

Adriana José Soares

**Correlação entre a Análise da Recuperação da Frequência
Cardíaca no Primeiro Minuto após o Esforço Físico e os
Achados da Tomografia Miocárdica de Perfusão**

**Universidade Federal do Rio de Janeiro
Curso de Pós-Graduação em Medicina
Mestrado - Cardiologia
2003**

Adriana José Soares

**Correlação entre a Análise da Recuperação da Frequência
Cardíaca no Primeiro Minuto após o Esforço Físico e os
Achados da Tomografia Miocárdica de Perfusão**

Dissertação apresentada ao Corpo Docente
do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia
da Universidade Federal do Rio de Janeiro
como parte dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Mestre em Medicina.
Área de concentração: Cardiologia.

**Orientador: Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima
Dra. Andrea De Lorenzo**

Rio de Janeiro, RJ, Brasil
2003

Adriana José Soares

**Correlação entre a Análise da Recuperação da Frequência
Cardíaca no Primeiro Minuto após o Esforço Físico e os
Achados da Tomografia Miocárdica de Perfusão**

Dissertação apresentada ao Corpo Docente
do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia
da Universidade Federal do Rio de Janeiro
como parte dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Mestre em Medicina.
Área de concentração: Cardiologia.

**Orientador: Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima
Dra. Andrea De Lorenzo**

Aprovada por: Prof. _____

Prof. _____

Prof. _____

Rio de Janeiro, RJ, Brasil
2003

SOARES, Adriana José

Correlação entre a análise da recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após o esforço físico e os achados da tomografia miocárdica de perfusão. Rio de Janeiro: UFRJ/ Faculdade de Medicina, 2003.

xv, 97f: il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro/ Faculdade de Medicina / Cardiologia, 2003.

1. Recuperação da frequência cardíaca 2. Teste ergométrico
3. Tomografia miocárdica de perfusão 4. Indicadores prognósticos de doença coronariana.

I – Universidade Federal do Rio de Janeiro

II - Título

“É preciso ter em si mesmo, suficiente confiança para não desanimar... e desconfiança bastante para não fazer tolices”.

Walter Waeny

Aos meus avôs Honório (*in memoriam*) e Doloriza por plantarem o conceito de família, e pais Milton e Maria Aparecida por o perpetuarem com amor e dedicação incondicional, essenciais à minha formação;

A Guilherme, companheiro de todas as horas, que através do seu afeto e inestimável compreensão, me fez acreditar que sempre é válido recomeçar...

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima, por ter sido fundamental na minha formação em cardiologia nuclear, sendo mais que mestre, um amigo sempre presente e disposto a oferecer suas sábias orientações, particularmente, durante a realização desta tese.

A Dra. Andrea De Lorenzo, pela amizade, pelo grande incentivo científico e ajuda excepcional na orientação e na realização da análise estatística desta tese.

Ao Prof. Maurício da Rocha Pantoja, pelo estímulo constante e pela dedicação exemplar na formação de cardiologistas nucleares.

Ao Prof. Aristarco Gonçalves de Siqueira Filho, coordenador do Curso de pós-graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFRJ, pela paciência e primorosa dedicação a suas funções.

Aos professores do Curso de pós-graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFRJ, por todos os ensinamentos ministrados.

Aos colegas Eduardo Cwajg, Elizabeth Costa, Gustavo Gavina, Luís Cláudio Baldi, Márcia Sales e Vera Veríssimo, pela agradável convivência e excelente profissionalismo dedicado à especialidade e ao serviço.

A todos os funcionários dos laboratórios Cintilab e Cintilab - Barra *D'or*, em especial a Maristela, por sua valiosa ajuda na realização deste trabalho.

Aos colegas do Curso de pós-graduação, em especial a Dra. Ana Cristina Camarozano, pela amizade e incansável incentivo.

Ao Dr. Augusto Heitor Xavier de Brito pelos estimados e experientes comentários ofertados durante nossas conversas informais.

Ao meu irmão André, por seu exemplo de força, perseverança e coragem para modificar as adversidades.

A CAPES pelo apoio financeiro prestado.

E, finalmente, aos meus familiares e amigos, pelo carinho e compreensão, principalmente nos momentos em que estive ausente de seus convívios para realização desta tese.

RESUMO

As doenças cardiovasculares, em especial a doença aterosclerótica coronária, são as principais causas de morte não traumática no mundo ocidental. Numerosos indicadores prognósticos já foram propostos para identificar ou excluir o alto risco cardiovascular. A cintilografia miocárdica de perfusão tem fornecido informações prognósticas relevantes, principalmente através da quantificação da extensão da isquemia miocárdica. Os distúrbios do sistema nervoso autônomo, com desequilíbrio autonômico, também têm sido associados a um importante aumento da morbimortalidade cardiovascular. Estudos recentes que procuraram avaliar a atividade parassimpática através da mensuração da frequência cardíaca (FC) após o esforço físico demonstraram importante correlação entre a recuperação lenta da FC e maior mortalidade global.

Este estudo objetivou verificar a correlação da recuperação da FC no primeiro minuto após o exercício físico (RFC 1ºminuto) com os indicadores de risco conhecidos para eventos cardiovasculares fatais e não fatais, observados no teste ergométrico (TE) e na cintilografia miocárdica de perfusão.

Estudou-se, prospectivamente, um grupo de 2.189 pacientes (1.294 homens e 895 mulheres), com a média da idade de $56,7 \pm 10,5$ anos, encaminhados para a realização do exame de cintilografia miocárdica de perfusão com esforço físico e repouso com Tc-99m sestamibi ou tetrofosmin pela técnica tomográfica (SPECT). Foram excluídos todos os pacientes em uso de medicamentos beta-bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e anti-arrítmicos. O esforço físico foi realizado através do TE segundo o protocolo de Bruce limitado por sintoma. O valor da RFC 1ºminuto foi obtido da subtração da FC máxima obtida no esforço pela FC ao final do 1ºminuto da fase de recuperação, e foi considerado como anormal quando menor ou igual a 12 bpm. A incompetência cronotrópica durante o esforço físico foi definida como a incapacidade de atingir 85% da FC máxima prevista para idade. O ventrículo esquerdo (VE) foi dividido em 17 segmentos e a interpretação das imagens do SPECT do miocárdio foi realizada de forma visual semiquantitativa.

A maioria dos pacientes apresentou RFC 1ºminuto (87%) e SPECT do miocárdio (75%) normais. Os pacientes com RFC 1ºminuto reduzida, comparados aos pacientes com RFC 1ºminuto normal, apresentaram FC e pressão arterial, no repouso, mais elevadas, mais incompetência cronotrópica durante o exercício físico, realizaram menor duração do exercício físico e tiveram maiores escores de quantificação do defeito de perfusão miocárdico. A análise multivariada, após ajuste das variáveis clínicas, ergométricas e cintilográficas, identificou a idade ($p < 0,0001$), a FC no repouso ($p < 0,001$), a incompetência cronotrópica ($p < 0,005$), a duração do exercício físico ($p < 0,0001$) e a extensão do defeito de perfusão na fase de repouso do SPECT do miocárdio ($p = 0,01$), como preditores, com valor independente, de RFC 1ºminuto reduzida.

Desta forma, neste estudo, a RFC 1ºminuto reduzida após o esforço físico não se associou aos marcadores de isquemia miocárdica, como o escore de exercício de Duke e o escore somado da diferença (SDS). Entretanto, houve uma significativa associação com os marcadores reconhecidos de maior mortalidade cardiovascular do TE e da cintilografia miocárdica de perfusão representado pelo escore somado de repouso (SRS), um marcador de dano miocárdico.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases, especially coronary atherosclerotic disease, are the main causes of non-traumatic death in the Western world. Many prognostic indicators have been suggested to identify or exclude high cardiovascular risk. The single-photon emission computed tomography (SPECT) with ^{99m}Tc -agents labeled has provided relevant prognostic information, especially because of the quantification of myocardial ischemia. Autonomic system disturbances, with autonomic imbalance, have also been associated with an important increased in cardiovascular morbidity and mortality. Recent studies that tried to evaluate parasympathetic activity using heart rate recovery (HRR) after exercise have demonstrated an important correlation between slower HRR and higher global mortality.

This study aimed to verify the correlation between HRR in the first minute after exercise treadmill testing (ETT) and known indicators of risk for fatal and nonfatal cardiovascular events, observed in ETT and myocardial perfusion SPECT.

A cohort of 2.189 individuals (1.294 males and 895 women, mean age 56.7 ± 10.5 years) who underwent exercise and rest tomography myocardial perfusion scintigraphy with ^{99m}Tc -sestamibi or tetrofosmin, was prospectively studied. Patients taking beta-blockers, calcium-channel antagonists and anti-arrhythmic drugs were excluded. Exercise was performed during a treadmill test using a symptom-limited Bruce protocol. HRR 1st minute was obtained from the subtraction of the heart rate (HR) in the first minute of recovery after exercise from maximal HR during exercise, and was considered abnormal if less than or equal to 12 beats/min. Chronotropic incompetence during exercise was defined as inability to reach 85% of maximal HR predicted for age. Myocardial perfusion SPECT interpretation was visual and semiquantitative using a 17-segment model of left ventricle.

Most patients had normal HRR 1st minute after exercise (87%) and myocardial perfusion SPECT (75%). Patients with an abnormal HRR had higher resting HR and blood pressures, more chronotropic incompetence, shorter exercise duration and greater perfusion defects quantification scores than patients with normal HRR 1st minute. Multivariate analysis identified age ($p < 0.0001$), resting HR ($p < 0.0001$), chronotropic incompetence ($p < 0.005$), exercise duration ($p < 0.0001$), and perfusion defect extent on rest ($p = 0.01$) as independent predictors of abnormal HRR 1st minute after exercise.

Abnormal HRR 1st minute after exercise was not associated to markers of myocardial ischemia like Duke treadmill score or SDS. However, there was significant association with known exercise and myocardial perfusion markers of increased cardiovascular mortality, represented by the SRS, a marker of myocardial damage.

Abreviaturas e Siglas

AMPc = Adenosina Monofosfato cíclico

ATC = Angioplastia transluminal coronária

ATRAMI = *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*

CAPS = *Cardiac Arrhythmia Pilot Study*

CEqual = *Cedars-Emory quantitative analysis*

CRM = Cirurgia de revascularização miocárdica

DAC = Doença arterial coronariana

DP = Duplo-produto máximo

ECG = Eletrocardiograma

FC = Frequência cardíaca

FC max = Frequência cardíaca máxima atingida

FC 1º minuto = Frequência cardíaca no primeiro minuto da fase de recuperação

FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FV = Fibrilação ventricular

GE = *General Electric Medical System*

HAS = Hipertensão arterial sistêmica

IAM = Infarto agudo do miocárdio

IC = incompetência cronotrópica, calculada pela fórmula 1

ICC = insuficiência cardíaca congestiva

MET = Equivalente metabólico

NYHA = *New York Heart Association*

PA = Pressão arterial

PAD = Pressão arterial diastólica

PAS = Pressão arterial sistólica

PET = Tomografia por emissão de pósitron

RFC = Recuperação da frequência cardíaca

RFC 1ºminuto = Recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto

RNM = Ressonância nuclear magnética

SBR = sensibilidade baroreflexa

SDS = Escore somado de diferença

SRS = Escore somado de repouso

SSS = Escore somado de estresse

SNA = Sistema nervoso autônomo

SPECT = *single photon emission computed tomography*

Tc-99m = Tecnécio-99m

TC = Tomografia computadorizada

TE = Teste ergométrico

TV = Taquicardia ventricular

VE = Ventrículo esquerdo

VFC = Variabilidade da frequência cardíaca

VO2 = Consumo de oxigênio atingido

VPN = Valor preditivo negativo

VPP = Valor preditivo positivo

% FC max prevista = percentual da frequência cardíaca máxima prevista

% RC = percentual da reserva cronotrópica

ÍNDICE

	Página
1 – INTRODUÇÃO	1
2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1 – Frequência cardíaca e sistema nervoso autônomo	4
2.2 – A frequência cardíaca durante o exercício físico	11
2.3 – A recuperação da frequência cardíaca após o exercício físico	15
2.4 – Tomografia de perfusão miocárdica – SPECT	21
3 – OBJETIVOS	30
4 – PACIENTES E MÉTODOS	31
4.1 – Amostra	31
4.2 – Teste Ergométrico	32
4.3 – Tomografia de perfusão miocárdica – SPECT	35
4.4 – Análise Estatística	41
5 – RESULTADOS	42
5.1 – Amostra	42
5.2 – Teste Ergométrico	45
5.2.1 – Análise do Eletrocardiograma	45
5.2.2 – Escore de Exercício de Duke e Dados Hemodinâmicos	45
5.3 – Recuperação da FC no primeiro minuto após o esforço físico	47
5.4 – Tomografia de perfusão miocárdica - SPECT	50
5.5 – Correlação entre a RFC 1ºminuto e o exame de SPECT do miocárdio	53
5.5.1 – Correlação entre a RFC 1ºminuto e as variáveis de quantificação do defeito de perfusão no exame de SPECT do miocárdio	54
5.6 – Análise do SSS e da RFC 1ºminuto após o esforço físico nos diferentes grupos classificados segundo o escore de exercício de Duke	55

5.7 - Análise do subgrupo da população sem DAC conhecida comparada ao subgrupo com DAC conhecida	56
5.8 – Análise de regressão logística	59
5.8.1 – Modelo para RFC 1ºminuto reduzida	59
5.8.2 - Modelo para RFC 1ºminuto reduzida no subgrupo sem DAC conhecida	60
5.8.3 Modelo para RFC 1ºminuto reduzida no subgrupo com DAC conhecida	61
6 – DISCUSSÃO	63
7– LIMITAÇÕES DO ESTUDO	74
8 – CONCLUSÕES	75
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
9 – ANEXOS	93

ÍNDICE DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Características demográficas da população estudada	44
Tabela 2: Parâmetros observados no Teste Ergométrico (TE)	46
Tabela 3: Comparação dos dados demográficos entre os pacientes com a RFC 1º minuto normal e reduzida após o exercício físico	48
Tabela 4: Comparação das variáveis obtidas no Teste Ergométrico entre os pacientes com RFC 1º minuto normal e reduzida	49
Tabela 5: Dados demográficos da população estudada, comparados com o resultado do exame de SPECT do miocárdio	51
Tabela 6: Comparação das variáveis obtidas no Teste Ergométrico entre os pacientes com exame de SPECT normal e anormal	52
Tabela 7: Comparação das variáveis de quantificação do exame de SPECT do miocárdio entre os pacientes com RFC 1º minuto normal e reduzida	54
Tabela 8: Correlação do SSS e da RFC 1º minuto com a classificação do escore de exercício de Duke	55
Tabela 9: Comparação dos dados demográficos entre os subgrupos de pacientes sem DAC conhecida e com DAC conhecida	57

Tabela 10: Comparação das variáveis obtidas no TE e no SPECT do miocárdio entre os pacientes sem DAC conhecida e com DAC conhecida	58
Tabela 11: Modelo para RFC 1ºminuto reduzida após o esforço físico	60
Tabela 12: Modelo para RFC 1ºminuto reduzida após o esforço físico no subgrupo de pacientes sem DAC conhecida	60
Tabela 13: Modelo para RFC 1ºminuto reduzida após o esforço físico no subgrupo de pacientes com DAC conhecida	61

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Exemplo dos três eixos cardíacos gerados nas imagens de estresse e de repouso: eixo longo vertical, eixo longo horizontal e eixo curto	37
Figura 2: Modelo dos 17 segmentos do miocárdio e a correlação do território de distribuição das artérias coronárias com os devidos segmentos	39
Figura 3: Indicação para o exame de tomografia de perfusão miocárdica	43
Figura 4: Comparação entre a incidência de SPECT normal e anormal em pacientes com RFC 1ºminuto normal e reduzida	53
Figura 5. Exemplo de tomografia miocárdica de perfusão (SPECT) normal	62
Figura 6. Exemplo de SPECT com defeito de perfusão parcialmente reversível	62

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares, em especial a doença aterosclerótica coronária (DAC), são as principais causas de morte não traumática no mundo ocidental (Kannel 1995). Assim sendo, torna-se necessário o conhecimento dos fatores relacionados não somente ao desenvolvimento do processo aterosclerótico, mas também daqueles fatores que aumentam a morbimortalidade desta doença.

A identificação dos indivíduos que apresentam alto risco de sofrer eventos cardiovasculares tem sido uma preocupação crescente, refletindo uma maior credibilidade nas intervenções farmacológicas e mecânicas utilizadas como medidas terapêuticas contra a aterosclerose coronária.

Numerosos indicadores prognósticos já foram propostos para identificar ou excluir o alto risco cardiovascular. A validação destes indicadores, com o pleno entendimento de suas aplicações para o manuseio dos pacientes, é de vital importância para a formulação de estratégias eficientes de prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares.

Dentre os indicadores prognósticos, a cintilografia de perfusão miocárdica com radionuclídeos tem fornecido informações prognósticas relevantes, principalmente através da quantificação da extensão da isquemia miocárdica. Vários estudos demonstraram a associação da extensão e intensidade do defeito de perfusão no miocárdio com a ocorrência de eventos cardíacos não fatais e fatais (Brown 1983; Travin e cols. 1993; 1995; Machecourt e cols. 1994; Miller e cols. 1995; Hachamovitch e cols. 1996; 1998).

Também já foi descrito o valor prognóstico adicional da cintilografia de perfusão miocárdica sobre os dados clínicos e do teste ergométrico em pacientes com

suspeita de DAC ou com DAC estabelecida (Hachamovitch e cols. 1996; 1998; 2002; Amanullah e cols. 1998; Vanzetto e cols. 1999). Vale ressaltar ainda a importância do exame de perfusão do miocárdio normal, mesmo em populações com alta probabilidade de DAC. Berman e cols. (1995) evidenciaram uma baixa taxa de eventos cardíacos, nos pacientes com alta probabilidade pré-teste de DAC, quando estes apresentavam resultados de perfusão do miocárdio normal ou provavelmente normal.

Atualmente já está bem documentado que, além da extensão da isquemia miocárdica (Travin e cols. 1993; Moss e cols. 1993), a idade avançada (Tsuji e cols. 1994), o infarto extenso do miocárdio (Rouleau e cols. 1996), a baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o volume sistólico final aumentado do ventrículo esquerdo (White e cols. 1987), a capacidade funcional reduzida (Paffenbarger e cols. 1978), a incompetência cronotrópica (Lauer e cols. 1999), e a própria frequência cardíaca (FC) elevada no repouso (Kannel e cols. 1985), são preditores independentes de maior mortalidade cardíaca.

A FC é um grande determinante do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Vários estudos epidemiológicos já indicaram a FC como um independente fator de risco para doença cardiovascular na população geral (Kannel e cols 1985; Gillum e cols. 1991; Dyer e cols. 1980; Goldberg e cols. 1996). Uma FC elevada no repouso pode refletir o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, redução da atividade vagal ou ambos.

Os distúrbios do sistema nervoso autônomo (SNA), com desequilíbrio autonômico, têm sido associados a um importante aumento da morbimortalidade cardiovascular. Por isso, a quantificação do tônus parassimpático demonstrou ser um

marcador prognóstico de grande relevância, com capacidade de identificar um grupo de indivíduos com alta mortalidade.

A variabilidade da FC ou do ciclo R-R, um marcador indireto da atividade do SNA, pode ser aferida por diversos métodos e tem sido implicada como importante fator de risco cardiovascular em pacientes sobreviventes de infarto agudo do miocárdio (IAM) (Kleiger e cols. 1987; Farrell e cols. 1991; Bigger e cols. 1992 a,b) e mesmo em adultos saudáveis, como observado no estudo de Framingham (Tsuiji e cols. 1994).

