



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – UFRJ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA

CARLITO LESSA DA SILVA

ASSOCIAÇÕES ENTRE O PULSO DE OXIGÊNIO E ALTERAÇÕES
PERFUSIONAIS NA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA

RIO DE JANEIRO
2016

CARLITO LESSA DA SILVA

**ASSOCIAÇÕES ENTRE PULSO DE OXIGÊNIO, ALTERAÇÕES
PERFUSIONAIS NA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA E
CORONARIOPATIA OBSTRUTIVA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Orientadores: Profª Drª Andrea Rocha de Lorenzo
Profº Dr Ronaldo de Souza Leão Lima

Rio de Janeiro
2016

SILVA, CARLITO LESSA DA
ASSOCIAÇÕES ENTRE PULSO DE OXIGÊNIO, ALTERAÇÕES
PERFUSIONAIS NA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA E
CORONARIOPATIA OBSTRUTIVA / CARLITO LESSA DA SILVA. RIO
DE JANEIRO: UFRJ / FACULDADE DE MEDICINA E INSTITUTO DO
CORAÇÃO EDSON SAAD, 2016.

73 f. ; 31 cm.

Orientadores: Prof^ª Dra. Andrea Rocha de Lorenzo e Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima.

Tese (Doutorado em Cardiologia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, 2016.

Referências bibliográficas: f. 63-67.

1. Consumo de Oxigênio. 2. Doença da Artéria Coronariana. 3. Isquemia Miocárdica. 4. Teste de Esforço – Métodos. 5. Testes de Função Respiratória. 6. Testes de Função Cardíaca. 7. Cintilografia. 8. Imagem de Perfusão do Miocárdio. 9. Cardiologia – Tese. I. Lorenzo, Andrea Rocha de. II. Lima, Ronaldo de Souza Leão. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia. IV. Título.

CARLITO LESSA DA SILVA

**ASSOCIAÇÕES ENTRE PULSO DE OXIGÊNIO, ALTERAÇÕES
PERFUSIONAIS NA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA E
CORONARIOPATIA OBSTRUTIVA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Aprovada em:

Prof^ª. Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira
Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ

Prof^ª. Dra. Maria Carolina Pinheiro Pessoa Landesmann
Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ

Prof. Dr. Michel Silva Reis
Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ

Prof. Dr. Ricardo Vivacqua Cardoso Costa
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Prof. Dr. Salvador Manoel Serra
Instituto Estadual de Cardiologia Aloísio de Castro- IECAC

*Dedico este trabalho
Aos meus pais Paulo (in memoriam), Laicy e irmãos.
“Que minha vida esteja à altura de suas virtudes”.*

A minha querida esposa, Adriana, companheira de todos os momentos, pelo amor, paciência nas ausências, suporte e estímulo constantes.

AGRADECIMENTOS

Entre um desejo e sua realização, há um universo de incertezas. Faço, aqui, um agradecimento especial às pessoas que atuaram de modo decisivo para que eu acreditasse que seria possível realizar este trabalho. Por isso, agradeço...

A Deus por me mostrar sempre respostas às questões árduas que a vida impõe e me confortar nos momentos difíceis.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Ronaldo Leão e Prof^a. Dra. Andrea Lorenzo, a incansável dedicação, ensinamentos e críticas sempre pertinentes para a construção desta tese. Meus eternos agradecimentos.

Aos pacientes do Instituto Nacional de Cardiologia, a confiança e carinho depositados neste Projeto, inspirando a busca incessante de novos conhecimentos que possam refletir em uma melhor conduta médica.

Ao Dr. Fernando César, amigo e grande entusiasta deste projeto, sem o qual esta pesquisa não teria se concretizado, a imensurável contribuição na realização dos testes de cardiopulmonar.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, ao Instituto do Coração Edson Saad e o Instituto Nacional de Cardiologia, a oportunidade.

