maior aceitação¹⁻⁶.

A resposta hemodinâmica ao DIP é considerada normal quando apresenta os efeitos da vasodilatação sistêmica, ou seja, aumento da FC e diminuição da PA^{7,8}. A resposta hemodinâmica normal ao DIP pode ser abolida em diversas situações, como nos pacientes portadores de diabetes ou insuficiência renal crônica^{8,13}. A ausência de resposta da FC ao DIP tem sido correlacionada a um aumento do risco de morte, mesmo na presença de uma perfusão miocárdica normal¹⁰. Entretanto, a fisiopatologia desse fenômeno é desconhecida. Neste estudo, procurou-se determinar fatores preditores de uma resposta anormal da FC ao DIP em pacientes submetidos ao SPECT.

Diferente do esperado, a resposta da FC anormal ao DIP não foi mais freqüente em pacientes diabéticos. Outros autores¹³ têm demonstrado que a neuropatia autonômica cardíaca está correlacionada a uma menor resposta da FC ao DIP em pacientes diabéticos com SPECT normal. No entanto, neste estudo, a função ventricular não foi avaliada.

No presente estudo, uma resposta anormal da FC associou-se à disfunção ventricular esquerda (demonstrada por um maior SRS, uma menor FEVE e uma FC basal maior), mas não pela presença de isquemia miocárdica, já que não ocorreu diferença do SDS. Os resultados aqui encontrados são concordantes com os de Kim et al¹⁰, no qual uma resposta diminuída da FC em pacientes pós-infarto do miocárdio se correlacionara com o SSS e FEVE. Nenhuma diferença foi observada em relação ao uso de betabloqueadores nos pacientes com resposta da FC normal ou diminuída, como demonstrado em estudos semelhantes^{11,14} que essa redução da resposta da FC ao DIP não está relacionada a efeito medicamentoso. O uso de digoxina foi mais freqüente nos pacientes com resposta anormal, mas não se mostrou significativo após a análise multivariada por estar relacionado ao uso nos pacientes com disfunção ventricular.

Abidov et al¹¹ demonstraram numa população mais numerosa que uma resposta diminuída da FC à adenosina era um forte preditor de morte cardíaca. Embora os autores teorizem sobre a possibilidade de esse fato poder estar relacionado à presença de insuficiência cardíaca, eles não puderam encontrar associação com outros conhecidos marcadores de disfunção ventricular esquerda, como dispnéia e o SRS. Os presentes dados dão suporte à hipótese de que a resposta diminuída da FC aos vasodilatadores poderia estar relacionada à disfunção ventricular

esquerda e provavelmente explicaria a maior mortalidade cardíaca apresentada por esse grupo de pacientes.

Como já demonstrado anteriormente em estudo deste grupo¹⁵, a insuficiência renal crônica é um preditor independente da resposta anormal da FC induzida pelo DIP. Nesse subgrupo, a razão da FC não se correlacionou com a FEVE.

Conclusões

A resposta anormal da FC ao dipiridamol está associada à disfunção ventricular esquerda, independentemente de outras variáveis clínicas ou hemodinâmicas, incluindo o uso de medicações com efeito cronotrópico negativo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Fitzgerald GA. Dipyridamole. *N Engl J Med.* 1987;316:1247-257.
2. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, et al. Dipyridamole cardiac imaging. *Am Heart J.* 1988;115:432-43.
3. Mendelson MA, Spies SM, Spies WG, et al. Usefulness of single-photon emission computed tomography of thallium-201 uptake after dipyridamole infusion for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1992;69:1150-155.
4. Hendel RC, Layden JJ, Leppo JA. Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:109-16.
5. Strattmann HG, Tamesis BR, Younis LT, et al. Prognostic value of dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography in patients with stable chest pain who are unable to exercise. *Am J Cardiol.* 1994;73:647-52.
6. Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, et al. Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. III. Clinical Trial. *Am J Cardiol.* 1978;42:751-60.
7. Johnston DL, Daley JR, Hodge DO, et al. Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2000 patients. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:331-36.
8. Lette J, Tatum JL, Fraser S, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the multicenter dipyridamole safety study. *J Nucl Cardiol.* 1995;2:3-17.

9. Bhateja R, Francis GS, Pothier CE, et al. Heart rate response during dipyridamole stress as a predictor of mortality in patients with normal myocardial perfusion and normal electrocardiograms. *Am J Cardiol.* 2005;95:1159-164.
10. Kim YH, Lee KH, Chang HJ, et al. Depressed heart rate response to vasodilator stress for myocardial SPECT predicts mortality in patients after myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2006;22:663-70.
11. Abidov A, Hachamovitch R, Hayes SW, et al. Prognostic impact of hemodynamic response to adenosine in patients older than 55 years undergoing vasodilator stress myocardial perfusion study. *Circulation.* 2003;107:2894-899.
12. Petrucci E, Mainardi A, Balian V, et al. Assessment of heart rate variability changes during dipyridamole infusion and dipyridamole-induced myocardial ischemia: a time variant spectral approach. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:924-34.
13. Lee K, Yoon JK, Lee MG, et al. Dipyridamole myocardial SPECT with low heart rate response indicates cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetes. *J Nucl Cardiol.* 2001;8:129-35.
14. Kim SB, Lee SK, Park JS, et al. Prevalence of coronary artery disease using thallium-201 single photon emission computed tomography among patients newly undergoing chronic peritoneal dialysis and its association with mortality. *Am J Nephrol.* 2004;24:448-52.
15. De Lorenzo A, Lima RSL. Influence of chronic renal failure on the heart rate response to dipyridamole of patients undergoing myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2008;15:193-200.