Recentemente, estudos que procuraram avaliar a atividade parassimpática através da mensuração da FC após o esforço físico demonstraram importante correlação entre a recuperação lenta da FC e maior mortalidade global em pacientes com DAC e também em indivíduos saudáveis (Cole e cols. 1999; Nishime e cols. 2000; Shetler e cols. 2001; Desai e cols. 2001a; Diaz e cols. 2001; Watanabe e cols. 2001).

Estas evidências demonstram o interesse na seleção de pacientes com maior risco de sofrer eventos cardiovasculares, objetivando melhorias nas propostas terapêuticas, e conseqüente redução da morbimortalidade.

Desta forma, o presente estudo foi desenhado visando analisar a associação da recuperação da FC no primeiro minuto após o exercício físico com os indicadores de risco para eventos cardiovasculares fatais e não fatais, já reconhecidos pela literatura, observados no teste ergométrico e na cintilografia de perfusão miocárdica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Frequência Cardíaca e Sistema Nervoso Autônomo

Há muitos anos se encontra bem estabelecido que a FC é um importante marcador de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular, não somente nos pacientes com doença cardíaca estabelecida (Hjalmarson e cols. 1990), como também naqueles com fatores de risco conhecidos para doença cardiovascular (Gillman e cols. 1993).

Algumas teorias têm sido propostas e publicadas para explicar a associação da FC elevada com o aumento dos eventos cardiovasculares (Rapezzi e cols. 1999). Dentre elas, as mais aventadas são as seguintes: 1) A taquicardia poderia ser um simples marcador global de má qualidade de saúde ou condicionamento físico insatisfatório, sendo estes associados a um aumento da taxa de morte cardiovascular. 2) Em certas circunstâncias, o aumento da FC decorreria de um mecanismo compensatório proveniente de distúrbios hemodinâmicos e da ativação adrenérgica. 3) O efeito pró-aterogênico da FC elevada e sua influência na estabilidade ou vulnerabilidade da placa aterosclerótica na parede arterial ocasionariam a DAC e os eventos isquêmicos agudos. 4) A FC elevada também poderia ser resultado de um aumento da resistência à insulina, particularmente nos pacientes com a síndrome plurimetabólica. 5) A taquicardia poderia causar diretamente uma redução no limiar para ocorrência de fibrilação ventricular (FV) ou ser um marcador de baixo limiar para FV em pacientes com DAC ou doenças do miocárdio. 6) Nos pacientes com DAC, a FC elevada induziria isquemia do miocárdio através do aumento no consumo de oxigênio e redução do fluxo sanguíneo coronariano. 7) Estudos experimentais em

ratos evidenciaram a influência direta de fatores genéticos primários na FC, e um substrato genético similar também poderia estar presente nos seres humanos, sendo a FC elevada e o alto risco cardiovascular decorrentes deste substrato genético comum.

8) Finalmente, uma teoria discutida exaustivamente é que a FC elevada no repouso poderia ser um marcador do desequilíbrio autonômico entre a atividade vagal (reduzida) e simpática (aumentada).

Nos indivíduos em ritmo cardíaco sinusal, variações da FC são observadas freqüentemente e refletem uma adaptação fisiológica a vários fatores como o estresse físico ou mental, o exercício físico, a respiração e alterações metabólicas (Kleiger e col. 1993). Diariamente ocorrem modificações circadianas muito lentas, mediadas pelas influências neuro-humorais. Mulcahy e cols. (1990) demonstraram que fatores ambientais apresentam importância primária na definição do ritmo circadiano da FC. O processo fisiológico de envelhecimento também leva a uma redução gradativa dos mecanismos autonômicos de controle da FC (Odemuyiwa e cols. 1992).

O SNA é o principal responsável pela FC basal e suas alterações, atuando de forma fundamental na regulação das funções viscerais e manutenção da homeostase. Isto é obtido através dos reflexos autonômicos e da interação entre o SNA e o sistema endócrino.

O SNA é formado por vias nervosas ditas autonômicas, por funcionarem independentemente do sistema nervoso central no estado de consciência. Essas vias produzem substâncias denominadas neurotransmissores, que conduzem sinais de integração diante de alterações fisiológicas específicas. O SNA é dividido nos sistemas simpático ou adrenérgico, que atua através dos neurotransmissores norepinefrina e epinefrina, e parassimpático ou vagal, que atua através da acetilcolina.

As inervações simpática e vagal têm ação fundamental no sistema cardiovascular para regulação da frequência e do ritmo cardíaco, da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica. As vias eferentes vago-simpáticas desempenham um papel importante na patogênese de várias arritmias cardíacas. Tais vias são reguladas através de uma série de reflexos cardiovasculares, como os baroreflexos arteriais, os reflexos cardíacos e os quimiorreflexos arteriais (Smith e cols. 1991).

Os baroreceptores arteriais estão localizados no arco aórtico e no seio carotídeo. Tais receptores sensitivos aumentam a atividade em resposta à elevação da pressão arterial resultando em redução da FC e vasodilatação reflexa. Isto ocorre devido à ativação das fibras eferentes parassimpáticas para o nó sinusal com conseqüente retirada da influência simpática sobre o nó sinusal e sobre a resistência vascular periférica. A redução da atividade dos baroreceptores ocorre durante a hipotensão arterial e há um fenômeno inverso, ou seja, estimulação simpática e inibição vagal (Kirchheim 1976).

As fibras eferentes parassimpáticas inervam os nós sinusal e átrio-ventricular. A estimulação destas fibras prolonga a duração dos ciclos sinusais e o tempo de condução nodal átrio-ventricular (Carlson e cols. 1989; 1990). A estimulação parassimpática produz uma depressão acentuada na contratilidade atrial, depressão de menor intensidade na contratilidade ventricular (dependente da atuação simpática), redução do período refratário atrial e aumento no período refratário ventricular (Zipes e cols. 1975; Ellenbogen e cols. 1990).

A estimulação das fibras eferentes simpáticas pré-ganglionares encurta o ciclo sinusal, reduz o tempo de condução átrio-ventricular, aumenta a contratilidade e diminui o período refratário do miocárdio atrial e ventricular (Schwartz e cols. 1977).

Além destas ações já bem demonstradas, outras interações complexas ocorrem entre estas duas subdivisões do SNA. As terminações nervosas autonômicas simpáticas e parassimpáticas estão acopladas na maior parte do tecido cardíaco. Rosenblueth e Simeone (1934) foram os precursores do conceito de que a estimulação vagal reduzia a FC mais acentuadamente na presença de estímulos simpáticos do que sem essa estimulação, evidenciado em um modelo experimental com gatos anestesiados.

Levy (1971) deu seguimento a grandes pesquisas nesta área com um estudo elegante evidenciando a interação direta simpática-parassimpática em experimentos com cães anestesiados, demonstrando o conceito do “antagonismo acentuado”. Esta teoria relata que uma atividade vagal acentuada atenuaria os efeitos excitatórios da atividade simpática na função cardíaca, e foi posteriormente aplicada em um estudo realizado em cães conscientes utilizando um eletrodo para estimular o gânglio cervical vagal direito tanto no estado de repouso, como durante o exercício físico submáximo, evidenciando que a redução da FC mediada pelo nervo vago foi mais acentuada durante o exercício físico que no repouso (Stramba-Badile e cols. 1991).

O antagonismo acentuado é mediado por ambos os níveis da junção neuroefetora (pré-juncional e pós-juncional). No nível pré-juncional, a liberação vagal de acetilcolina inibe a liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas, enquanto a norepinefrina e o neuropeptídeo Y, ambos liberados pelas fibras nervosas simpáticas suprimem a liberação de acetilcolina pela terminação nervosa vagal. No nível pós-juncional, os neurotransmissores adrenérgicos e colinérgicos interagem na célula efetora dos próprios sistemas através de um mecanismo mediado pela adenilciclase. A produção intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) é mediada pela proteína estimulatória Gs, ativada pela

estimulação simpática e é antagonizada pela proteína inibitória Gi, ativada pelo estímulo vagal (Schwartz 1999).

O conhecimento progressivo de como estas duas subdivisões do SNA controlam a FC tem gerado novos questionamentos, ainda não elucidados completamente. A questão fundamental seria se a modulação da FC poderia ser utilizada para extrair inferências sobre a atividade do SNA. Este assunto vai além da associação entre o aumento da FC com a ativação simpática e da redução da FC com a atividade vagal.

Vários estudos têm demonstrado que o desequilíbrio do SNA, com diminuição da atividade vagal e conseqüente aumento da suscetibilidade à estimulação simpática, constitui um importante fator de risco para o aumento da mortalidade na população geral (Tsuji e cols. 1992) e nos pacientes sobreviventes de IAM (Kleiger e cols. 1987; Billman e Hoskins 1989; Farrell e cols 1992; Bigger e cols. 1992a). Estes estudos demonstraram que o desequilíbrio simpático-parassimpático, no período após infarto do miocárdio, diminui o limiar para ocorrência de FV com conseqüente aumento na incidência de morte súbita. A preservação do tônus vagal exerce um papel de defesa, provavelmente, através da alteração dos mecanismos de excitabilidade da célula cardíaca (Lown e Verrier 1976; Hull e cols. 1990; Schwartz 1999).

A maioria dos trabalhos analisou a atividade do SNA através da sensibilidade baroreflexa (SBR) e da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

A SBR apresenta grande habilidade em refletir o aumento da atividade cardíaca vagal através da avaliação da redução da FC em resposta ao aumento da pressão arterial (La Rovere e cols. 1995). A estimulação dos baroreceptores pode ser realizada através de injeções em “bolus” de drogas vasoativas, da imersão da face do indivíduo em água gelada ou por pressões subatmosféricas em torno do pescoço, com

o objetivo de estimular o seio carotídeo (Eckberg 1977; Olsen e cols. 1962). A maioria dos protocolos realiza as mensurações da pressão arterial e da FC antes, durante e ao final de cada estimulação dos baroreceptores para análise da SBR (Grassi e cols. 1999).

A VFC, calculada pelo desvio padrão do intervalo R-R pelo método do eletrocardiograma de 24 horas (Holter), pode ser avaliada de duas formas distintas: pelo cálculo dos índices baseados em operações estatísticas dos intervalos R-R (domínio de tempo) e pela análise espectral (domínio da frequência) de um conjunto de intervalos R-R (Malik e Cann 1990, Malik e cols. 1994; Huikuri 1995). A relação entre as variáveis obtidas nos domínios de tempo e da frequência cardíaca já foi bem demonstrada em alguns estudos (Bigger e cols. 1989, 1992b).

A diminuição da VFC, avaliada 30 dias após o evento agudo apresenta alta sensibilidade (88%) e especificidade (80%) em prever episódios de arritmias malignas como a taquicardia ventricular e a FV (Farrell e cols. 1991; Billman e Hoskins 1989; Hull e cols. 1990).

O estudo multicêntrico “Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction” (ATRAMI) utilizou os marcadores autonômicos de VFC e SBR para estratificação de risco precoce pós-IAM (<28 dias) e mostrou aumento significativo da mortalidade cardíaca nos pacientes com disfunção do SNA, principalmente quando associados a outros indicadores de risco como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 35% (La Rovere e cols. 1998).

Outros trabalhos também evidenciaram a correlação entre alterações da VFC com maior mortalidade, avaliada tardiamente após IAM. O estudo “Cardiac Arrhythmia Pilot Study” (CAPS) demonstrou que a diminuição da VFC aferida um

ano após o IAM, foi um forte preditor de morte, independente de outros fatores de risco (Bigger e cols. 1993).

Além destas evidências no pós-IAM, tem sido observado, através da análise da VFC, que na maioria dos pacientes cuja atividade parassimpática está reduzida, a DAC é mais grave. Hayano e cols. (1990) encontraram uma correlação direta entre a VFC reduzida e a gravidade das lesões coronarianas à angiografia e propuseram que o decréscimo da atividade vagal poderia estar mais implicado como uma causa de aterosclerose do que como o resultado desta (Hayano e cols. 1991).

A VFC também tem sido utilizada para avaliação prognóstica em pacientes com insuficiência cardíaca de diversas etiologias, mesmo na fase inicial da doença. Cunha e cols. (2003) relataram a presença de disautonomia, conseqüente a redução da atividade parassimpática, avaliada pelo Holter 24h, nos pacientes portadores da doença de Chagas com acometimento cardíaco ainda em estágio inicial, concluindo que este fenômeno deva ser precoce e precede a disfunção sistólica do VE.

A despeito do grande potencial prognóstico da função do SNA, estes métodos mais sofisticados de análise da VFC e da SBR ainda não foram incorporados a prática clínica rotineira (Lauer 2002).

Na última década, pesquisadores nessa área começaram a analisar o comportamento da FC no teste de esforço e descobriram que anormalidades importantes do SNA poderiam ser facilmente identificadas através de mensurações da FC obtidas habitualmente (Lauer e cols. 1999).

Araújo (1984) propôs um protocolo simples que avalia o comportamento da FC no início de um exercício dinâmico de curta duração, denominado teste de esforço de 4 segundos. Este teste é realizado em um cicloergômetro sem resistência, onde o indivíduo executa um exercício dinâmico súbito do 4º ao 8º segundo de uma apnéia

inspiratória máxima de 12 segundos de duração. É registrado um traçado eletrocardiográfico desde o início até 15 segundos após o término da apnéia, e após se calcula um quociente de acordo com intervalo R-R. Este protocolo foi posteriormente validado por um estudo envolvendo o bloqueio farmacológico seletivo e conjunto dos ramos simpático e parassimpático com propranolol e atropina, demonstrando que nesses 4 segundos de exercício não ocorria aumento da FC em vigência de bloqueio parassimpático com atropina, entretanto, a aceleração da FC não foi modificada pelo bloqueio simpático com propranolol, comprovando ser a resposta cronotrópica ao teste de 4 segundos um reflexo decorrente exclusivamente da função vagal (Nóbrega e cols. 1990; Araújo e cols. 1991, 1992).

A resposta cronotrópica reduzida durante o teste de 4 segundos foi observada em pacientes pós-IAM com disfunção do tônus vagal (Castro e Araújo 1991). Este teste tem sido utilizado por este grupo de pesquisadores para avaliar a função parassimpática em diferentes indivíduos, incluindo atletas (Araújo e cols. 1989).

2.2 A FC durante o Exercício Físico

Recentemente, as alterações na FC durante o exercício físico demonstraram grande importância prognóstica, particularmente após algumas evidências de que a resposta inadequada da FC durante o esforço está associada ao aumento da mortalidade e do risco de eventos cardiovasculares (morte cardíaca e IAM), sendo por isso, análoga à redução da VFC aferida através do Holter (Bigger e cols. 1992 a,b; Tsuji e cols. 1994; Lauer e cols. 1996).

A resposta da FC ao exercício físico é decorrente de uma complexa interação entre vários fatores como idade, condicionamento físico, atividade do sistema nervoso simpático, reflexos barorreceptores e retorno venoso (Hammond e Froelicher 1985).

Hinkle e cols. (1972) relataram que a bradicardia sustentada durante as atividades cotidianas e também uma baixa resposta da FC durante o exercício físico estavam associadas com o aumento do risco de morte cardíaca.

O termo incompetência cronotrópica traduz uma resposta cardíaca não fisiológica ao exercício físico. Já é bem conhecido que a maior parte da perfusão miocárdica ocorre durante a diástole, que compreende 70% do ciclo cardíaco no repouso. Com o aumento da FC, a diástole é reduzida, chegando até 20% do ciclo cardíaco ao se atingir a FC máxima prevista para a idade (Ferro e cols. 1991; Ellestad 1996).

Existem trabalhos demonstrando que os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva apresentam uma hiperatividade simpática no repouso e durante o exercício físico. No entanto, foi demonstrado através da mensuração do percentual de consumo de oxigênio no pico do esforço que há uma atenuação relativa na resposta hemodinâmica destes pacientes à estimulação simpática durante o esforço físico (Francis e cols. 1985). A hipótese aventada seria que nestes pacientes, apesar dos níveis de norepinefrina circulante estarem extremamente elevados, haveria uma redução no armazenamento deste neurotransmissor e na densidade dos receptores beta-adrenérgicos, desregulação dos barorreceptores, com conseqüente diminuição da resposta ao sistema adrenérgico. Estes efeitos ocasionariam uma resposta atenuada da FC e da pressão arterial no exercício físico, resultando em piora no desempenho ventricular.

Entretanto, o mecanismo de associação entre a incompetência cronotrópica e o aumento do risco de DAC permanece incerto. Wiens e cols. (1984) propuseram que a redução da resposta da FC ao exercício poderia ser uma manifestação precoce subclínica de isquemia miocárdica.

Outros autores sugeriram que a redução da FC durante o exercício físico nos pacientes com DAC obstrutiva funcionaria como um mecanismo de defesa, ou seja, uma resposta fisiológica protetora, proporcionando um maior tempo de diástole para melhorar a perfusão do miocárdio, já prejudicada pelo estreitamento do lúmen arterial coronariano. Isto foi proposto baseado no principal mecanismo de ação e benefício das drogas beta-bloqueadoras no tratamento da DAC (Ellestad 1996).

Ainda em relação ao equilíbrio autonômico durante o exercício físico, também foi demonstrado por outros investigadores que o tono vagal, mesmo após sua acentuada inibição no início do esforço, continuava a modular não somente a FC como o fluxo arterial coronariano (Marraccini e cols. 1991).

Estas hipóteses motivaram numerosas investigações sobre o papel da regulação do SNA na DAC. Lauer e cols. (1996), num estudo com população proveniente do “The Framingham Heart Study”, analisou as implicações prognósticas da incompetência cronotrópica em adultos sem doença cardiovascular conhecida ou uso de drogas beta-bloqueadoras. Eles evidenciaram que a resposta atenuada ao exercício, definida como uma manifestação da incompetência cronotrópica, avaliada através da incapacidade de atingir 85% da FC máxima prevista para a idade, do índice de resposta cronotrópica e do menor aumento da FC durante o exercício, foi preditiva de mortalidade global e incidência de DAC ($p < 0,01$).

Posteriormente, este mesmo grupo de pesquisadores verificou que a incompetência cronotrópica, avaliada tanto pela incapacidade de atingir 85% da FC

máxima prevista para a idade ($p < 0,001$), quanto pelo baixo índice de resposta cronotrópica ($p < 0,001$), estava associada a defeitos de perfusão na cintilografia miocárdica com tálio-201. Na análise multivariada, a incompetência cronotrópica, avaliada por ambas as formas, foi preditiva de maior mortalidade (Lauer e cols. 1999).

Mais recentemente, Dresing e cols. (2000) analisaram a relação entre a incompetência cronotrópica e a gravidade da DAC avaliada através da angiografia coronária realizada em até 90 dias após o teste ergométrico. Os resultados da angiografia foram analisados de forma semiquantitativa. A gravidade das lesões foi classificada de acordo com o escore “Duke CAD Prognostic Weight”. Este escore apresenta uma escala de zero a 100, onde o valor zero significa ausência de doença significativa e o valor 100 significa estenose $\geq 95\%$ do tronco da coronária esquerda. Foi considerado como DAC angiográfica grave o valor do escore ≥ 42 , que significa lesões obstrutivas $\geq 95\%$ em dois vasos. Foi utilizada a mortalidade global como desfecho primário final. Os resultados encontrados evidenciaram que tanto a incompetência cronotrópica como a DAC angiográfica grave foram capazes de avaliar o risco de morte. Entretanto, mesmo nos pacientes sem DAC angiográfica grave, a incompetência cronotrópica foi capaz de estratificar um grupo de pacientes de alto risco para evento fatal. Esses autores concluíram que a incompetência cronotrópica foi um preditor independente de mortalidade, mesmo após considerar a gravidade da DAC ($p = 0,004$).