Aos Professores e demais funcionários do Programa de Pós Graduação em Cardiologia da UFRJ, aqui representados pelo Prof. Nelson Souza e Silva e pela Profa. Glaucia Moraes, por abrilhantarem nossa formação.

Aos funcionários da Secretaria de Ensino de Pós-Graduação FM o carinho, em especial a Sra. Sonia Catarina.

Aos funcionários da Biblioteca Setorial do Hospital Clementino Fraga Filho a ajuda, o carinho e a dedicação, em especial a Sra. Eliana Rosa.

À FAETEC - Fundação de Apoio à Escola Técnica, o apoio e incentivo.

Ao Hospital Geral Dr. Beda, em especial ao Dr. Hebert Neves, o incentivo na partida e o acolhimento no retorno.

A todos os profissionais do Serviço de Medicina Nuclear do INC, em especial à Dra. Renata Felix, que prontamente disponibilizou o serviço para que este projeto fosse possível. Ao Dr. Clécio Gouvea pela enorme ajuda durante o arquivamento das cintilografias; A Enf. Selma, toda a dedicação a este projeto, e ainda, o carinho e paciência com os nossos

pacientes. À Srta. Marcela Contijo, o auxílio imensurável, marcação dos exames e fino trato com os nossos pacientes.

Ao Professor Salvador Serra, referência de saber em ergometria e ergoespirometria, o incentivo para realização deste projeto.

Ao Dr. Pablo Marino, a inestimável ajuda na interpretação das curvas do pulso de oxigênio.

À Dra. Beatriz Oliveira, a valiosa contribuição durante a análise estatística.

À Dra. Adriana Xavier e a Dra. Adriana Glavan, a amizade, e por permitiram a utilização da estação de trabalho para processamento dos exames.

A todos os profissionais do Serviço de Hemodinâmica do INC, em especial ao Dr. Sérgio Leandro e ao Dr. Fabrício Caied, a ajuda na seleção dos pacientes.

À Srta. Tayane, do setor de marcação de exames, a solicitude e disponibilidade em ajudar.

A todos os meus professores, que desde tenra idade me instigaram ao saber e ao senso crítico em especial a Profa. Lenise Dutra, Profa. Tininha, Prof. Aldimar (*in memória*) e a Profa. Taís Badaró.

Gostaria de agradecer aos meus amigos a amizade, o apoio, o ombro nas horas difíceis e por serem tão especiais. Da infância, Alessandro Souza, Marcelo Braga, Wellington Braz; da turma de Biologia/ UENF, Juliana Azevedo, Marina Porcaro e Fernanda Souza; da turma de Medicina, Deiva Mota e Flávio Zucolotto; do CDPI, Vânia Naue, Livia Pitta; da vida, Silvana Xavier, Renata Saul, Marilúcia Vieira, Vanuza Lima, Ivanir Tabai e Fabio Fully.

Finalmente, a todas as pessoas que torceram por mim, mesmo que de forma anônima ou discreta, e que por ventura não tenham sido mencionadas.

“Ao sermos bondosos com o outro, podemos aprender a ser menos egoístas: ao compartilharmos o sofrimento alheio, desenvolvemos maior preocupação pelo bem-estar de todas as criaturas. Esse é o ensinamento básico.”

Dalai Lama

RESUMO

SILVA, Carlito Lessa da. **Associações entre pulso de oxigênio, alterações perfusionais na cintilografia miocárdica e coronariopatia obstrutiva**. 2016. 73p. Tese (Doutorado em Cardiologia). Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2016.

Introdução: A associação entre as alterações da curva do pulso de oxigênio (PuO_2) durante o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) e a presença de isquemia miocárdica tem sido sugerida em alguns estudos.

Objetivo: Avaliar as associações entre as alterações na curva do PuO_2 e os achados na cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) em indivíduos com anatomia coronariana definida.