Outros estudos vêm especulando as manifestações do desequilíbrio entre o sistema nervoso simpático e parassimpático não somente durante como após o exercício físico em indivíduos saudáveis e com DAC conhecida (Arai e cols. 1989; Lauer e cols. 1999; Cole e cols. 1999).

Durante o exercício físico há uma ativação do sistema nervoso simpático e uma inibição da atividade parassimpática, o inverso ocorrendo durante a fase de recuperação pós-esforço. A queda da FC, imediatamente após o exercício, vem sendo considerada como uma função de reativação do sistema nervoso parassimpático.

Ao analisar as características fisiológicas da recuperação da FC após o exercício físico em adultos saudáveis, atletas bem treinados e em pacientes com insuficiência cardíaca, Imai e cols. (1994) observaram que a reativação vagal foi o principal determinante da redução da FC nos primeiros 30 segundos e que este mecanismo ocorreu independentemente do bloqueio simpático, da idade ou da intensidade do exercício. A recuperação da FC foi rápida em atletas, mas arrastada nos pacientes com insuficiência cardíaca em comparação aos adultos saudáveis da mesma idade, e praticamente abolida após o uso de atropina. Estes autores concluíram que o tempo de 30 segundos logo após o exercício físico pode ser utilizado como um índice específico para classificar a recuperação da FC mediada pelo sistema parassimpático.

2.3 A Recuperação da FC após o Exercício Físico

Atualmente, numerosas investigações têm sido realizadas visando avaliar o valor prognóstico da recuperação da FC após o exercício físico, especulando uma nova forma de analisar a atividade vagal, predizer DAC ou eventos cardíacos. Em diferentes estudos tem sido encontrada uma forte correlação com a mortalidade global.

Cole e cols. (1999) demonstraram que dentre os indivíduos com suspeita de DAC encaminhados para a realização do teste de esforço segundo o protocolo de Bruce limitado por sintoma, seguido pela tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) com Tálzio-201, aqueles que apresentaram redução inadequada da FC no primeiro minuto após o teste de esforço tiveram uma maior mortalidade global. Este estudo concluiu que o valor anormal da recuperação da FC no primeiro minuto, definido como menor ou igual a 12 bpm, apresentou capacidade em prever o risco de morte em seis anos de seguimento (RR 4,0; $p < 0,001$), com uma sensibilidade de 56% e especificidade de 77%, valor preditivo positivo (VPP) de 19% e valor preditivo negativo (VPN) de 95%, independentemente do esforço realizado ou das mudanças na FC durante o esforço físico. Vale ressaltar que neste estudo, a capacidade funcional reduzida no exercício, a incompetência cronotrópica e a presença de defeitos de perfusão na cintilografia miocárdica com Tálzio-201 foram também preditores independentes de mortalidade. Houve uma forte associação entre a capacidade funcional reduzida ao exercício e a recuperação inadequada da FC após o primeiro minuto. Entretanto, mesmo após ajuste de variáveis significativas, a recuperação anormal da FC permaneceu preditiva de morte global ($p < 0,001$). Estes resultados também se reproduziram no grupo de pacientes que estavam em uso de drogas beta-bloqueadoras.

Subseqüentemente a este estudo, este mesmo grupo (Cole e cols. 2000) analisou uma coorte de adultos saudáveis, sem evidências de doença cardiovascular ou uso de beta-bloqueador, que foi submetida ao teste de esforço limitado por sintoma, segundo o protocolo de Bruce. Este estudo objetivou analisar o valor da recuperação da FC após o segundo minuto para prever mortalidade global. Foi utilizado o valor da recuperação da FC menor ou igual a 42 bpm como critério para

definir anormalidade. Evidenciou-se um valor preditivo de morte de 10% no grupo que apresentou recuperação reduzida da FC comparado a 4% no grupo com recuperação normal da FC ($p < 0,001$), em 12 anos de acompanhamento. A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da recuperação anormal da FC em prever mortalidade foram 54%, 69%, 10% e 96%, respectivamente. Após ajuste para outras variáveis importantes, incluindo a resposta cronotrópica durante o esforço, a recuperação inadequada da FC após o segundo minuto permaneceu preditiva de morte em geral (RR 1,55 ; $p < 0,001$) e morte por doença cardiovascular (RR 1,95 ; $p = 0,002$). Um achado interessante nesta série foi a associação entre o condicionamento físico e a recuperação da FC, onde se notou que os indivíduos que apresentavam recuperação anormal da FC eram mais sedentários.

Nishime e cols. (2000) analisaram o valor prognóstico da recuperação da FC após o esforço e sua capacidade de adicionar ou interagir com o escore de exercício de Duke para prever mortalidade global. Este escore consiste numa pontuação atribuída a três variáveis: a ocorrência de angina durante o esforço, as alterações do segmento S-T no ECG e a duração total do esforço físico. O estudo avaliou uma série de pacientes encaminhados para realizar o TE segundo o protocolo de Bruce limitado por sintoma. O declínio da FC foi avaliado ao final do primeiro minuto da fase de recuperação do TE e o valor menor ou igual a 12 bpm foi considerado como anormal. O escore de Duke foi classificado em baixo, intermediário ou de alto risco (Mark e cols. 1987). Os autores concluíram que a recuperação reduzida da FC após esforço físico e o escore de exercício de Duke apresentaram informações prognósticas de mortalidade global independentes, e que, quando utilizadas em conjunto, tornaram o TE um método com grande poder preditor de risco. A incompetência cronotrópica também foi um preditor independente de mortalidade e não houve interação com a

recuperação reduzida da FC. No grupo de pacientes que atingiu 100% ou mais da FC máxima prevista para a idade, a recuperação reduzida da FC permaneceu com valor prognóstico independente de mortalidade. Entretanto, perdeu seu valor prognóstico no grupo de pacientes em uso de beta-bloqueadores.

Nos últimos dois anos, outros pesquisadores vêm tentando reproduzir ou identificar qual o valor ideal da recuperação da FC no pós-exercício, em qual tempo desta recuperação se obteria melhor sensibilidade e especificidade em prever eventos cardiovasculares na população geral, sua relação com a resposta cronotrópica reduzida, os efeitos dos beta-bloqueadores e ainda qual seria o protocolo mais adequado a ser utilizado.

Visando esclarecer a relação entre a recuperação inadequada da FC após o esforço físico, a resposta cronotrópica reduzida e o papel dos beta-bloqueadores na recuperação da FC, Desai e cols. (2001a) realizaram um estudo comparando estas variáveis em três diferentes grupos: pacientes com DAC definida, pacientes com história de transplante cardíaco ortotópico com duração maior que cinco anos e indivíduos “normais”, ou seja, com baixa probabilidade de DAC. Os resultados demonstraram que os pacientes com DAC tinham um decréscimo bem mais lento da FC na fase de recuperação que os indivíduos normais. Os pacientes em uso de beta-bloqueadores, tanto no grupo com DAC como no grupo dos normais, tiveram valores menores nas variáveis cronotrópicas durante o esforço e na recuperação da FC comparados com os pacientes destes grupos que não estavam em uso da droga. Foi demonstrada uma forte correlação entre as variáveis cronotrópicas e a recuperação da FC nos grupos dos pacientes com DAC e nos classificados como normais, sugerindo que a recuperação atenuada da FC está intimamente dependente da incompetência cronotrópica. Estes achados já foram descritos em outros estudos (Warner e Russell

1969; Levy 1971), apontando o conceito do “antagonismo acentuado”. A recuperação da FC no grupo pós-transplante cardíaco se comportou de maneira significativamente diferente dos outros dois grupos, ocorrendo de forma bem mais lenta nos primeiros cinco minutos, sugerindo que a recuperação da FC na ausência de um sistema nervoso parassimpático íntegro deva ocorrer devido a um decréscimo gradual da atividade do sistema nervoso simpático associada às atividades inerentes do sistema circulatório. Este estudo concluiu que a recuperação da FC após o esforço ocorreu de forma distinta em grupos de pacientes com diferentes fisiopatologias. As drogas beta-bloqueadoras afetaram a recuperação da FC, provavelmente por agirem indiretamente na redução do cronotropismo. A recuperação da FC dependeu da resposta cronotrópica; sendo assim, a recuperação anormal após o esforço poderia ser explicada pela incompetência cronotrópica.

Shetler e cols. (2001) realizaram um estudo visando validar a reprodutibilidade e aplicabilidade da recuperação da FC após o esforço, demonstrar seu valor diagnóstico e avaliar o papel dos beta-bloqueadores em uma população que foi encaminhada a cinecoronariografia em até três meses após o teste de esforço. A cinecoronariografia foi utilizada como o método padrão-ouro para diagnóstico de DAC e a mortalidade global como desfecho final. O TE foi realizado segundo o protocolo de rampa sendo o paciente levado a posição supina no período de recuperação. Os resultados demonstraram que o declínio reduzido da FC após o esforço, tanto no primeiro como no segundo minuto da fase de recuperação, foram capazes de prever mortalidade. O segundo minuto foi superior ao primeiro minuto e o valor anormal abaixo de 22 bpm neste tempo foi o mais significativo em prever mortalidade. Não houve diferença estatística no valor prognóstico da recuperação anormal da FC entre os pacientes que estavam livres do uso de beta-bloqueadores ou

em uso desses medicamentos. O escore de Duke apresentou poder diagnóstico, porém não foi capaz de prever mortalidade global. A recuperação anormal da FC apesar de relacionada com uma taxa de mortalidade de 10%, não foi capaz de ajudar a identificar os pacientes com DAC neste estudo.

Com estas publicações comprovando a habilidade das mensurações não eletrocardiográficas do TE em prever mortalidade global, surgiram vários estudos objetivando avaliar a integração destas mensurações a outros métodos diagnósticos.

Diaz e cols. (2001) objetivaram determinar o valor da tomografia miocárdica com Tálzio-201 em prever todas as causas de mortalidade quando considerada junto à capacidade funcional e recuperação da FC após o esforço. Este estudo analisou um grupo de pacientes encaminhados a cintilografia de perfusão miocárdica com esforço e repouso. O TE foi realizado segundo o protocolo de Bruce limitado por sintoma. A recuperação da FC foi avaliada ao final do primeiro minuto após o esforço, sendo considerada como anormal quando menor ou igual a 12 bpm. Os resultados demonstraram que as anormalidades com escore de risco intermediário e alto no SPECT, a recuperação anormal da FC e a capacidade funcional reduzida no esforço foram preditoras independentes de mortalidade. Com relação à interação entre essas variáveis, os pacientes com capacidade funcional reduzida ou recuperação anormal da FC foram os que apresentaram escore de risco intermediário e alto no SPECT, sendo útil particularmente na estratificação de risco, de forma consistente com a teoria de Bayes (Eagle e cols. 1989).

Buscando avaliar a interação da recuperação anormal da FC após o exercício com outros métodos diagnósticos e com outros marcadores prognósticos já bem conhecidos de mortalidade, como a disfunção do ventrículo esquerdo, Watanabe e cols. (2001) analisaram o valor da recuperação da FC em pacientes submetidos a

ecocardiografia de estresse com esforço físico. Neste caso, os pacientes foram levados imediatamente à posição supina e a recuperação da FC foi avaliada no final do primeiro minuto, sendo considerado como anormal o valor menor ou igual a 18 bpm. O teste de esforço foi realizado segundo o protocolo de Bruce limitado por sintoma. O ecocardiograma bidimensional foi realizado antes e imediatamente após o esforço físico e a FEVE foi estimada visualmente. O desfecho final deste estudo foi mortalidade global. Os resultados demonstraram que a recuperação anormal da FC após o esforço foi um preditor independente de mortalidade. Este achado também foi associado à presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, capacidade funcional reduzida e às evidências ecocardiográficas de isquemia miocárdica.

Ultimamente, diante de todos estes estudos, surgiram vários questionamentos sobre o uso clínico rotineiro da recuperação da FC após o exercício físico, sua real capacidade diagnóstica e de estratificação do risco cardiovascular e principalmente se seu valor anormal seria um fator de risco modificável ou tratável (Gibbons 2002; Lauer 2003).

2.4 Tomografia de perfusão miocárdica

Com relação à estratificação do risco de eventos cardiovasculares através do exame de cintilografia de perfusão miocárdica, vários estudos já provaram que os pacientes em investigação de doença ou com DAC conhecida, sem alterações na perfusão do miocárdio, apresentam uma taxa de eventos graves (morte ou IAM não fatal) muito baixa, em torno de 1% ao ano, utilizando tanto a técnica planar como a

tomográfica - SPECT (Pamelia e cols. 1985; Brown e cols. 1993; Abdel-Farrah e cols. 1994; Hachamovitch e cols. 1997).

Atualmente já está bem evidente que um SPECT normal apresenta grande capacidade em predizer uma evolução benigna, livre de eventos cardiovasculares durante um período de até 18 meses.

Iskander e Iskandrian (1998), através de uma meta-análise de 14 estudos realizados em pacientes estáveis encaminhados ao SPECT do miocárdio com Tc-99m sestamibi para avaliação de dor torácica, encontraram uma taxa anual de eventos graves (morte ou IAM não fatal) em torno de 0,6% nos pacientes com exames normais e em torno de 7,4% nos pacientes com exames anormais. Em todos os estudos analisados, tanto os defeitos de captação fixos quanto os reversíveis tiveram importância prognóstica. Os defeitos de captação fixos foram mais preditores de morte, enquanto os defeitos de captação reversíveis foram mais preditores de IAM não fatal (Berman e cols 1995; Hachamovitch e cols 1996, 1997). Alguns destes estudos incluíram a análise quantitativa do SPECT e demonstraram que a taxa de eventos cardíacos foi significativamente maior em pacientes com defeitos de captação mais extensos.

A interpretação das imagens de SPECT do miocárdio pode ser realizada através da análise qualitativa, semiquantitativa ou quantitativa. A análise qualitativa é muito dependente da experiência do observador por sua subjetividade, derivada da avaliação visual da distribuição do radiotraçador em todos os segmentos do ventrículo esquerdo (VE) nas imagens de estresse, que são comparadas às imagens de repouso, com a finalidade de identificar as diferenças entre elas. Wackers e cols. (1993) verificaram uma grande variabilidade interobservador quando não se utilizavam critérios padronizados para o laudo. A análise semiquantitativa é realizada de forma

similar à qualitativa, porém é acrescentado um modelo de escore, onde se atribui um valor para cada segmento do VE, de acordo com o grau de captação do radiotraçador, sendo posteriormente realizada a soma destes valores nas imagens de estresse e repouso, visando à avaliação da extensão e o grau de reversibilidade dos defeitos de perfusão (Imaging Guidelines, 1999). A análise quantitativa apresenta menor variabilidade inter e intraobservador com grande reprodutibilidade, principalmente entre os observadores inexperientes. Este tipo de análise também é capaz de avaliar e estimar em percentuais a extensão do defeito de perfusão do VE. Não obstante as vantagens da análise quantitativa, quando esta foi comparada à análise qualitativa, não se detectaram diferenças significativas na sensibilidade e especificidade global, porém houve maior sensibilidade para cada território arterial individualmente (Mahmorian e cols. 1990).

Protocolos de quantificação automáticos, computadorizados, foram gerados visando uniformizar e facilitar a análise do SPECT, pois apesar do seu elevado valor prognóstico, variações significativas na interpretação das imagens são evidenciadas quando se utiliza apenas a análise qualitativa por observadores menos experientes.

A quantificação automática é feita através da análise da distribuição tridimensional relativa do radiotraçador no miocárdio após o estresse e repouso. Um método desenvolvido por investigadores do Cedars-Sinai Medical Center e da Emory University (Garcia e cols. 1985; DePasquale e cols. 1988) utiliza o máximo de contagem de pixels em um perfil circunferencial dos eixos tomográfico curto e longo do miocárdio para determinar sua distribuição tridimensional e representá-la em um mapa polar bidimensional. A distribuição anormal do radiotraçador é identificada por uma comparação automática computadorizada do perfil de cada paciente com o limite inferior do perfil de indivíduos “normais”, gerado a partir de um banco de dados com

indivíduos com baixa probabilidade (< 5%) de DAC. A anormalidade é expressa em percentual da extensão e intensidade do defeito de captação de todo o miocárdio exibido em um mapa polar (“bull’s-eye”). Este recurso computadorizado originou, o programa CEqual (Cedars-Emory quantitative analysis; Garcia e cols. 1995) que após ser extensamente validado (Van Train e cols. 1994), demonstrou fornecer uma informação objetiva da presença, localização, extensão e percentual de reversibilidade do defeito de perfusão, minimizando a variabilidade entre os serviços de medicina nuclear e elevando a consistência na interpretação da imagem, independente da experiência do observador. Entretanto, a quantificação automática deve ser usada de forma complementar à análise visual, pois artefatos de movimento do paciente e/ou decorrente de atenuações por partes moles ou pelo diafragma podem produzir resultados quantitativos anormais (Wackers e cols. 1997).

O valor prognóstico adicional do exame de cintilografia de perfusão miocárdica em relação a outros parâmetros diagnósticos (dados clínicos, teste ergométrico e angiografia) já foi bem documentado em vários estudos. Pollock e cols. (1992) demonstraram que a combinação dos dados clínicos com as variáveis obtidas no exame de cintilografia apresentou maior capacidade de prever eventos cardíacos do que a combinação dos dados clínicos com os angiográficos em pacientes com suspeita de DAC. Iskandrian e cols. (1993) confirmaram estes achados e demonstraram um valor prognóstico independente nas informações obtidas pelo SPECT do miocárdio, mesmo em vigência de dados da cineangiocoronariografia. Este estudo comparou o valor prognóstico do teste de esforço utilizando o escore de Duke com os resultados da cintilografia e da cinecoronariografia em pacientes com DAC e verificou que a extensão do defeito de perfusão foi o preditor mais importante de eventos cardíacos. Os pacientes com defeitos de perfusão pequenos (<15% do VE)

tiveram uma taxa de eventos menor que 1% ao ano, comparado com uma taxa de 20% ao ano naqueles com grandes defeitos de perfusão ($> 15\%$ VE). Bodenheimer e cols. (1994) também relataram a importância da extensão da anormalidade de perfusão observada no SPECT pela técnica quantitativa, demonstrando que este dado foi o preditor prognóstico mais importante.

Nesta última década, a cintilografia miocárdica de perfusão alterada confirmou sua importância prognóstica, não apenas pela presença da hipocaptção do radiotraçador, mas principalmente pela extensão desta hipocaptção no miocárdio do VE. Dakik e cols. (1996) demonstraram que o risco de evento cardíaco aumentava 1,36 vez a cada 10% de aumento no defeito de perfusão ao exame de SPECT em pacientes pós-IAM submetidos à terapia trombolítica, sendo que mais de 80% destes pacientes apresentavam sobrevida livre de eventos durante 36 meses quando o defeito de perfusão era $< 20\%$ do miocárdio contra apenas 40% daqueles em que o defeito era $> 20\%$.

Travin e cols. (1995) revelaram que, em pacientes pós-IAM com três ou mais defeitos de perfusão reversíveis no SPECT, a frequência de eventos cardíacos não fatais e fatais foi em torno de 38% ao ano.

Parisi e cols. (1997) demonstraram que a presença de defeito de perfusão reversível em pacientes com DAC em um ou dois vasos foi associada a 18% de mortalidade comparada com 8% de mortalidade na ausência de defeito de perfusão reversível, em um acompanhamento de cinco anos.

Informações de grande relevância clínica têm sido obtidas com os trabalhos mais recentes, utilizando a avaliação visual semiquantitativa realizada por observadores experientes através da análise da segmentação do VE, com o objetivo de estimar a extensão da doença. Estes estudos utilizaram um modelo tomográfico onde

o miocárdio foi dividido em 20 segmentos: seis segmentos nas seguintes regiões: apical, médioventricular e basal do eixo curto, e dois segmentos apicais na região médioventricular do eixo longo vertical. Cada segmento recebeu um valor conforme o grau de captação do radioisótopo variando de zero a quatro (0 = normal, 1 = duvidoso, 2 = moderado, 3 = grave e 4 = ausente). A partir deste modelo, foram criados três índices cintilográficos para quantificação, denominados escores somados de estresse (SSS), de repouso (SRS) e de diferença (SDS). O SSS foi obtido pela soma dos valores de cada segmento nas imagens tomográficas de estresse, sendo o SSS inferior a 4 considerado normal, entre quatro e oito, levemente anormal, de nove a treze, moderadamente anormal e maior que 13, gravemente anormal. O escore somado de repouso (SRS) foi obtido de forma similar, utilizando as imagens tomográficas do repouso. As diferenças das pontuações de cada segmento entre as imagens de estresse e repouso foram então somadas e esse valor final definido como o escore somado de diferença (SDS). Estas variáveis apresentaram a capacidade de avaliar a extensão da doença com valor prognóstico independente e adicional para morbimortalidade. (Berman e cols. 1995; Hachamovitch e cols. 1995). Estes autores demonstraram que os pacientes com resultados normais dos exames de SPECT apresentavam excelente prognóstico, com uma taxa de morte e IAM não fatal < 1% ao ano. Este achado também foi observado nos pacientes com alta probabilidade pré-teste de DAC. Este tipo de análise mostrou um acréscimo substancial no valor prognóstico da cintilografia sobre os dados clínicos e variáveis do teste ergométrico. Os pacientes com escore de Duke baixo tiveram taxa de eventos cardíacos < 1%; os que apresentavam escore intermediário, taxa de 2,5%; e aqueles com o escore de Duke elevado, taxa de 7,7%. O grupo de pacientes com escore de Duke intermediário constituiu mais da metade da população estudada, e neste grupo, 70% apresentaram

resultados de SPECT normais, sendo considerados como baixo risco, não necessitando de futuras intervenções e com uma taxa de eventos cardíacos em torno de 0,4% ao ano. A cintilografia também contribuiu significativamente para decisão clínica, pois dos 1624 pacientes (74%) com resultados de SPECT normais ($SSS < 4$), somente 23 (1%) foram encaminhados para cinecoronariografia precoce (< 60 dias após o exame de SPECT). Em contrapartida, em 40% dos pacientes com grandes defeitos de captação ($SSS > 13$) foi realizada a cinecoronariografia precoce (Hachamovitch e cols. 1996).

Em outro estudo visando correlacionar a extensão do defeito de captação no SPECT com os eventos cardíacos, Hachamovitch e cols. (1997) evidenciaram, através da quantificação pelo SSS, uma taxa anual de eventos cardíacos de 10,6% em pacientes com anormalidades graves e 3,5% naqueles com alterações leves. Em outra publicação utilizando também esta análise semiquantitativa, estes pesquisadores demonstraram que pacientes com anormalidades leves apresentaram um risco intermediário de IAM não fatal e baixo risco de morte, enquanto os pacientes com anormalidades graves e extensas tiveram um risco intermediário de IAM não fatal e alto risco de morte (Hachamovitch e cols. 1998). É importante ressaltar que neste estudo, os pacientes com $SSS > 13$ que foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica logo após o resultado do exame de SPECT tiveram uma taxa de mortalidade cardíaca significativamente menor que aqueles tratados de forma conservadora, somente com terapia medicamentosa, porém a taxa de IAM foi semelhante em todas as categorias de perfusão miocárdica anormal.

A maioria destes estudos utilizou o modelo de 20 segmentos do miocárdio para avaliação semiquantitativa da extensão do defeito de captação com o SSS, SRS e SDS. Entretanto, no ano de 2002, a American Heart Association publicou uma diretriz

sugerindo à padronização da segmentação e nomenclatura destinada a todos os exames de imagens tomográficas do coração: tomografia computadorizada cardíaca, ressonância nuclear magnética do coração, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons e SPECT cardíaco baseado nos achados provenientes dos estudos de autópsia onde foram definidos a massa e tamanho do miocárdio. Nesta padronização, o coração é dividido em 17 segmentos (seis segmentos nas regiões: médioventricular e basal do curto eixo, quatro segmentos na região apical do curto eixo e um segmento na região médioventricular do longo eixo vertical), sendo a distribuição de 35%, 35% e 30% para a região da base, médioventricular e apical, respectivamente. (AHA Scientific Statement, 2002).

Recentemente, Berman e cols. (2003) demonstraram, em 15.579 pacientes, a equivalência do valor prognóstico do SSS obtidos com ambas as segmentações (20 ou 17 segmentos) para predição de morte cardíaca ou IAM.

Vale ressaltar o valor prognóstico adicional da FEVE e do volume sistólico final do VE pós-estresse, obtidos recentemente também pelo exame de SPECT do miocárdio, através da técnica do “gated-SPECT”, ao resultado da perfusão miocárdica. Esta técnica permite avaliar a função ventricular global e segmentar em conjunto com os dados da perfusão miocárdica. Estas informações são obtidas ao mesmo tempo com a aquisição da imagem tomográfica acoplada ao ECG que identifica os intervalos R-R de forma temporal, e analisadas por um programa computadorizado que calcula automaticamente os volumes do VE e a FEVE. Sharir e cols. (1999) demonstraram que os pacientes com suspeita de DAC ou com DAC estabelecida com FE > 45%, avaliada por esta técnica, apresentaram uma taxa de mortalidade <1% ao ano, a despeito de anormalidades severas na perfusão miocárdica, e aqueles com FE < 45% tiveram taxas elevadas de mortalidade, mesmo quando

apresentavam anormalidades leves na perfusão miocárdica (9,2% / ano; $p < 0,00001$). Os achados em relação ao volume sistólico final, com o valor de 70mL, foram similares. Estes autores concluíram que o exame de “gated-SPECT” com Tc-99m sestamibi fornece informações prognósticas adicionais relevantes ao dado isolado da perfusão miocárdica.

Em resumo, por ser a cintilografia miocárdica de perfusão um importante instrumento para o diagnóstico da DAC e por seu valor prognóstico independente e adicional a outros métodos diagnósticos já estar bem documentado na literatura médica, torna-se interessante à investigação da correlação entre os achados deste exame com a recuperação da FC após o exercício físico, um dado ergométrico recentemente incorporado à prática clínica e com aplicabilidade ainda pouco estabelecida.

3. OBJETIVO

Determinar a associação entre os marcadores conhecidos de mortalidade cardiovascular aumentada do teste ergométrico e da cintilografia miocárdica de perfusão com sais ligados ao Tecnécio (Tc-99m) e a análise da recuperação da FC no 1º minuto após o esforço físico.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Amostra

Critério de Inclusão

No período de janeiro de 2000 a janeiro de 2001, foram avaliados, de forma prospectiva, 3.119 indivíduos adultos consecutivamente encaminhados para a realização do exame de cintilografia miocárdica de perfusão com esforço físico (teste ergométrico, limitado por sintoma) e repouso com Tc-99m sestamibi ou tetrofosmin sob a técnica tomográfica (SPECT), nos laboratórios de medicina nuclear do Cintilab – Rio de Janeiro, R.J.

Critérios de Exclusão

- 1) Pacientes em uso de drogas beta-bloqueadoras e/ou antagonistas dos canais de cálcio e/ou antiarrítmicos na ocasião do exame.
- 2) Pacientes portadores de distúrbios da condução átrio-ventricular de grau avançado, bloqueio completo do ramo esquerdo, taquiarritmia crônica e usuários de marcapasso definitivo.
- 3) Pacientes com história de IAM há menos de 30 dias, na ocasião do exame.
- 4) Pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional III e IV pela classificação da New York Heart Association - NYHA de qualquer etiologia.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Todos os pacientes foram informados através do termo de Consentimento livre e esclarecido que seus dados seriam utilizados nesta pesquisa (anexo 1).

4.2 Teste Ergométrico

Os pacientes foram submetidos ao teste ergométrico em esteira rolante, segundo indicação e solicitação do médico assistente, objetivando alcançar no mínimo 85% da frequência cardíaca máxima calculada para idade. O teste de esforço foi realizado segundo o protocolo de Bruce, limitado por sintoma, sob monitorização contínua do eletrocardiograma (ECG) em três derivações (MC5, V2 e AVF), com registro do ECG no repouso e ao final de cada estágio do teste.

A pressão arterial sistêmica foi aferida no repouso, a cada três minutos durante o exame, no esforço máximo e no primeiro, segundo e quarto minuto da fase de recuperação. Foram considerados como critérios para interrupção do teste de esforço: (1) dor anginosa de caráter progressivo; (2) hipotensão arterial induzida por esforço (decréscimo > 20 mmHg na PA sistólica da fase imediatamente anterior); (3) fadiga ou dispnéia excessiva; (4) arritmia ventricular potencialmente grave ou supraventricular sustentada.

O Tc-99m sestamibi ou tetrofosmin foi injetado por via endovenosa no esforço físico máximo, e o paciente foi encorajado a permanecer realizando o esforço durante pelo menos um minuto após a injeção. Foram obtidos os valores da FC máxima durante o esforço e da FC ao final do primeiro minuto da fase de recuperação do teste de esforço.

A fase de recuperação do teste ergométrico foi realizada de forma ativa, com a esteira rolante na velocidade de 1,7 milhas/h e inclinação de 0% por um período mínimo de 2 minutos.

O valor da recuperação da FC no 1º minuto (RFC 1º minuto) foi obtido da subtração da FC máxima atingida durante o esforço físico pela FC ao final do primeiro minuto da fase de recuperação do teste ergométrico. O valor ≤ 12 bpm foi considerado como declínio anormal da FC, ou seja, RFC 1ºminuto reduzida (Cole e cols. 1999).

Fórmula: RFC 1º minuto = FC máxima atingida – FC 1ºminuto

Foram coletadas as seguintes variáveis hemodinâmicas e ergométricas associadas ao registro do traçado eletrocardiográfico: duplo produto máximo (DP), consumo de oxigênio atingido (VO₂) expresso em equivalente metabólico (MET), FC máxima atingida (FC max), percentual da FC máxima prevista (%FC max prevista), PA sistólica máxima atingida (PASmax), FC no primeiro minuto da fase de recuperação (FC1ºmin) e duração total do esforço físico (Consenso Nacional de Ergometria de 1995; II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico, 2002).

O valor da FC máxima prevista para idade e seu percentual foram calculados através das fórmulas:

FC máxima prevista para idade = 220 - idade em anos

% da FC max prevista = [(FC máxima atingida / 220 – idade em anos) x 100]

A incompetência cronotrópica foi atribuída aos indivíduos que tiveram o valor do percentual da FC máxima prevista < 85%, e foi analisada através da variável IC, de acordo com a fórmula efetuada (acima descrita) para o cálculo da FC máxima prevista e seu percentual:

Incompetência cronotrópica (IC) = valor do % da FC max prevista < 85%

O escore de exercício de Duke foi calculado pela fórmula abaixo, conforme descrito pela literatura (Mark e cols. 1987):

[duração do exercício (em minutos)] – [5 x o desnível máximo do segmento S-T durante ou após o exercício (em milímetros)] – [4 x índice de angina (0=ausência de angina, 1=angina não limitante, 2=angina limitante induzida pelo esforço)].

Os pacientes foram classificados em três grupos segundo a pontuação obtida pelo escore de Duke (Mark e cols. 1987):

- Baixo risco: escore ≥ 5
- Risco intermediário: escore -10 a +4
- Alto risco: escore < -10

Os resultados eletrocardiográficos do TE foram interpretados como:

- **Positivos:** alterações do segmento ST-T em relação ao ECG basal com aumento do infradesnível do segmento ST igual ou maior que 1,0 mm de forma ascendente lento, retificado ou descendente que persistisse, no mínimo, 80 milisegundos além do ponto J.
- **Negativos:** ECG no repouso normal e sem alterações durante o esforço que preenchessem os critérios supracitados.

- **Inconclusivos:** alterações presentes no ECG de repouso que impossibilitavam a adequada interpretação durante o esforço. Por exemplo: hipertrofia ventricular esquerda.

4.3 Tomografia de Perfusão Miocárdica

As imagens da cintilografia miocárdica de perfusão foram adquiridas pela técnica tomográfica. A aquisição das imagens da fase de estresse foi realizada 30 a 60 minutos após a injeção do radioisótopo, com doses de 20 - 30mCi de Tc-99m sestamibi ou tetrofosmin.

Foram utilizados dois tipos de gama-câmaras para aquisição do exame: uma Starcam 3200 – General Electric Medical System (GE) equipada com um colimador de alta resolução, baixa energia e feixes em paralelo, usado numa órbita circular com arco de 180° (-45° em oblíqua anterior direita à +135° em oblíqua posterior esquerda), com a obtenção de 32 projeções com duração de 44 segundos por projeção, e uma gama-câmara Millennium VG (GE), equipada com dois colimadores de alta resolução, baixa energia e feixes paralelos, usados numa órbita semicircular de 180° (45° em oblíqua anterior direita à 45° em oblíqua anterior esquerda) com a obtenção de 64 projeções com duração de 20 segundos por projeção.

Após 24h, cada paciente recebeu uma segunda injeção do radioisótopo, com doses equivalentes à fase de estresse e com o mesmo protocolo de aquisição acima citado para a realização das imagens tomográficas da fase de repouso.

As imagens foram armazenadas em sistema computadorizado especializado GE, utilizando a matriz de 64x64, com largura e profundidade do pixel em torno de

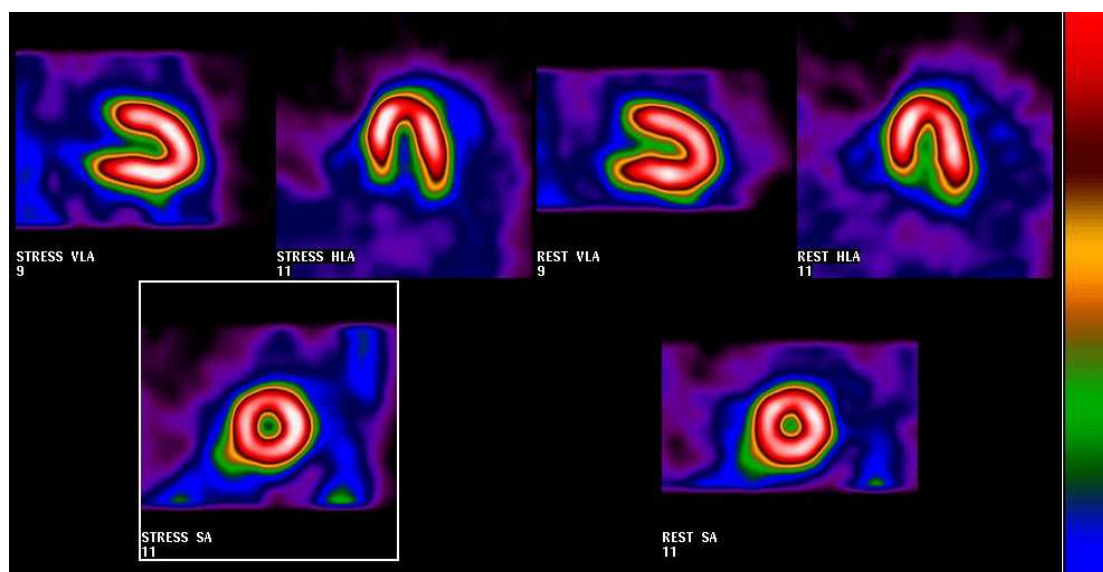
0,6 cm. O fotopico de energia do Tc-99m foi centrado em 140 KeV com uma janela de 20%.

Reconstrução das Imagens Tomográficas:

A reconstrução transaxial das imagens tomográficas foi realizada através do computador acoplado à gama-câmara. Não foi utilizado nenhum método de correção de movimento ou de atenuação. As imagens foram pré-filtradas pelo filtro Hanning com a frequência de exclusão de 0,83 ciclos/cm para o início da reconstrução das imagens.

A partir dos cortes transaxiais foram extraídas as imagens nos três eixos padrões do corpo: frontal, sagital e transversal. Foi selecionado manualmente o eixo longo cardíaco no maior corte transversal, gerando o primeiro ângulo para o início da reorientação. Com base neste corte, obteve-se o eixo sagital do coração, proporcionando o segundo ângulo de correção para uma nova reorientação. Após as imagens serem reconstruídas e reorientadas, medialmente e superiormente coincidindo o plano frontal ao corpo com o frontal ao longo eixo cardíaco, finalmente obtiveram-se cortes perpendiculares aos três eixos cardíacos (eixo curto, longo eixo vertical e horizontal). Esta nomenclatura tem sido utilizada para todos os exames que utilizam a geração dos planos cardíacos (American Heart Association, Cardiovascular Imaging Committee, American College of Cardiology e cols. 1992).

Figura 1. Exemplo dos três eixos cardíacos gerados nas imagens de estresse e de repouso: eixo longo vertical, eixo longo horizontal e eixo curto.



Após a geração dos três eixos principais, foi feito o alinhamento mais adequado entre as imagens de esforço e repouso para a comparação entre os diversos segmentos do miocárdio. Os cortes sequenciais da base até o ápice, nos três eixos, foram expostos simultaneamente em uma tela de monitor de vídeo para interpretação.

Interpretação das Imagens Tomográficas:

As imagens tomográficas foram analisadas independentemente, de forma visual semiquantitativa por pelo menos dois observadores experientes, sendo os resultados divergentes resolvidos por consenso.

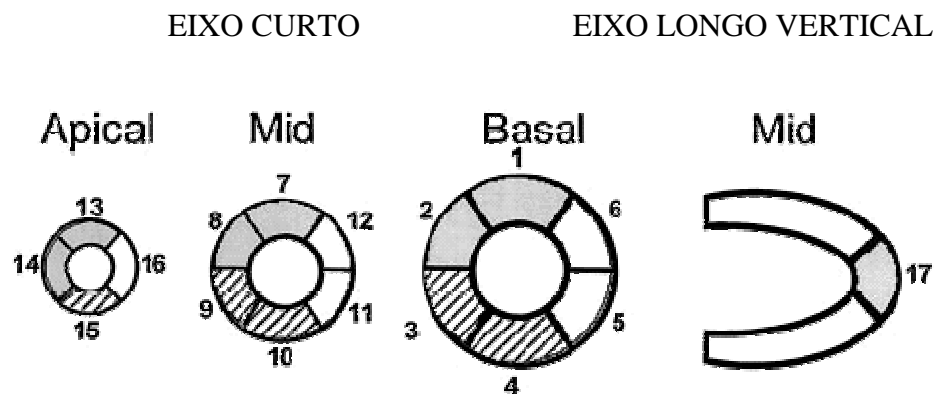
O miocárdio foi dividido em 17 segmentos para orientação topográfica: quatro segmentos na região apical (ântero-apical, septo-apical, ínfero-apical e látero-apical), seis segmentos na região médioventricular (anterior, ântero-septal, ínfero-septal, inferior, ínfero-lateral e ântero-lateral), seis segmentos na região basal (anterior,

ântero-septal, ínfero-septal, inferior, ínfero-lateral e ântero-lateral), todos no eixo curto e um segmento apical na região médioventricular do eixo longo vertical.

O modelo de 17 segmentos foi adotado baseado nas informações de estudos de autópsia (Edwards e cols. 1981) e em normatizações (American Heart Association 1992, 2002) que demonstraram a melhor concordância com os dados anatômicos existentes e com os outros métodos diagnósticos de imagem já rotineiramente empregados na prática clínica, como por exemplo a ecocardiografia.