Métodos: Estudo prospectivo de 40 pacientes (60% homens, com média de idade de $57 \pm 9,6$ anos) com fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) de $64\% \pm 8,9\%$ no ecocardiograma e angiografia conhecida. Daqueles que tinham DAC, 11- tinham doença univascular, 06- tinham doença bivascular, 09- tinham doença trivascular e outros 14 não tinham DAC. Todos os indivíduos foram submetidos a um TCPE máximo no protocolo em rampa, sendo administrado no pico do esforço 25mCi de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi com aquisição das imagens em gama câmera realizada até 60 minutos. As variáveis de interesse do TCPE e da CPM foram registradas.

Resultados: O PuO_2 mostrou valores médios diferentes somente em relação ao sexo, com maiores valores para o sexo masculino ($p=0,017$). Em relação aos dados angiográficos, não foram encontradas associações entre as curvas do PuO_2 e a gravidade da DAC, $p>0,05$. A avaliação do *slope* do equivalente ventilatório do CO_2 (VE/VCO_2), mostrou associação com a gravidade da DAC $p<0,05$, mas não com os tipo de curva do PuO_2 . Por fim, verificou-se que o escore SRS foi um preditor independente dos tipos de curvas do PuO_2 C e D.

Conclusão: As alterações na morfologia da curva do PuO_2 , não mostraram associações com a presença de DAC e com o a gravidade da lesões angiográficas. Contudo as curvas do tipo C e D apresentaram associação com a presença de isquemia miocárdica e com a presença de fibrose miocárdica (SRS).

Palavras-chave: Pulso de oxigênio, doença arterial coronariana, isquemia miocárdica, teste cardiopulmonar de exercício, cintilografia de perfusão miocárdica.

ABSTRACT

SILVA, Carlito Lessa da. **Association between pulse of oxygen, changes in myocardial perfusion scintigraphy and coronary artery disease**. 2016. 73p. Tese 2016. Thesis (Doctorate in Cardiology). Faculty of Medicine and the Heart Institute Edson Saad Federal University of Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2016.

Introduction: The association between changes of O₂ pulse curve (PuO₂) during cardiopulmonary exercise testing (TECP) and the presence of myocardial ischemia has been suggested in some studies.

Objectives: To assess the association between changes in the curve of PuO₂ and scintigraphic (MPS) findings in patients with known coronary anatomy.

Methods: prospective study of 40 patients (60% men, mean age 57 ± 9.6 years), with ejection fraction (FEVE) $\geq 64\% \pm 8.9\%$ at the echocardiogram and known angiography. Of those who had CAD, 11 had univessel disease, 06 had 2-vessel disease and 09 had three-vessel CAD; 14 had no CAD. All patients underwent a ramp protocol, maximal cardiopulmonary exercise testing (TECP), received 25mCi of ^{99m}Tc-Sestamibi during peak exercise, with image acquisition performed in a gamma camera in up to 60 minutes. Variables of interest from CPET and MPS were registered.

Results: PuO₂ showed different mean values only according to gender, with higher values for males ($p = 0,017$). In relation with the angiographic data, no association between the curves of PuO₂ and the severity of the CAD, $P > 0.005$ was found. The assessment of the *slope* of the ventilatory equivalent of the CO₂ (VE/VCO₂) showed association with the severity of the CAD $p < 0.05$, but not with the type of curve of the PuO₂. In the end, it was verified that the SRS score was an independent predictor of the curves types of the PuO₂ C and D.

Conclusion: Changes in the morphology of the curve of PuO₂ showed no association with the presence of CAD and with the severity of the angiographic lesions. However, the C and D type curves presented association with the presence of myocardial ischemia and with the presence of myocardial fibrosis (SRS).