A correlação do território de distribuição das artérias coronárias com os segmentos do miocárdio foi realizada da seguinte forma: A artéria descendente anterior foi representada pelos segmentos ântero-apical e septo-apical das regiões apical, médioventricular e basal do curto eixo e segmento apical do longo eixo vertical. A artéria circunflexa pelos segmentos látero-apical da região apical, ínfero-lateral e ântero-lateral das regiões médioventricular e basal do curto eixo. Finalmente, a artéria coronária direita foi representada pelos segmentos ínfero-apical da região apical, ínfero-septal e inferior das regiões médioventricular e basal do curto eixo.

Figura 2. Modelo dos 17 segmentos do miocárdio e a correlação do território de distribuição das artérias coronárias com os devidos segmentos (AHA, ACC, SNM, Circulation 2002).



Apical – região apical do ventrículo esquerdo (VE); Mid – região médioventricular do VE; Basal – região basal do VE

Quantificação da captação do radiotraçador no miocárdio:

A quantificação da captação do Tc-99m sestamibi ou tetrofosmin foi avaliada em cada segmento, de forma percentual, graduada em uma escala de zero a quatro:

- 0 = captação normal
- 1 = equívoco
- 2 = moderado (captação de 70-51%)
- 3 = grave (captação de 50-30%)
- 4 = ausente (captação <30%)

Devido à distribuição dos radiotraçadores de perfusão miocárdica sabidamente irregular, por variações devido à atenuação dos fótons e efeito volume parcial (Macintyre e cols. 1982), uma redução relativa nas contagens de até 30% nos segmentos inferior e ínfero-septal, bem como reduções de cerca de 20% nos outros segmentos do miocárdio foram identificadas como dentro do limite da normalidade (normal ou equívoco) (Dilsizian e cols. 1990).

Foi utilizado o escore somado de estresse (SSS), ou seja, a soma dos valores designados a cada um dos segmentos nas imagens de esforço. O resultado final foi classificado da seguinte maneira:

- $SSS < 4$ = normal
- $SSS 4 - 8$ = levemente anormal
- $SSS 9 - 13$ = moderadamente anormal
- $SSS > 13$ = severamente anormal.

O escore somado de repouso (SRS) foi obtido de forma similar com as imagens de repouso. Depois foi calculada a diferença dos dois escores ($SSS - SRS$) para a obtenção do escore somado de diferença (SDS). Esses escores foram utilizados para definição da extensão e gravidade dos defeitos de perfusão.

O tipo de defeito na perfusão miocárdica foi interpretado como:

- **Defeito de perfusão fixo:** defeito de captação do radiotraçador presente na imagem de esforço e repouso, sendo interpretado como fibrose desta área do miocárdio.

- **Reversibilidade parcial:** defeito de captação do radiotraçador na imagem de esforço com aumento da captação na imagem de repouso, porém sem alcançar os níveis normais, correspondendo à presença de isquemia associada à fibrose do miocárdio.
- **Reversibilidade completa:** defeito de captação do radiotraçador presente na imagem de esforço com desaparecimento total na imagem de repouso, representando padrão de isquemia miocárdica.

4.4 Análise Estatística

Na análise univariada, variáveis contínuas, expressas como média \pm desvio-padrão, foram comparadas pelo teste t de Student (para aquelas com distribuição normal) ou pelo teste de Mann-Whitney (não-paramétrico, para aquelas sem distribuição normal). Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado.

Na análise multivariada foi criado um modelo de regressão logística, no qual foram introduzidas, de forma sequencial, variáveis demográficas, do teste ergométrico e da cintilografia, a fim de determinar aquelas independentemente associadas com a ocorrência de RFC 1º minuto após o esforço físico normal ou reduzida.

Um valor $p < 0,05$ foi usado para definir significância estatística. O pacote estatístico SPSS, versão 10.0, foi utilizado para todas as análises.

5. RESULTADOS

5.1 Amostra

Foram selecionados 3.119 pacientes encaminhados para a realização da cintilografia miocárdica de perfusão com esforço físico e repouso com Tc-99m sestamibi ou tetrofosmin pela técnica tomográfica (SPECT), nos laboratórios de Medicina Nuclear do Cintilab, no período de um ano.

Foram excluídos 930 pacientes devido aos seguintes critérios:

- 794 pacientes estavam em uso de drogas beta-bloqueadoras e/ou antagonistas dos canais de cálcio e/ ou antiarrítmicos na ocasião do exame.
- 103 pacientes apresentavam as seguintes alterações no ECG basal: distúrbios da condução átrio-ventricular de grau avançado, bloqueio completo do ramo esquerdo, taquiarritmia crônica ou ritmo de marcapasso cardíaco definitivo.
- 26 pacientes apresentavam história de IAM há menos de 30 dias.
- 7 pacientes tiveram problemas técnicos durante a realização da cintilografia miocárdica que impossibilitaram a interpretação adequada.

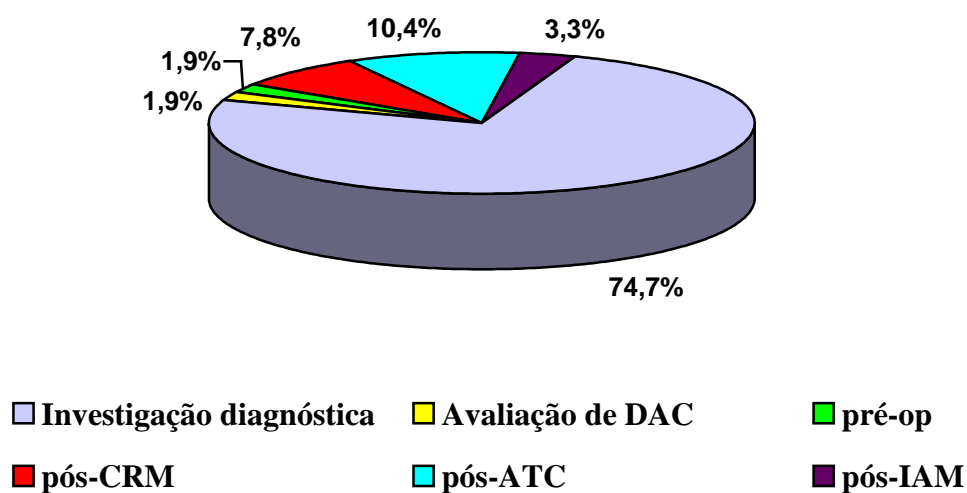
Conseqüentemente, restaram 2.189 pacientes que preencheram os critérios preestabelecidos e foram analisados.

Esta população foi formada por 1.294 homens (59,1%) e 895 mulheres (40,9%) com a média da idade de $56,7 \pm 10,5$ anos (18 – 87 anos).

As indicações para realização do SPECT foram as seguintes (Figura 2):

- a) Investigação diagnóstica de DAC: 1.635 pacientes
- b) Avaliação de DAC conhecida: 42 pacientes
- c) Avaliação pré-operatória de cirurgia não-cardíaca: 42 pacientes
- d) Avaliação após cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM): 170 pacientes
- e) Avaliação após angioplastia transluminal coronária (ATC): 227 pacientes
- f) Avaliação pós-IAM: 73 pacientes

Figura 3. Indicações para o exame de tomografia de perfusão miocárdica



Em relação aos fatores de risco para doença cardiovascular, o mais prevalente foi história familiar de DAC (58,8%), seguido pela dislipidemia (55,1%) e hipertensão arterial sistêmica (47,6%). Os outros fatores de risco relevantes, porém menos frequentes foram obesidade (22,8%), tabagismo (18,8%) e diabetes mellitus (10,9%).

As características demográficas da população estudada estão demonstradas na tabela 1.

Tabela 1 – Características demográficas da população estudada.

VARIÁVEIS	N (%)
	2.189 (100%)
Sexo: Masculino	1.294 (59,1%)
Feminino	895 (40,9%)
Idade (em anos, média \pm DP)	56,7 \pm 10,5
IAM prévio	262 (12,0%)
Angina instável	46 (2,1%)
Angina de peito	263 (12,0%)
Dor torácica atípica	579 (26,5%)
História de ICC	41 (1,9%)
História Familiar de DAC	1288 (58,8%)
Dislipidemia	1207 (55,1%)
Hipertensão Arterial	1042 (47,6%)
Obesidade	499 (22,8%)
Tabagismo	411 (18,8%)
Diabetes Mellitus	238 (10,9%)
História de ATC	279 (12,8%)
História de CRM	193 (8,8%)

ATC-angioplastia transluminal coronária; CRM-cirurgia de revascularização miocárdica; DAC-doença arterial coronariana; DP-desvio-padrão; IAM-infarto agudo do miocárdio; ICC-insuficiência cardíaca congestiva.

5.2 Teste Ergométrico (TE)

O tempo de realização do esforço físico foi em média de $8,9 \pm 3,8$ minutos.

A maioria dos pacientes (88,3%) não referiu sintomas durante o TE. A queixa de dor precordial típica, limitante, induzida pelo esforço esteve presente em 190 pacientes (8,7%) e a dor torácica não limitante foi relatada por 65 pacientes (3,0%).

A incompetência cronotrópica esteve presente em 211 pacientes (9,6%).

5.2.1 Análise do Eletrocardiograma (ECG)

Os testes ergométricos foram considerados positivos em 1.099 pacientes (50,2%), sendo que destes, 518 pacientes (23,6%) apresentaram infradesnívelamento do segmento S-T ≥ 1 mm e < 2 mm e 581 pacientes (26,6%) apresentaram infradesnívelamento do segmento S-T ≥ 2 mm. Os testes inconclusivos foram encontrados em 445 pacientes (20,3%) devido à presença de ECG basal alterado.

5.2.2 Escore de exercício de Duke e Dados Hemodinâmicos

De acordo com o escore de Duke, 579 pacientes (26,5%) foram classificados como baixo risco, 1.470 pacientes (67,2%) como de risco intermediário e 140 pacientes (6,4%) como de alto risco. A média do escore de Duke e dos dados hemodinâmicos analisados no TE podem ser vistos na Tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros observados no Teste Ergométrico (TE).

<i>Parâmetros do TE</i>	<i>Média ± DP</i>	<i>Mínimo – Máximo</i>
Duração do exercício (min)	8,9 ± 3,8	1 – 21
PAS basal	138,8 ± 22,2	80 – 230
PAD basal	83,7 ± 10,7	50 – 120
PAS máxima	187,8 ± 28,3	80 – 295
PAD máxima	83,8 ± 12,3	50 – 160
FC basal	79,3 ± 13,4	48 – 193
FC máxima	156,3 ± 16,9	82 – 233
% FC max prevista	95,3 ± 9,7	54 – 174
FC 1ºminuto	138,8 ± 17,6	50 – 222
RFC 1ºminuto	22,4 ± 9,8	-8 / +69
Escore de Duke	0,2 ± 6,9	-24 / +16

DP – desvio-padrão; FC - frequência cardíaca; FC máxima- frequência cardíaca máxima alcançada no esforço; % FC max prevista- percentual da frequência cardíaca máxima prevista para a idade; PAD- pressão arterial diastólica; PAS- pressão arterial sistólica; RFC- recuperação da frequência cardíaca.

5.3 Recuperação da FC no primeiro minuto após o esforço físico

O valor médio da RFC 1º minuto foi de $22,4 \pm 9,8$ bpm.

Baseado na literatura, foi considerado como recuperação anormal, ou seja, recuperação reduzida da FC, o valor igual ou inferior a 12 bpm (Cole e cols. 1999). Desta forma, 284 (13,0%) apresentaram a RFC 1º minuto reduzida. As características dos pacientes com e sem RFC 1º minuto reduzida podem ser observadas na tabela 3.

Os pacientes que apresentaram RFC 1º minuto reduzida eram mais idosos que os pacientes com RFC 1º minuto normal ($62,6 \pm 10,6$ anos versus $55,7 \pm 10,9$ anos; $p < 0,0001$). Não houve diferença significativa entre os sexos ($p = 0,52$).

Dentre os fatores de risco para DAC, HAS ($p < 0,05$) e diabetes mellitus ($p < 0,05$) foram mais prevalentes entre aqueles com RFC 1º minuto anormal.

Houve associação significativa entre a RFC 1º minuto reduzida com a história prévia de CRM ($p < 0,005$); mas não com a história prévia de ATC, de IAM, de angina instável, angina de peito ou sintomas de ICC.

Em relação à associação da RFC 1º minuto com outros parâmetros observados no TE, os pacientes que apresentaram a RFC 1º minuto reduzida realizaram menos tempo de exercício ($p < 0,0001$), tiveram níveis basais de pressão arterial sistólica ($P < 0,0001$) e diastólica ($p < 0,05$) mais elevados, FC basal (no repouso) mais elevada ($p < 0,0001$), e alcançaram menores valores de FC no esforço máximo ($p < 0,0001$), com menor percentual da FC prevista para idade ($p < 0,005$). Estes dados podem ser vistos na tabela 4.

Tabela 3. Comparação dos dados demográficos entre os pacientes com a RFC 1º minuto normal e reduzida após o exercício físico

Variável	RFC 1º min normal	RFC 1º min	Valor p
	(>12 bpm) N = 1.905	reduzida (≤ 12 bpm) N = 284	
Idade em anos	55,7 ± 10,9	62,6 ± 10,6	<0,0001
Sexo: Masculino	1.121 (58,8%)	173 (60,9%)	0,52
Feminino	784 (41,1%)	111 (39,1%)	
História de IAM	221 (11,6%)	41 (14,4%)	0,17
Angina Instável	36 (1,9%)	10 (3,5%)	0,07
Angina de peito	228 (11,9%)	35 (12,3%)	0,34
História de ICC	32 (1,7%)	9 (3,2%)	0,09
História de ATC	239 (12,5%)	42 (14,8%)	0,29
História de CRM	153 (8,0%)	40 (14,1%)	0,002
Hipertensão arterial	891 (46,7%)	151 (53,2%)	0,04
Diabetes mellitus	209 (10,9%)	44 (15,5%)	0,02
Dislipidemia	1042 (54,7%)	165 (58,1%)	0,30
Obesidade	422 (22,1%)	77 (27,1%)	0,06
Tabagismo	357 (18,7%)	54 (19,0%)	0,93
HF de DAC	1128 (59,2%)	160 (56,3%)	0,36

ATC - angioplastia transluminal coronária; CRM – cirurgia de revascularização miocárdica; HF de DAC – história familiar de doença arterial coronariana; IAM - infarto agudo do miocárdio; ICC - insuficiência cardíaca congestiva.

Tabela 4. Comparação das variáveis obtidas no teste ergométrico entre os pacientes com RFC 1º minuto normal e reduzida.

Variável (média ± DP)	RFC1º minuto Normal	RFC 1º minuto Reduzida	Valor p
Duração do exercício*	9,2 ± 3,8	7,0 ± 2,9	<0,0001
PAS basal (mmHg)	137,2 ± 22,1	143,9 ± 22,0	<0,0001
PAD basal (mmHg)	83,5 ± 10,7	85,0 ± 10,3	0,02
PAS máxima (mmHg)	187,3 ± 27,9	190,7 ± 30,6	0,08
PAD máxima (mmHg)	83,5 ± 12,3	85,3 ± 12,1	0,02
FC basal (bpm)	78,4 ± 12,9	85,1 ± 15,3	<0,0001
FC máxima atingida (bpm)	157,4 ± 16,6	148,5 ± 17,4	<0,0001
% FC max prevista	95,9 ± 8,2	93,4 ± 9,5	0,004
Escore de Duke	0,26 ± 6,9	-0,5 ± 6,7	0,10

bpm – batimentos por minuto; *DP*-desvio-padrão; * duração do exercício em minutos; FC máxima - frequência cardíaca máxima alcançada no esforço; % FC max prevista – percentual da frequência cardíaca máxima prevista para idade; PAD-pressão arterial diastólica; PAS-pressão arterial sistólica.

5.4 Tomografia de Perfusão Miocárdica

Foram encontradas cintilografias anormais em 544 pacientes (24,9%). Destes, 284 pacientes (13,0%) receberam o laudo de isquemia, 54 pacientes (2,5%) receberam o laudo de fibrose e 206 pacientes (9,4%) receberam o laudo de isquemia associada à fibrose do miocárdio.

As cintilografias anormais foram significativamente mais freqüentes nos indivíduos mais idosos ($p<0,0001$), no sexo masculino ($p<0,0001$), assim como nos pacientes com história prévia de IAM ($p<0,0001$), de angina de peito ($p<0,0001$), de ICC ($p<0,0001$), de ATC ($p<0,0001$) e de CRM ($p<0,0001$).

Dentre os fatores de risco para DAC analisados, os determinantes do SPECT anormal, foram a presença de hipertensão arterial ($p<0,005$), de diabetes mellitus ($p<0,0001$), de dislipidemia ($p<0,0001$), obesidade ($p<0,05$) e história familiar de DAC ($p<0,05$).

Os dados demográficos da população estudada, comparados com o resultado do SPECT do miocárdio, podem ser observados na tabela 5.

Tabela 5. Dados demográficos da população estudada, comparados com o resultado do SPECT do miocárdio.

Variável	SPECT Normal N = 1.645	SPECT Anormal N = 544	Valor p
Idade em anos (média ± DP)	55,8 ± 11,2	59,0 ± 10,5	<0,0001
Sexo: Masculino	872 (53,0%)	422 (77,6%)	<0,0001
Feminino	773 (47,0%)	122 (22,4%)	
História de IAM	58 (3,2%)	204 (37,5%)	<0,0001
Angina Instável	25 (1,5%)	21 (3,9%)	0,003
Angina de peito	157 (9,6%)	106 (19,5%)	<0,0001
História de ICC	18 (1,1%)	23 (4,2%)	<0,0001
História de ATC	109 (6,6%)	172 (31,6%)	<0,0001
História de CRM	64 (3,9%)	129 (66,8%)	<0,0001
Hipertensão arterial	754 (45,8%)	288 (52,9%)	0,004
Diabetes mellitus	155 (9,4%)	98 (18,0%)	<0,0001
Dislipidemia	858 (52,1%)	349 (64,1%)	<0,0001
Obesidade	356 (21,6%)	143 (26,3%)	0,02
Tabagismo	312 (18,9%)	99 (18,1%)	0,69
HF de DAC	944 (57,4%)	344 (63,2%)	0,02

ATC - angioplastia transluminal coronária; CRM – cirurgia de revascularização miocárdica; DP- desvio padrão; IAM - infarto agudo do miocárdio; ICC - insuficiência cardíaca congestiva; HF de DAC- história familiar de doença coronariana.

Correlações significativas também foram observadas entre os resultados da cintilografia e as variáveis obtidas durante o TE. O grupo de pacientes com SPECT anormal apresentou níveis tensionais no repouso mais elevados ($p < 0,005$), atingiu menores valores de FC no esforço máximo ($p < 0,0001$), e conseqüentemente apresentou um menor percentual da frequência cardíaca máxima prevista para a idade ($p < 0,0001$). Estes pacientes também tiveram menores valores na recuperação da FC no primeiro minuto após o esforço máximo ($p < 0,05$) e menor duração do esforço físico ($p < 0,0001$). Estes dados estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Comparação das variáveis obtidas no teste ergométrico entre os pacientes com SPECT normal e anormal.

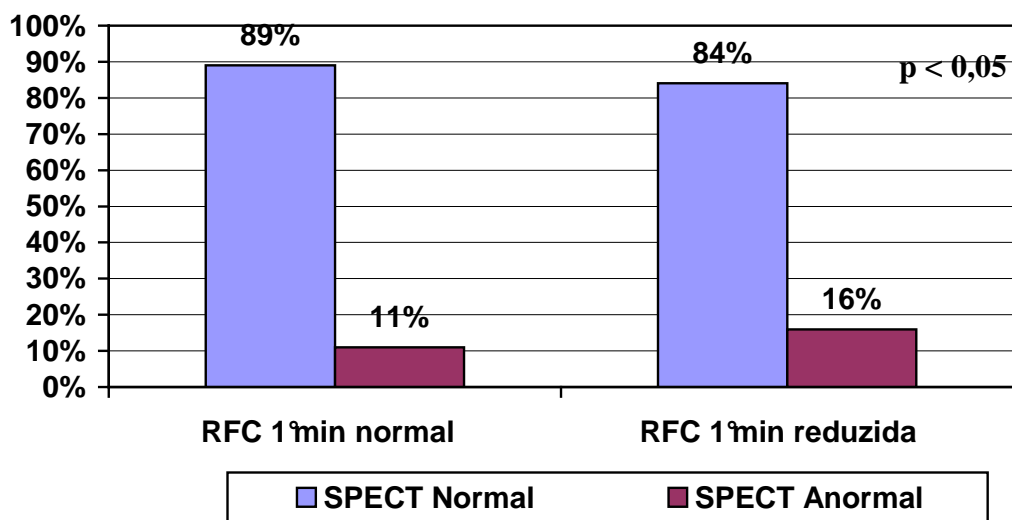
Variável (média \pm DP)	SPECT Normal	SPECT Anormal	Valor p
Duração do exercício (minutos)	9,1 \pm 4,1	8,0 \pm 2,6	<0,0001
PAS basal (mmHg)	137,1 \pm 22,0	140,9 \pm 22,8	0,001
PAD basal (mmHg)	83,3 \pm 10,5	84,9 \pm 11,1	0,003
PAS máxima (mmHg)	188,3 \pm 28,1	186,1 \pm 28,8	0,12
PAD máxima (mmHg)	83,4 \pm 12,4	84,8 \pm 12,0	0,01
FC basal (bpm)	79,4 \pm 13,4	78,7 \pm 13,5	0,26
FC máxima atingida (bpm)	158,3 \pm 16,2	150,1 \pm 17,6	<0,0001
FC 1ºminuto (bpm)	135,6 \pm 16,8	128,5 \pm 18,7	<0,0001
RFC 1ºminuto (bpm)	22,6 \pm 9,5	21,5 \pm 10,6	0,03
% FC max prevista	96,2 \pm 9,1	92,6 \pm 10,8	<0,0001

bpm – batimentos por minuto; FC máxima - frequência cardíaca máxima alcançada no esforço; FC 1ºminuto - frequência cardíaca no 1ºminuto da fase de recuperação; % FC max prevista - percentual da frequência cardíaca máxima prevista para a idade; PAD-pressão arterial diastólica; PAS-pressão arterial sistólica; RFC-recuperação da frequência cardíaca.

5.5 Comparação dos pacientes com RFC 1ºminuto normal e reduzida após o esforço físico com o resultado da cintilografia miocárdica de perfusão

Ao comparar os pacientes com RFC 1ºminuto normal e reduzida após o esforço físico com o resultado do SPECT, foi observado que o grupo de pacientes com RFC 1ºminuto reduzida apresentou maior prevalência de exames anormais (16% versus 11%, $p < 0,05$) (Figura 4).

Figura 4. Comparação entre a incidência de SPECT normal e anormal em pacientes com RFC 1ºminuto normal e reduzida.



5.5.1 Comparação entre a RFC 1ºminuto após o esforço físico e as variáveis de quantificação do defeito de perfusão do SPECT do miocárdio

Os pacientes com RFC 1ºminuto reduzida, comparados aos pacientes com RFC 1ºminuto normal, apresentaram defeitos de captação na cintilografia miocárdica acometendo um número maior de segmentos do VE ($1,6 \pm 2,9$ versus $1,0 \pm 2,2$; $p < 0,005$). A extensão e a intensidade dos defeitos, evidenciadas pelos escores (SSS, SRS e SDS) também foram maiores nos pacientes com RFC 1ºminuto reduzida (tabela 7).

Tabela 7. Comparação das variáveis de quantificação do SPECT entre os pacientes com RFC 1ºminuto normal e reduzida.

Variável (média ± DP)	RFC 1ºminuto Normal	RFC 1ºminuto Reduzida	Valor p
Nº de segmentos VE anormais	$1,0 \pm 2,2$	$1,6 \pm 2,9$	0,002
SSS	$3,3 \pm 6,0$	$4,9 \pm 8,1$	0,002
SRS	$1,8 \pm 4,1$	$2,8 \pm 5,6$	0,009
SDS	$1,4 \pm 3,3$	$2,1 \pm 4,0$	0,007

DP – desvio padrão; Nº de segmentos VE – número de segmentos do ventrículo esquerdo; SDS – escore somado da diferença; SRS – escore somado de repouso; SSS – escore somado de estresse.

5.6 Análise do SSS e da RFC 1º minuto após o esforço físico nos diferentes grupos classificados segundo o escore de exercício de Duke

Houve uma correlação significativa entre o SSS e o escore de Duke.

O grupo de pacientes com escore de Duke de alto risco apresentou maiores defeitos de perfusão, indicados por um SSS mais elevado, quando comparados aos pacientes com escore de risco intermediário ($6,5 \pm 8,3$ versus $3,8 \pm 7,0$; $p < 0,0001$) e baixo ($6,5 \pm 8,3$ versus $3,3 \pm 5,7$; $p < 0,0001$).

Os valores da RFC 1º minuto foram, em média, muito similares nos três grupos de risco do escore de Duke: $22,7 \pm 9,8$ bpm no grupo de pacientes com escore de baixo risco, $22,2 \pm 9,6$ bpm no grupo de risco intermediário e $22,9 \pm 11,3$ bpm no grupo de alto risco. Não foi observada nenhuma correlação significativa entre os grupos de risco classificados pelo escore de Duke e a RFC 1º minuto ($p = 0,48$).

Estes dados podem ser observados na tabela 8.

Tabela 8. Correlação do SSS e da RFC 1º minuto com a classificação do escore de exercício de Duke.

Variáveis	Baixo Risco	Risco	Alto risco	Valor p
(média ± DP)	Intermediário			
SSS	$3,3 \pm 5,7$	$3,8 \pm 7,0$	$6,5 \pm 8,3$	$< 0,0001$
RFC 1º minuto (bpm)	$22,7 \pm 9,8$	$22,2 \pm 9,6$	$22,9 \pm 11,3$	0,484

bpm – batimentos por minuto; DP – desvio padrão; RFC 1º minuto – recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após o exercício físico; SSS – escore somado de estresse.

5.7 Análise do subgrupo da população sem DAC conhecida comparada ao subgrupo com DAC conhecida

Do total de 2.189 pacientes estudados, 1.677 pacientes (76,6%) foram encaminhados para a realização da cintilografia miocárdica de perfusão visando à investigação diagnóstica de DAC e a avaliação pré-operatória de cirurgia não-cardíaca, constituindo um subgrupo da população sem DAC estabelecida.

Houve um predomínio significativo do sexo masculino no grupo de pacientes com DAC conhecida comparado ao grupo sem DAC conhecida. O grupo de pacientes com DAC apresentou maior prevalência de diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade e história familiar de DAC.

A comparação dos dados demográficos entre os subgrupos de pacientes sem e com DAC conhecida se encontra na tabela 9.

Tabela 9. Comparação dos dados demográficos entre os subgrupos de pacientes sem DAC conhecida e com DAC conhecida

Variável	Sem DAC conhecida N = 1.677	Com DAC conhecida N = 512	Valor p
Idade em anos (média ± DP)	55,9 ± 11,2	58,0 ± 10,7	<0,0001
Sexo: Masculino	892 (53,2%)	402 (78,5%)	<0,0001
Feminino	785 (46,8%)	110 (21,5%)	
Hipertensão arterial	787 (46,9%)	255 (49,8%)	0,26
Diabetes mellitus	169 (5,9%)	84 (16,4%)	<0,0001
Dislipidemia	883 (52,6%)	324 (63,3%)	<0,0001
Obesidade	350 (20,9%)	141 (27,5%)	0,02
Tabagismo	318 (18,9%)	93 (18,1%)	0,74
HF de DAC	937 (55,9%)	351 (68,5%)	<0,0001

DAC – doença arterial coronária; DP- desvio padrão; HF de DAC- história familiar de doença coronariana.

Dentre as variáveis obtidas no TE, o grupo de pacientes com DAC comparado ao grupo sem DAC conhecida atingiu menores valores de FC máxima durante o exercício, com menor percentual da FC máxima prevista para a idade, obteve menor valor na RFC 1º minuto e menor duração do exercício. Este grupo também apresentou maiores escores de quantificação do defeito de perfusão no SPECT.

A comparação destas variáveis entre os subgrupos de pacientes sem e com DAC estabelecida se encontra na tabela 10.

Tabela 10. Comparação das variáveis obtidas no TE e no SPECT do miocárdio entre os pacientes sem DAC conhecida e com DAC conhecida

Variável (média ± DP)	Sem DAC conhecida	Com DAC conhecida	Valor p
Duração do exercício (minutos)	8,9 ± 2,8	8,5 ± 2,8	0,003
PAS basal (mmHg)	137,7 ± 22,2	139,2 ± 22,3	0,16
PAD basal (mmHg)	83,6 ± 10,7	84,1 ± 10,5	0,35
PAS máxima (mmHg)	188,4 ± 28,1	185,6 ± 28,8	0,04
PAD máxima (mmHg)	83,7 ± 12,5	84,1 ± 11,6	0,43
FC basal (bpm)	79,4 ± 13,3	78,5 ± 12,8	0,19
FC máxima atingida (bpm)	157,7 ± 16,4	151,4 ± 17,9	<0,0001
FC 1º minuto (bpm)	135,0 ± 17,0	130,0 ± 18,7	<0,0001
RFC 1º minuto (bpm)	22,7 ± 9,7	21,4 ± 9,9	0,009
% FC max prevista	96,2 ± 7,8	94,0 ± 9,7	<0,0001
Escore de Duke	0,17 ± 6,7	0,15 ± 7,1	0,95
SSS	1,9 ± 4,0	8,7 ± 9,1	<0,0001
SRS	0,9 ± 1,8	5,4 ± 7,2	<0,0001
SDS	1,0 ± 3,0	3,3 ± 4,0	<0,0001

bpm – batimentos por minuto; DAC – doença arterial coronária; DP-desvio padrão; FC máxima - frequência cardíaca máxima alcançada no esforço; FC 1º minuto - frequência cardíaca no 1º minuto da fase de recuperação; % FC max prevista - percentual da frequência cardíaca máxima prevista para a idade; PAD-pressão arterial diastólica; PAS-pressão arterial sistólica; RFC-recuperação da frequência cardíaca; SDS-escore somado da diferença; SRS-escore somado de repouso; SSS-escore somado de estresse.

➤ ANÁLISE MULTIVARIADA

5.8 Análise de regressão logística

A análise de regressão logística foi utilizada para estabelecer o modelo que melhor identificasse as variáveis preditoras de RFC 1º minuto reduzida. As variáveis candidatas ao modelo foram:

- 1) Variáveis clínicas: idade, sexo, HAS, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, história familiar de DAC, história prévia de CRM, ATC e IAM.
- 2) Variáveis ergométricas: FC basal, FC máxima atingida, duração do exercício e incompetência cronotrópica (IC).
- 3) Variáveis cintilográficas: SSS, SRS, SDS e número de segmentos do VE.

5.8.1 Modelo para RFC 1º minuto reduzida

As covariáveis, com valor independente, preditoras de RFC 1º minuto reduzida foram: a idade ($p < 0,0001$), a FC basal ($p < 0,0001$), a duração do exercício físico ($p < 0,0001$), a IC ($p < 0,005$) e o SRS ($p < 0,05$) (tabela 11).

Tabela 11. Modelo para RFC 1ºminuto reduzida após o esforço físico

	Razão de chance	Valor p
Idade	39,1	0,0001
FC basal	58,6	0,0001
Duração do exercício	14,7	0,0001
Incompetência cronotrópica	8,2	0,004
SRS	6,7	0,01

FC – frequência cardíaca; SRS – escore somado de repouso

5.8.2 Modelo para RFC 1ºminuto reduzida no subgrupo sem DAC conhecida

As covariáveis, com valor independente, preditoras de RFC 1ºminuto reduzida no subgrupo de pacientes sem DAC estabelecida foram: a idade ($p < 0,0001$), a FC basal ($p < 0,0001$), a duração do exercício físico ($p < 0,001$), a IC ($p < 0,0001$) (tabela 12).

Tabela 12. Modelo para RFC 1ºminuto reduzida após o esforço físico no subgrupo de pacientes sem DAC conhecida

	Razão de chance	Valor p
Idade	27,7	0,0001
FC basal	52,9	0,0001
Duração do exercício	11,6	0,001
Incompetência cronotrópica	22,4	0,0001

FC – frequência cardíaca.

5.8.3 Modelo para RFC 1ºminuto reduzida no subgrupo com DAC conhecida

As covariáveis, com valor independente, preditoras de RFC 1ºminuto reduzida no subgrupo de pacientes com DAC estabelecida foram: a idade ($p < 0,0001$), a FC basal ($p < 0,0001$), a duração do exercício físico ($p < 0,005$), IC ($p = 0,05$) e o SRS ($p = 0,05$) (tabela 13).

Tabela 13. Modelo para RFC 1ºminuto reduzida após o esforço físico no subgrupo de pacientes com DAC conhecida

	Razão de chance	Valor p
Idade	16,1	0,0001
FC basal	12,1	0,0001
Duração do exercício	9,9	0,002
Incompetência cronotrópica	3,2	0,05
SRS	3,8	0,05

FC – frequência cardíaca; SRS – escore somado de repouso..

Figura 5. Exemplo de tomografia miocárdica de perfusão (SPECT) normal.

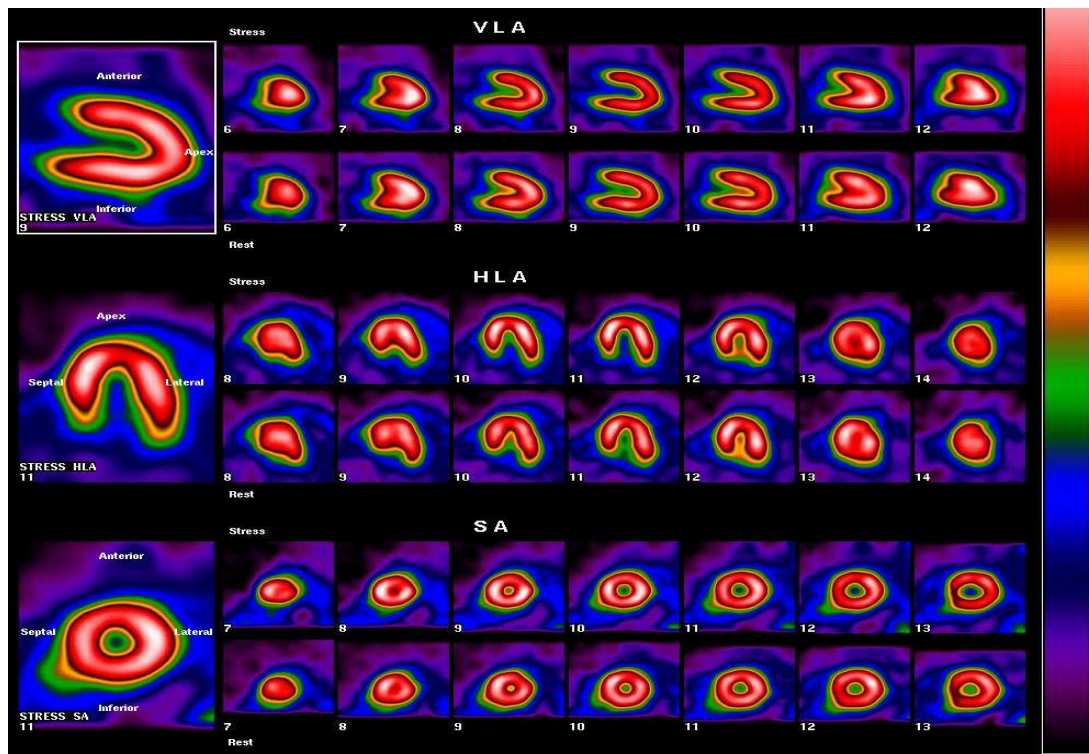
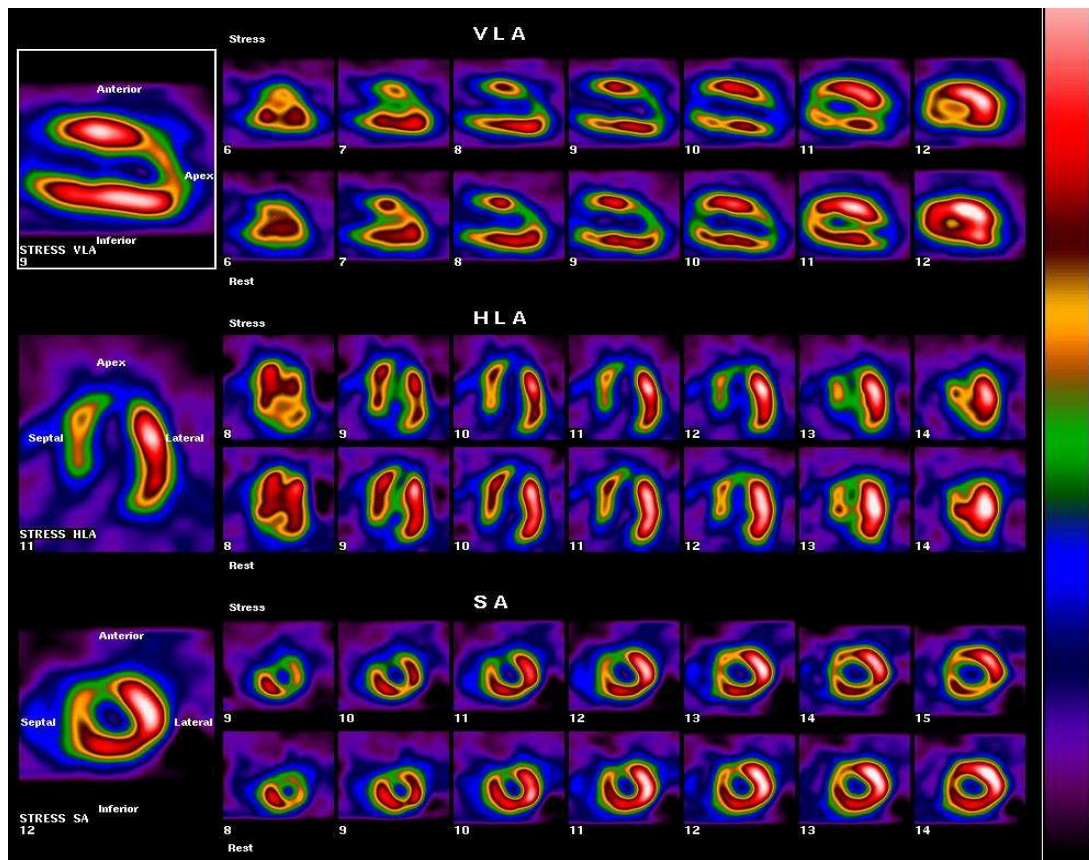


Figura 6. Exemplo de SPECT com defeito de perfusão parcialmente reversível.



6. DISCUSSÃO

Tradicionalmente, o TE tem sido interpretado através da análise dos parâmetros metabólicos, hemodinâmicos e eletrocardiográficos, objetivando o esclarecimento diagnóstico e informação prognóstica (Cufman e Hilles 2003). Novos estudos, demonstrando o valor prognóstico da recuperação inadequada da FC após o esforço físico adicionaram um novo parâmetro proporcionando um novo enfoque à interpretação do TE (Cole e cols. 1999, 2000; Nishime e cols. 2000; Shetler e cols. 2001). Estes estudos evidenciaram que o declínio da FC a um valor menor ou igual a 12 bpm no primeiro minuto após o exercício físico, conseqüente à reativação vagal anormal, é um forte preditor de mortalidade global. Entretanto, a despeito do valor prognóstico deste novo dado, seu valor diagnóstico e sua interação com outros preditores prognósticos reconhecidos permanecem incertos.