Keywords: Oxygen pulse, coronary artery disease, myocardial ischemia, cardiopulmonary exercise test, myocardial perfusion scintigraphy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Equação de FicK modificada.....	20
Figura 2 -	Representação dos quatro tipos de curvas do PuO ₂	32
Figura 3 -	Fluxograma de alocação de pacientes no estudo.....	36
Figura 4 -	Distribuição dos valores de PuO ₂ avaliado segundo as curvas do PuO ₂	42
Figura 5 -	Distribuição dos valores de PuO ₂ avaliado, segundo tipo de curva e presença ou não de isquemia	43
Figura 6-	Distribuição dos valores de PuO ₂ avaliado, segundo tipo de curva.....	43
Figura 7 -	Distribuição do percentual de pacientes considerando os tipos de curvas individuais e segundo o tipo de curvas agrupadas.....	44
Figura 8 -	Avaliação da RFC no 1º minuto de recuperação do TCPE segundo os grupos angiográficos e presença ou não de DAC.....	45
Figura 9 -	Avaliação da RFC no 1º minuto de recuperação do TCPE segundo os tipos de curvas do PuO ₂	46
Figura 10 -	Distribuição dos valores da RFC no 1º minuto, segundo os tipos de curvas e presença de doença arterial coronariana.....	47
Figura 11 -	Distribuição dos valores VE/VCO ₂ <i>slope</i> , segundo resultado da angiografia e segundo a presença ou não de DAC.....	48
Figura 12-	Distribuição dos valores do VE/VCO ₂ <i>slope</i> , segundo os tipos de curvas não agrupadas e segundo os tipos de curvas agrupadas.....	49
Figura 13-	Distribuição dos valores do VE/VCO ₂ <i>slope</i> segundo os tipos de curvas..	50
Figura 14-	Distribuição dos valores da correlação VE/VCO ₂ , segundo resultado da angiografia e a presença ou não doença DAC.....	51
Figura 15-	Distribuição dos valores da correlação VE/VCO ₂ e segundo os tipos de curvas não agrupadas e segundo os tipos de curvas agrupadas.	52
Figura16-	Distribuição dos valores da correlação de VE/VCO ₂ e segundo os tipos de curvas e presença de doença arterial coronariana.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Índice de concordância inter-observadores para Tipo de Curva (N=40)....	31
Tabela 2 -	Características basais da população total, com e sem DAC.....	38
Tabela 3 -	Avaliação dos parâmetros do TCPE na população total e nos grupos com e sem DAC.....	40
Tabela 4 -	Avaliação dos parâmetros da CPM na população total e nos grupos com e sem DAC.....	40
Tabela 5 -	Distribuição percentual das variáveis segundo tipo de curva AB e CD.....	41
Tabela 6 -	Análise das variáveis preditoras independentes, por regressão logística, para o tipo de curva do PuO ₂	53
Tabela 7-	Análise das variáveis preditoras independentes, por regressão logística, para a presença de DAC.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina II
BCC	Bloqueador dos Canais de Cálcio
BRE	Bloqueio de Ramo Esquerdo
BNP	Natriuretic Peptide type-B (Peptídeo Natriurético Tipo-B)
$C(A-\bar{v})O_2$	Diferença Artério-Venosa de Oxigênio
CCS	Canadian Cardiovascular Society (Sociedade Cardiovascular Canadense)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde Cintilografia de Perfusão Miocárdica
$\Delta\dot{V}O_2/ \Delta\dot{W}$	Razão entre a Variação do Consumo de Oxigênio e a Variação da Carga de Trabalho
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doenças Cardiovasculares
EDV	Volume Diastólico Final
ESV	Volume Sistólico Final
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
IECA	Inibido da Enzima Conversora de Angiotensina
IQR	Intervalo Interquartil
MIBI	Metoxi-Isobutil-Isonitrila
O_2	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PUO_2	Pulso de Oxigênio
RER	Razão de Troca Respiratória
SD	Desvio Padrão