O presente estudo teve como objetivo identificar os preditores da RFC 1º minuto reduzida e verificar a correlação entre a RFC no primeiro minuto após o esforço físico com os marcadores prognósticos conhecidos de maior mortalidade do TE e da cintilografia de perfusão miocárdica.

Neste estudo, a opção por excluir os pacientes em uso de beta-bloqueadores, de antagonistas dos canais de cálcio e antiarrítmicos teve por finalidade evitar a influência destes medicamentos na resposta cronotrópica durante o exercício físico, e possivelmente, na RFC após o exercício físico, uma vez que até o momento, as interações destes medicamentos com a RFC após o esforço físico ainda não foram estabelecidas. Os estudos realizados foram discordantes com relação a estas interações. Shetler e cols. (2001) não encontraram nenhuma diferença significativa na curva de sobrevida do grupo de pacientes que estava em uso de beta-bloqueadores

comparado ao grupo que não estava em uso deste medicamento, quando ambos apresentaram RFC 1º minuto reduzida. Cole e cols. (1999) também não evidenciaram diferença significativa entre os pacientes que estavam em uso ou não dos beta-bloqueadores; entretanto, não foi encontrada associação significativa entre a RFC 1º minuto reduzida com maior mortalidade nos pacientes que estavam em uso dos antagonistas dos canais de cálcio não diidropiridínicos. Em um segundo estudo, deste mesmo grupo (Nishime e cols. 2000), não foi evidenciada nenhuma relação com os antagonistas dos canais de cálcio, porém houve interação significativa com os beta-bloqueadores, pois nos indivíduos em uso destes medicamentos, a RFC 1º minuto anormal não foi capaz de predizer maior mortalidade. Desai e cols. (2001a) também evidenciaram uma interação significativa dos beta-bloqueadores com a RFC 1º minuto e as variáveis cronotrópicas, demonstrando que os pacientes que estavam em uso destes medicamentos tiveram mais incompetência cronotrópica e menor RFC 1º minuto. Estes autores concluíram que o efeito indireto dos beta-bloqueadores na redução do cronotropismo devia ser a causa desta interação, sendo a anormalidade na RFC 1º minuto uma consequência da incompetência cronotrópica.

Os pacientes com bloqueio completo do ramo esquerdo foram excluídos, com o objetivo de minimizar o resultado falso-positivo no SPECT provocado por este distúrbio de condução, particularmente na topografia septal e nos pacientes submetidos à modalidade de estresse com esforço físico.

A exclusão dos pacientes com IAM com menos de 30 dias, na ocasião do exame, visou evitar a influência da redução do tônus parassimpático, ocasionado pelo IAM recente (La Rovere e cols. 1998), sobre a RFC 1º minuto.

Quanto à exclusão dos pacientes com ICC em classes funcionais mais avançadas (NYHA III e IV), o desequilíbrio do SNA, já demonstrado na literatura

(Casolo e cols. 1995; Saul e cols. 1988; Francis e cols. 1985) foi seu determinante. Além desta disautonomia, estes pacientes também apresentam a capacidade funcional reduzida, em consequência da própria gravidade da doença, originando mais um fator com provável interação na RFC 1º minuto. Apesar deste grupo de pacientes constituir um critério de exclusão pré-definido, nenhum paciente com estas características foi encaminhado para o exame de cintilografia com esforço físico no período de seleção da população deste estudo, o que pode ser atribuído ao fato que, como coube ao médico assistente a indicação do exame com sua modalidade de estresse, provavelmente estes pacientes foram submetidos a estresse farmacológico.

A maioria dos pacientes (74,7%) deste estudo foi encaminhada para a realização da cintilografia miocárdica de perfusão objetivando a investigação diagnóstica de DAC. Esta população foi constituída, predominantemente, por indivíduos do sexo masculino (59,1%), similar às publicações anteriores (Machecourt e cols. 1994; Hachamovitch e cols. 1996; 1998).

Esse estudo foi conduzido num laboratório de Medicina Nuclear que fornece atendimento ambulatorial privado, e avaliou os pacientes encaminhados para investigação de DAC e com DAC estabelecida, sendo por isso justificada a alta prevalência encontrada dos fatores de risco para esta doença, similar à prevalência demonstrada em outros estudos realizados com populações de características semelhantes, em centros de tratamento terciários (Cole e cols. 1999; Nishime e cols 2000). É possível que este fato tenha ocasionado viés na seleção da população estudada.

A média da RFC 1º minuto encontrada neste estudo foi maior que a descrita pela maioria dos estudos realizados até o momento, que apresentou valores, em média, de 17 a 19 bpm. A explicação para este achado pode estar relacionada ao uso

de diferentes protocolos do TE realizados por alguns estudos, especialmente os que utilizaram a recuperação de forma passiva, levando o paciente à posição supina imediatamente após o esforço máximo. Entretanto, mesmo quando este valor foi comparado aos dos trabalhos que também utilizaram o protocolo de Bruce, com o período de recuperação de forma ativa, em velocidade similar (Cole e cols. 1999; Nishime e cols. 2000; Diaz e cols. 2001), a média de RFC 1º minuto encontrada no presente estudo foi maior que a previamente descrita.

Uma segunda explicação para este achado pode ser baseada na teoria do antagonismo acentuado. A exclusão dos pacientes em uso de beta-bloqueadores, fato que não ocorreu nos estudos previamente publicados, possivelmente reduziu o número de testes com resposta cronotrópica atenuada, e conseqüentemente, reduziu também a probabilidade de uma ação atenuada do tônus vagal no primeiro minuto da fase de recuperação pós-esforço, ocasionando os maiores valores de RFC 1º minuto.

Na análise univariada, comparando os grupos de pacientes com RFC 1º minuto normal versus reduzida, foram observadas correlações significativas entre a RFC 1º minuto e algumas variáveis clínicas, variáveis do TE, e também com o resultado do SPECT do miocárdio.

Os pacientes com RFC 1º minuto reduzida, comparados aos pacientes com RFC 1º minuto normal, eram mais idosos ($p < 0,0001$), mais freqüentemente hipertensos ($p < 0,05$) e diabéticos ($p < 0,005$). A história prévia de CRM também demonstrou correlação significativa com a RFC 1º minuto reduzida ($p < 0,005$).

A ICC é caracterizada, em sua fisiopatologia, por anormalidades do eixo neuroendócrino com um desequilíbrio marcante do SNA, traduzido por aumento do tônus simpático e atenuação do tônus parassimpático (Francis e cols. 1985). Neste estudo não foi observada correlação significativa deste dado com a RFC 1º minuto

reduzida. Isto pode ser explicado pelo número pequeno de pacientes com história de sintomas de ICC (1,9%) evidenciado nesta amostra e pela exclusão daqueles com doença em fase mais avançada, com classes funcionais elevadas.

A análise multivariada foi realizada visando gerar um modelo capaz de identificar as covariáveis capazes de prever de forma independente a RFC 1º minuto reduzida, ajustadas de acordo com outras variáveis apontadas pela análise univariada. Foram identificadas como significativas as seguintes covariáveis: a idade, a FC basal, a duração do exercício físico, a incapacidade de alcançar 85% da FC máxima prevista e o SRS.

Foi observada uma correlação inversa entre a RFC 1º minuto e a idade ($p < 0,0001$). Este achado era esperado, pelo fato do processo fisiológico de envelhecimento levar a redução gradativa do controle autonômico da FC (Odemuyiwa e cols. 1992; Byrne e cols. 1996), sendo esta redução nitidamente evidenciada após a 6ª década de vida por alguns autores (Kajiser e Sachs 1985; Araújo e cols. 1991).

Também foram evidenciadas correlações expressivas entre a RFC 1º minuto reduzida e a FC no repouso mais elevada ($p < 0,0001$) e menor duração de exercício ($p < 0,0001$). Estas correlações também foram demonstradas pela maioria dos estudos publicados até o momento (Cole e cols. 1999, 2000; Nishime e cols. 2000; Watanabe e cols. 2001). Igualmente já foi descrita uma correlação negativa entre a FC no repouso e sua variabilidade (Malik e cols. 1990).

Alguns pesquisadores têm utilizado a RFC após o exercício físico como um marcador do condicionamento físico e da qualidade de saúde, por a considerarem como uma manifestação da função autonômica, diretamente relacionada ao tônus vagal. Foram demonstrados claramente por este estudo correlações significativas entre a RFC 1º minuto reduzida e alguns dos marcadores de condicionamento físico

inadequado, tais como a FC no repouso elevada, menor duração do exercício e a incapacidade de atingir 85% da FC máxima prevista para idade. Desta forma, ficou evidente que a RFC 1º minuto também pode ser utilizada como um indicador na avaliação da capacidade funcional, interagindo em conjunto aos outros indicadores já previamente identificados.

A capacidade de exercício, avaliada através da condição aeróbica, tem sido também implicada como um marcador prognóstico, tanto em pacientes com DAC, como em indivíduos saudáveis.

A condição aeróbica inadequada é um fator de risco modificável. A melhora na capacidade de exercício se reflete em melhora do prognóstico (Blair e cols. 1995; Pate e cols. 1995; Myers e cols. 2002). No entanto, em relação à RFC 1º minuto reduzida, um ponto que ainda não foi esclarecido, é se esta anormalidade seria um fator de risco capaz de ser tratado ou modificado.

O presente estudo não objetivou a avaliação prognóstica nem terapêutica dos pacientes de acordo com o resultado da RFC 1º minuto. Porém, é promissor o fato de ter correlacionado a RFC 1º minuto aos outros marcadores de capacidade funcional reduzida.

Recentemente, dois estudos retrospectivos demonstraram que pacientes portadores de DAC, após treinamento com exercícios, em programas de reabilitação cardíaca, apresentaram um significativo aumento na RFC 1º minuto. Em ambos os estudos, o programa de reabilitação cardíaca também reduziu a FC no repouso e aumentou o tempo de exercício (Hao e cols. 2002; Tiukinhoy e cols. 2003). Estes achados mantêm os seguintes questionamentos: se a melhora na RFC 1º minuto após o treinamento com exercícios é capaz de identificar os pacientes que provavelmente

irão se beneficiar da reabilitação cardíaca e se esta melhora na RFC 1º minuto não seria apenas uma representação da melhora da capacidade funcional.

Quanto à incompetência cronotrópica, já foi estabelecido na literatura que esta é um preditor independente de maior mortalidade global (Lauer e cols. 1999). Neste estudo, foi observada uma correlação direta significativa entre a RFC 1º minuto reduzida e a incompetência cronotrópica ($p < 0,005$). O significado deste achado ainda não foi bem esclarecido, uma vez que os estudos publicados até o momento são controversos. Desai e cols. (2001a) relacionaram a recuperação reduzida da FC após o exercício físico com a incompetência cronotrópica, demonstrando uma dependência significativa destas variáveis, concluindo que a RFC 1º minuto reduzida poderia ser explicada como um reflexo da incompetência cronotrópica. Todavia, outros estudos não evidenciaram esta dependência e demonstraram que a RFC 1º minuto reduzida foi mais preditiva de mortalidade que a incompetência cronotrópica (Cole e cols. 1999; 2000). Ainda em outro estudo, a RFC 1º minuto reduzida tendeu a apresentar maior poder preditivo de mortalidade na ausência da incompetência cronotrópica (Nishime e cols. 2000).

A incompetência cronotrópica no esforço tem sido interpretada como um equivalente isquêmico (Cufman e Hilles 2003), com capacidade de predizer tanto incidência e severidade angiográfica de DAC, como maior mortalidade global (Brenner e cols. 1995; Erickssen e cols. 1995; Sandvik e cols. 1995; Lauer e cols. 1996, 1999).

No presente estudo, apesar da correlação direta da incompetência cronotrópica com a RFC 1º minuto reduzida, não foi evidenciada nenhuma correlação entre esta e os indicadores diagnósticos de isquemia miocárdica provenientes do TE, como por exemplo, o escore de exercício de Duke. Este achado foi similar aos descritos por

Nishime e cols. (2000) que também não evidenciaram associação significativa entre a RFC 1º minuto reduzida e a mensuração do infradesnivelamento do segmento S-T ou a presença de angina induzida durante o TE. Entretanto, estes autores demonstraram associação significativa da RFC 1º minuto reduzida com a menor capacidade funcional e com maior mortalidade global. Vale ressaltar que os estudos que avaliaram a RFC 1º minuto e o escore de exercício de Duke como preditores de eventos demonstraram que as variáveis isquêmicas do escore de Duke, representadas pelas alterações do segmento S-T e pela presença de angina, apesar de apresentarem poder diagnóstico, não foram capazes de prever mortalidade global como a RFC 1º minuto reduzida (Cole e cols. 2000; Nishime e cols. 2000; Shetler e cols. 2001). Um questionamento a respeito deste achado nestes estudos pode estar relacionado ao benefício promovido pela subsequente revascularização miocárdica proporcionada aos pacientes com escore de Duke de alto risco.

Vários trabalhos já demonstraram que a extensão e a intensidade da isquemia induzida pelo estresse (Travin e cols. 1993; Moss e cols. 1993; Rouleau e cols. 1996) são preditores independentes de maior mortalidade cardíaca, e que a revascularização miocárdica nos pacientes que apresentam defeitos extensos de perfusão, quantificados pelo SSS, reduz significativamente o risco de eventos cardíacos não fatais e fatais (Hachamovitch e cols. 1998).

Neste estudo, em relação à cintilografia miocárdica de perfusão, foi observada uma correlação significativa entre o escore de alto risco de Duke e o escore de extensão do defeito de perfusão (tabela 8). Também foi evidenciado nos pacientes com RFC 1º minuto reduzida uma maior probabilidade de SPECT alterados (11% versus 16%; $p < 0,05$), e com valores maiores, em média, dos escores de quantificação do defeito de perfusão (Tabela 7). Até o momento, somente dois estudos compararam

os achados da perfusão miocárdica entre os pacientes com RFC 1º minuto normal e reduzida, e foram discordantes em seus resultados. Desai e cols. (2001b), num estudo com 100 pacientes, não demonstraram associação significativa entre o SSS e a RFC 1º minuto reduzida ($p=0,13$). Já Cole e cols. (1999), num estudo com 2.428 pacientes, observaram que o grupo com RFC 1º minuto reduzida apresentou maior probabilidade de ter anormalidades no exame de perfusão do miocárdio, quando comparado ao grupo com RFC 1º minuto normal (23% versus 19%; $p=0,01$).

Entretanto, apesar do presente estudo ter evidenciado maiores escores de extensão do defeito de perfusão nos pacientes que tiveram RFC 1º minuto reduzida, após o ajuste com as variáveis clínicas, ergométricas e cintilográficas, foi observado que os escores SSS e SDS, que avaliam isquemia, não foram capazes de prever a RFC 1º minuto reduzida, sendo somente o escore SRS, que avalia a extensão do defeito de captação no repouso, um preditor independente desta anormalidade.

Quando realizada a análise multivariada visando identificar as covariáveis preditoras de RFC 1º minuto reduzida no subgrupo de pacientes sem DAC conhecida, foram encontradas as mesmas covariáveis citadas no modelo para a população total, com exceção do SRS. Vale ressaltar que mesmo neste subgrupo sem doença estabelecida, não foi demonstrada uma associação significativa entre a RFC 1º minuto reduzida e os escores de avaliação de isquemia miocárdica.

De fato, os trabalhos realizados até o momento não evidenciaram correlação significativa entre a RFC 1º minuto reduzida e a presença de isquemia miocárdica. Shetler e cols. (2001) analisaram o valor diagnóstico da RFC 1º minuto reduzida, e demonstraram que este achado não foi capaz de identificar os pacientes com DAC severa quantificada pela cinecoronariografia.

A RFC 1º minuto reduzida não demonstrou ser um marcador de isquemia. Talvez, por isso, a habilidade da revascularização miocárdica em melhorar o prognóstico dos pacientes classificados como de alto risco, por apresentarem a RFC 1º minuto reduzida, ainda não tenha sido estabelecida.

Não obstante, foi evidenciado que o SRS foi um preditor independente de RFC 1º minuto reduzida ($p < 0,05$). Por ser o SRS um escore que avalia a extensão do defeito de perfusão na fase de repouso da cintilografia miocárdica, ele é considerado um escore que quantifica a fibrose, ou seja, o dano ocasionado ao miocárdio ventricular. Já foi demonstrado que o tamanho final do infarto do miocárdio, avaliado na fase de repouso do exame de perfusão, está associado com maior mortalidade cardíaca e também global, diferente da quantidade de “miocárdio em risco”, sinônimo da quantidade de isquemia miocárdica, que apesar de estar relacionada com um maior risco de novo IAM não fatal e fatal, não se correlacionou com maior mortalidade global (Miller e cols. 1995).

A explicação desta correlação direta entre a RFC 1º minuto reduzida e o maior dano miocárdico, quantificado pelo SRS, pode estar relacionada a um desequilíbrio do SNA provocado por este dano, ocasionando uma redução do tônus parassimpático. Este fato é similar ao desequilíbrio autonômico avaliado através da mensuração da VFC, conseqüente à disfunção sistólica do VE no pós-IAM (Kleiger e cols. 1987). Vale ressaltar também que ambos são marcadores de maior mortalidade global, e não especificamente de mortalidade cardíaca como é observado com a extensão da isquemia miocárdica, um marcador prognóstico de IAM não fatais e fatais.

Este estudo apresenta a limitação de não ter avaliado a FEVE. No entanto, apesar da disfunção sistólica do VE ser comprovadamente um forte preditor de mortalidade (White e cols. 1987), sua associação à RFC 1º minuto reduzida ainda não

foi completamente elucidada. Os dois estudos publicados que avaliaram esta correlação foram discordantes. Watanabe e cols. (2001) evidenciaram associação significativa entre a baixa FEVE e a RFC 1º minuto reduzida, no entanto, Desai e cols. (2001b) não demonstraram esta correlação.

Atualmente, é indubitável que a RFC 1º minuto após o esforço físico é um preditor independente de mortalidade global, acrescentando ao TE, informações sobre a resposta do sistema nervoso parassimpático ao exercício. Este estudo demonstrou correlações significativas entre a RFC 1º minuto após o esforço físico e os indicadores de condicionamento físico e da resposta cronotrópica. Da mesma forma observou-se uma associação significativa da RFC 1º minuto após o esforço físico com o SRS, um marcador de dano ao VE, porém não houve correlação com os marcadores ergométricos e cintilográficos de isquemia miocárdica.

No entanto, em relação a RFC 1º minuto após o esforço físico, outros estudos serão necessários para: determinar de que forma os medicamentos beta-bloqueadores e antagonistas dos canais de cálcio influenciam nesta variável; interpretar os resultados obtidos, mesmo com diferentes protocolos, e incorpora-los à prática clínica para estratificação de risco cardiovascular; e principalmente, oferecer alternativas terapêuticas e avaliar qual o impacto das intervenções na RFC 1º minuto após o esforço físico sobre o prognóstico dos pacientes.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresentou a limitação de não ter realizado a avaliação prognóstica dos pacientes selecionados, comparando apenas a variável RFC 1º minuto após o esforço físico aos parâmetros clínicos, ergométricos e cintilográficos validados na literatura.

Em relação à análise dos dados ergométricos, uma outra limitação foi não ter sido utilizada a ergoespirometria para avaliação adequada e não invasiva do limiar anaeróbio, através da mensuração do VO₂ máximo. Este parâmetro, tanto absoluto como relativo ao gênero e idade, representa um importante fator na avaliação de prognóstico dos indivíduos saudáveis ou cardiopatas.

Por ser a técnica de “gated-SPECT” muito recente, no início deste estudo ainda não se dispunha deste método no laboratório onde foi realizada a cintilografia miocárdica de perfusão, impossibilitando a obtenção das informações da função do VE e da mensuração do volume sistólico final e da FEVE.

Neste estudo, foram utilizados o sestamibi e o tetrofosmin para a realização do SPECT, dois sais diferentes ligados ao Tc-99m, porém vários estudos já comprovaram que ambos atuam de forma muito similar e que são equivalentes na sensibilidade.

8. CONCLUSÕES

1. Neste estudo prospectivo, os pacientes com RFC 1ºminuto reduzida, comparados aos pacientes com RFC 1ºminuto normal após o esforço físico, apresentaram frequência cardíaca e níveis tensionais no repouso mais elevados, incompetência cronotrópica e realizaram menor duração do exercício físico, avaliados pelo teste ergométrico. Além de maiores escores de quantificação do defeito de perfusão, avaliados pela cintilografia miocárdica de perfusão.
2. Na análise multivariada, a idade, a frequência cardíaca no repouso, a incompetência cronotrópica durante o exercício físico, a duração do exercício físico e a extensão do defeito de perfusão na fase de repouso, avaliada através do escore somado de repouso, foram preditores, com valor independente, da RFC 1ºminuto reduzida.
3. A RFC 1ºminuto reduzida após o esforço físico não se associou aos marcadores de isquemia miocárdica, como o escore de exercício de Duke e o escore somado de soma. Houve, no entanto, associação significativa com os marcadores reconhecidos de maior mortalidade cardiovascular do teste ergométrico, e com um marcador de dano miocárdico, representado pelo escore somado de repouso na cintilografia miocárdica de perfusão.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdel-Farrah A, Kamal AM, Pancholy S, et al. Prognostic implications of normal exercise tomographic thallium images in patients with angiographic evidence of significant coronary disease. *American Journal of Cardiology* 1994; 74: 769- 71.
- Amanullah AM, Berman DS, Erel J, et al. Incremental prognostic value of adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 1998; 82: 725- 30.
- American Heart Association, Cardiovascular Imaging Committee, American College of Cardiology; and Board of Directors, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine. Standardization of cardiac tomographic imaging. *Circulation* 1992; 86: 338- 9.
- American Heart Association: Scientific Statement. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002; 105: 539- 42.
- Arai Y, Saul JP, Albrecht P, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *American Journal Physiology* 1989; 256: H132-41.
- Araújo CGS. Protocolo ergométrico para o estudo da taquicardia inicial do exercício. In: *Anais do XIX Congresso Brasileiro de Fisiologia*. Sociedade Brasileira de Fisiologia 1984.
- Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Vagal Activity: effect of age, sex and physical achvity pattern. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1989, 22: 909- 11.

- Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Teste de esforço de 4 segundos: um protocolo para estudo da atividade vagal – resultados preliminares. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1991; 57 (Supl C): C81.
- Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropina and propranolol. *Clinical Autonomic Research* 1992; 2: 35- 40.
- Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 26: 639- 47.
- Berman DS, Kang X, Abidov A, et al. Prognostic value of myocardial perfusion SPECT comparing 17-segment and 20-segment scoring systems. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(6) (Suppl A): 445A.
- Bigger JT, Albrecht P, Steinman RC, et al. Comparison of time and frequency domain – based measures of cardiac parasympathetic activity in holter recordings after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1989; 64: 536- 8.
- Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1992a; 69: 891- 8.
- Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992b; 85: 164- 71.

- Bigger JT, Fleiss J, Rolnitzky LM, et al. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 21: 729- 36.
- Billman GE, Hoskins RS. Time-series analysis of heart rate variability during submaximal exercise: evidence for reduced cardiac vagal tone in animals susceptible to ventricular fibrillation. *Circulation* 1989; 80: 146- 57.
- Blair SN, Kohl HW III, Barlow CH, et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. *Journal of American Medical Association* 1995; 273: 1093- 8.
- Bodenheimer MM, Wackers FJTh, Schwartz RG, et al. Prognostic significance of a fixed thallium defect one to six months after onset acute myocardial infarction or unstable angina. *American Journal of Cardiology* 1994; 74: 1196- 9.
- Brenner SJ, Pashkow FJ, Harvey SA, et al. Chronotropic impairment predicts angiographic severity of coronary disease. *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): I-736.
- Brown KA, Broucher CA, Okada RD, et al. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evolution of chest pain. *Journal of American College of cardiology* 1983; 1(4): 994- 1001.
- Brown KA, Rowen M. Prognostic value of a normal exercise myocardial perfusion imaging study with angiographically significant coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 1993; 7: 865- 7.
- Byrne EA, Fleg JL, Vaitkevicius PV, et al. Role of aerobic capacity and body mass index in the age-associated decline in heart rate variability. *Journal Applied Physiology* 1996; 81: 743- 50.

- Carlson MD, Hsu J, Geha A. Effects of epicardial parasympathetic nerve stimulation on atrial cycle length in man. *Circulation* 1989; 80: II-599.
- Carlson MD, Hsu J, Geha A. Selective stimulation of parasympathetic nerves to the atrioventricular node increases atrioventricular conduction time in humans. *Circulation* 1990; 82: III-514.
- Casolo GC, Stroder P, Sulla A, et al. Heart rate variability and functional severity of congestive heart rate failure secondary to coronary artery disease. *European Heart Journal* 1995; 16: 360- 7.
- Castro CLB, Araújo CGS. A four-second unloaded and fast cycling test: a method to assess vagal tone in post-acute myocardial infarction. *Medical & Science in Sports & Exercise* 1991; 23 (Suppl): S165.
- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *The New England Journal Medicine* 1999; 341: 1351- 7.
- Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery after sub maximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascular healthy cohort. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132: 552- 5.
- Consenso Nacional de Ergometria. In Luiz E. Mastrocolla (ed) *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1995; 65 (1).
- Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, et al. Norepinephrine and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2003; 22 (1): 29- 52.
- Cufman GD, Hilles D. A new look at cardiac exercise testing. *The New England Journal Medicine* 2003; 348: 775-6.

- Dakik HA, Mahmarian JJ, Kimball KT, et al. Prognostic value of exercise 201-Tl tomography in patients treated with thrombolytic therapy during acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 2735- 42.
- DePasquale EE, Nody AC, DePuey EG, et al. Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. *Circulation* 1988; 77: 316- 27.
- Desai MY, De la Peña-Almaguer E, Mannting F. Abnormal heart rate recovery after exercise as a reflection of abnormal chronotropic response. *American Journal of Cardiology* 2001a; 87: 1164- 9.
- Desai MY, De la Peña-Almaguer E, Mannting F. Abnormal heart rate recovery after exercise: a comparasion wit known indicators of increased mortality. *Cardiology* 2001b; 96: 38- 44.
- Diaz LA, Brunken RC, Blackstone EH, et al. Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37: 1558- 64.
- Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM, et al. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reijection of thallium-201 after stress-redistribution imaging. *The New England Journal of Medicine* 1990; 323: 141- 6.
- II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2002; 78 (supl II): 1- 18.
- Dresing TJ, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Useful of impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality, independent of

the severity of coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 2000; 86: 602- 9.

- Dyer A, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: Findings in three Chicago epidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology* 1980; 112: 736- 49.
- Eagle KA, Coley CM, Newell JB, et al. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. *Annals of Internal Medicine* 1989; 110: 859- 66.
- Eckberg DL. Adaptation of human carotid baroreceptor cardiac reflex. *Journal of Physiology* 1977; 269: 579- 89.
- Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Standardized nomenclature and anatomic basis for regional tomographic analysis of the heart. *Mayo Clinic Proceedings* 1981; 56: 479- 97.
- Ellenbogen KA, Smith ML, Eckbug DL. Increased vagal cardiac nerve traffic prolongs ventricular refractoriness in patients undergoing electrophysiological testing. *American Journal of Cardiology* 1990; 65: 1345- 50.
- Ellestad MH. Chronotropic incompetence: the implications of heart response to exercise (compensatory parasympathetic hyperactivity?). *Circulation* 1996; 93: 1485- 7.
- Erickssen UH, Nielsen TT, Bagger JP, et al. Exercise stress testing in relation to coronary collaterals. *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): I-736.
- Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in post infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology* 1991; 18: 687- 97.

- Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *British Heart Journal* 1992; 67: 129- 37.
- Ferro G, Spinelli L, Duilio C, et al. Diastolic perfusion time at ischemic threshold in patients with stress-induced ischemia. *Circulation* 1991; 84: 49-56.
- Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche S, et al. Relative attenuation of sympathetic drive during exercise in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1985; 5 (4): 832- 9.
- Garcia EV, Vain Train K, Maddahi J, et al. Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *Journal of Nuclear Medicine* 1985; 26: 17- 26.
- Garcia EV, Cooke CD, Vain Train KF, et al. Technical aspects of myocardial perfusion SPECT imaging with technetium-99m sestamibi. *American Journal of Cardiology* 1990; 66: 23E –31E.
- Gibbons RJ. Commentary: Abnormal heart rate recovery after exercise. *The Lancet* 2002; 359: 1536- 7.
- Gillman M, Kannel W, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *American Heart Journal* 1993; 125: 1148- 54.
- Gillum R, Makuc D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *American Heart Journal* 1991; 121: 172- 7.

- Goldberg R, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-age men and women: the Framingham study. *Archives of Internal Medicine* 1996; 156: 505- 9.
- Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *The New England Journal Medicine* 1997; 297: 845- 50.
- Grassi G, Seravalle G, Giannattasio C, et al. Baroreflex and non-baroreflex modulation of vagalcardiac control after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1999; 84: 525-9.
- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known CAD. Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905- 14.
- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Incremental prognostic value of adenosine stress perfusion SPECT and impact on subsequent management in patients with or suspected of having myocardial ischemia. *American Journal of Cardiology* 1997; 80: 426- 33
- Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535- 43.
- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting eletrocardiograms. An evolution of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 2002; 105: 823- 9.
- Hao SC, Chai A, Kligfield P. Heart rate recovery response to symptom-limited treadmill exercise after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery

disease with and without recent events. *American Journal of Cardiology* 2002; 90: 763- 5.

- Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al. Decreased magnitude of heart rate components in coronary artery disease its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217- 24.
- Hayano J, Yamada A, Mukai S, et al. Severity of coronary atherosclerosis correlates with respiratory component of heart rate variability. *American Heart Journal* 1991; 121: 1070- 9.
- Hammond HK, Froelicher VF. Normal and abnormal heart rate responses to exercise. *Progress Cardiovascular Disease* 1985; 27: 271- 96.
- Hinkle LE, Carver ST, Plakum A. Slow heart rates and increased risk of cardiac death in middle aged men. *Archives of Internal Medicine* 1972; 129: 5- 8.
- Hjalmarson A, Gilpin E, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1990; 65: 547- 53.
- Huikuri HV. Heart rate variability in coronary disease. *Journal Internal Medicine* 1995; 237: 349- 57.
- Hull SS, Evans AR, Vanoli E, et al. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *Journal of the American College of Cardiology* 1990; 16: 978- 85.
- Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1994; 24: 1529- 35.

- Imaging Guidelines for nuclear cardiology procedures – part 2. In Stevem C. Port (ed). *Journal of Nuclear Cardiology* 1999; 6 (2): 53- 84.
- Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic Technetium-99m sestamibi imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32: 57- 62.
- Iskandrian AS, Chae SC, Heo J, et al. Independent and incremental prognostic value of exercise single photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 22: 665- 70.
- Kaijser L, Sachs C. Autonomic cardiovascular responses in old age. *Clinical Physiology* 1985; 5(4): 347- 57.
- Kannel WB. Epidemiologic insights into atherosclerotic cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. In: Pollock ML and Schmidt DH, Eds. *Heart Disease and Rehabilitation*. 3rd ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 1995: 3- 16.
- Kannel W, Wilson P, Blaire S. Epidemiologic assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *American Heart Journal* 1985; 109: 876- 85.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1987; 59: 256- 62.
- Kleiger RE, Bosner MS, Rottman JN, et al. Time-domain measures of heart rate variability. *Journal of Ambulatory Monitoring* 1993; 6: 1-18.

- Kirchheim HR. Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiological Review* 1976; 56: 100- 76.
- La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1995; 6: 761- 74.
- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. For the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigations. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet* 1998; 351: 478- 84.
- Lauer MS, Okin PM, Larson MG, et al. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 93: 1520- 6.
- Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *Journal of the American Medical Association* 1999; 281: 524- 9.
- Lauer MS. Editorial: Exercise testing for assessment of autonomic function. *American Heart Journal* 2002; 44: 580- 1.
- Lauer MS. Editorial: Is heart rate recovery a modifiable risk factor? *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2003; 23 (2): 88- 9.
- Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation Research* 1971; 29: 437- 45.
- Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 1976; 294: 1165- 70.
- Machecourt J, Longère P, Fagret D, et al. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging

according to extent of myocardial defect. *Journal of the American College of Cardiology* 1994; 23: 1096- 106.

- Macintyre WJ, Go RT, Hourser TS, et al. Evaluation of 180° and 360° reconstruction of the heart with thallium-201. *Digital Imaging: clinical advances in nuclear medicine* 1982: 661- 6.
- Mahmarian JJ, Boyce TM, Goldberg RK, et al. Quantitative exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for the enhance diagnosis of ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1990; 15 (2): 318- 29.
- Malik M, Cann AJ. Heart rate variability. *Clinic Cardiology* 1990; 13: 570-6.
- Malik M, Ferrell T, Camm J. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *American Journal of Cardiology* 1990; 10: 1049- 54.
- Malik M, Cann AJ. Heart rate variability and clinical cardiology. *British Heart Journal* 1994; 71: 3-6.
- Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106: 793-800.
- Marraccini P, Orcini E, Nassi G, et al. Effects of parasympathetic blocked on ischemic threshold in patients with exercise-induced myocardial ischemia. *American Journal of Cardiology* 1991; 68: 539- 42.
- Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger RN, et al. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic ^{99m}Tc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation* 1995; 92: 334- 41.

- Moss AJ, Goldstein RE, Hall WJ, et al. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from acute coronary event. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Journal of the American Medical Association* 1993; 269: 2379- 85.
- Mulcahy JK, Finzart A, Wright C, et al. Circadian variation of heart rate is affected by environment: a study of continuous electrocardiographic monitoring in members of a symphony orchestra. *British Heart Journal* 1990; 64: 388- 92.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346: 793- 801.
- Nishime EB, Cole CR, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *Journal of the American Medical Association* 2000; 284: 1392- 8.
- Nóbrega ACL, Castro CLB, Araújo CGS. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic system in the 4-s exercise test. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1990; 23: 1259- 62.
- Odemuyiwa O, Farrell TG, Malik M, et al. Influence of age on the relation between heart rate variability, left ventricular ejection fraction, frequency of ventricular extra systoles, and sudden death after myocardial infarction. *British Heart Journal* 1992; 67: 387- 91.
- Olsen CR, Fanestil DD, Scholander F. Some effects of breath holding and apneic underwater diving on cardiac rhythm in man. *Journal Applied Physiology* 1962; 17: 461- 6.
- Paffenbarger RSJr, Wing AL, Hyde RT. Physical activity as an index of heart rate attack risk in college alumni. *American Journal of Epidemiology* 1978; 108: 161- 75.

- Pamela FX, Gibson RS, Watson DD, et al. Prognosis with chest pains and normal thallium exercise scintigrams. *American Journal of Cardiology* 1985; 55: 920- 6.
- Parisi AS, Hartigan PM, Folland SD, et al. Evaluation of exercise thallium scintigraphy versus exercise electrocardiography in predicting survival outcomes and morbid cardiac events in patients with single and double-vessel disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30: 1256- 63.
- Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical active and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Journal of American Medical Association* 1995; 273: 402- 7.
- Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, et al. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 237- 48.
- Rapezzi C, Manes C, Branzi A. Increased heart rate is detrimental: the peripheral-plaque theory. *European Heart Journal* 1999; 1 Suppl H: H29- 32.
- Rosenblueth A, Simeone FA. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *American Journal of Physiology* 1934; 110: 42- 55.
- Rouleau JL, Talajik M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s- their risk factors, stratifications and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 27: 1119- 27.
- Sandvik L, Erickssen J, Ellestad M, et al. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men. *Coronary Artery Disease* 1995; 6: 667- 78.

- Saul JP, Arai Y, Berger RD, et al. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *American Journal of Cardiology* 1988; 61: 1292- 9.
- Schwartz RJ. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction. *European Heart Journal* 1999; 1 Suppl H: H33- 43.
- Schwartz PJ, Verrice RL, Lown B. Effects of stellectomy and vagotomy on ventricular refractoriness in dogs. *Circulation Research* 1977; 40: 536- 40.
- Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999; 100: 1035- 42.
- Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, et al. Heart rate recovery: Validation and methodological issues. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38: 1980- 7.
- Shields R Jr. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *Journal Clinic Neurophysiology* 1993; 10: 2- 13.
- Smith ML, Carlson MD, Thammes MD. Reflex control of the heart and circulation: implications for cardiovascular electrophysiology. *Cardiovascular Electrophysiology* 1991; 2: 441- 7.
- Stramba-Badile M, Vanoli E, De Ferrari GM, et al. Sympathetic-Parasympathetic interaction and accentuated antagonism in conscious dogs. *American Journal of Physiology* 1991; H335- 40.
- Tiukinhoy S, Beohar N, Hsie M. Improvement in Heart rate recovery after cardiac rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2003; 23: 84- 7.

- Travin MI, Boucher CA, Newell BA, et al. Variables associated with a poor prognosis in patients with an ischemia thallium-201 exercise test. *American Heart Journal* 1993; 125: 335- 44.
- Travin MI, Dessouki A, Cameron T, et al. Use of exercise technetium-99m sestamibi SPECT imaging to detect residual ischemia and for risk stratification after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1995; 75: 665- 9.
- Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, et al. Reduced heart variability and mortality risk in an elderly cohort: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878- 83.
- Van Train KF, Garcia EV, Maddahi J, et al. Multicenter trial validation for quantitative analysis of same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi myocardial tomograms. *Journal of Nuclear Medicine* 1994; 35: 609- 18.
- Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, et al. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients. *Circulation* 1999; 100 (14): 1521- 7.
- Wackers FJ, Bodenheimer M, Fleiss JL, et al. Thallium-201 factors affecting uniformity in interpretation of planar thallium-201 imaging in a multicenter trial. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 21: 1064- 74.
- Wackers FJ, Soufer R, Zaret BL. Nuclear cardiology. In Braunwald E (ed.). *Heart disease – A textbook of cardiovascular medicine* 1997, W.B. Saunders, 237- 316.
- Warner HR, Russell RO. Effect of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog. *Circulation Research* 1969; 24: 567- 73.

- Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as a predictors of mortality. The case of stress echocardiography. *Circulation* 2001; 104: 1911-6.
- White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular and end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44- 51.
- Wiens RD, Lafia P, Marder CM, et al. Chronotropic incompetence in clinical exercise testing. *American Journal of Cardiology* 1984; 54: 74- 8.
- Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractiviness. *Cardiovascular Research* 1975; 8: 647- 55.

ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____ abaixo assinado (a) estou sendo informado pela equipe do Laboratório de Medicina Nuclear do Cintilab que as informações médicas e os dados obtidos em meu exame de cintilografia miocárdica de perfusão com esforço físico e repouso serão utilizados para realização de um estudo científico.

Como não há necessidade de dados de identificação pessoal para este estudo, fica garantida a manutenção do sigilo médico.

Rio de Janeiro, ____/____/ 2000.

Assinatura do paciente

Pesquisador

ANEXO 2

Aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP do HUCFF

ANEXO 3

Ficha de coleta dos dados