SDS	Summed difference score (Escore Somado da Diferença)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único)
SRS	Summed Rest Score (Escore Somado do Repouso)
SSS	Summed Stress Score (Escore Somado do Estresse)
TCPE	Teste Cardiopulmonar de Exercício
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Teste Ergométrico
TID	Transient Ischemic Dilation (dilatação isquêmica transitória)
$\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$	Razão Entre a Produção de Gás Carbônico e o Consumo de Oxigênio.
$\dot{V}CO_2$	Produção de Gás Carbônico
$VE/\dot{V}CO_2$	Equivalente ventilatório do dióxido de carbono
$\dot{V}O_2$	Consumo de Oxigênio
$\dot{V}O_{2\text{ MÁX}}$	$\dot{V}O_2$ Consumo Máximo de Oxigênio
VDF	Volume Diastólico Final
VE	Ventrículo Esquerdo
VSF	Volume Sistólico Final

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO (TCPE)	19
2.1. 1 O PULSO DE OXIGÊNIO.....	19
3. JUSTIFICATIVA	25
4. OBJETIVO	26
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	26
4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	26
5. MÉTODOS	27
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	27
5.2 CÁLCULO AMOSTRAL.....	27
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	27
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	27
5.5 ECOCARDIOGRAMA.....	28
5.6 CINEANGIOCORONARIOGRAFIA.....	28
5.7 TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO.....	28
5.8 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA.....	32
5.9 ASPECTOS ÉTICOS.....	34
5.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
6. RESULTADOS	36
7. DISCUSSÃO	55
8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	61
9. CONCLUSÃO	62
10. REFERÊNCIAS	63
APÊNDICE	68
ANEXOS	71

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo ^(1, 2). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), somente no ano de 2012 aproximadamente 17,5 milhões de pessoas morreram vítimas de DCV, o que representou cerca de 31% da mortalidade total na população mundial. Para o ano de 2020, a previsão da OMS é que o número de mortes possa alcançar valores entre 35 e 40 milhões ⁽³⁾. No Brasil, cerca de 30% dos óbitos são por doença cardiovascular, sendo que 50% ocorrem em adultos entre 30 e 69 anos de idade ⁽⁴⁾. Nos Estados Unidos da América (EUA) ⁽⁵⁾, 35,3% das mortes totais em 2005 foram por doença cardiovascular, e estima-se que cerca de 90% dos adultos tenham pelo menos um fator de risco e 37% tenham dois fatores de risco para doença aterosclerótica. Na maioria dos países ocidentais, a doença cardiovascular é a maior causa de mortalidade e possui o maior impacto socioeconômico ⁽⁶⁾.

Nas últimas décadas, uma série de exames complementares foram desenvolvidos para o diagnóstico da doença arterial coronariana (DAC). Dentre estes, o teste de esforço cardiopulmonar de exercício (TCPE) e a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) têm recebido especial destaque.

A CPM é uma poderosa ferramenta utilizada na avaliação não invasiva da DAC documentada ou suspeita. Suas aplicações abrangem desde o diagnóstico inicial da presença de isquemia miocárdica, a avaliação prognóstica, a estratificação de risco em coronariopatas, o auxílio na decisão terapêutica e a avaliação após tratamento ⁽⁷⁾.

A maioria das técnicas utilizadas no diagnóstico de DAC, que tem o uso de estresse (físico ou farmacológico) como base, pode induzir alterações elétricas, do fluxo sanguíneo ou do funcionamento do ventrículo esquerdo. Tais alterações, quando presentes, permitem sugerir a etiologia obstrutiva vascular para a anormalidade. Condições em que o esforço máximo ou vasodilatação (dipiridamol ou adenosina) são alcançados podem promover aumento do fluxo sanguíneo da ordem de 2,7 a 3,2 vezes, permitindo assim a detecção da alterações da perfusão miocárdica ⁽⁸⁾.

Com advento da técnica tomográfica de aquisição, *single photon emission computed tomography* (SPECT), houve uma considerável melhora na sensibilidade da detecção de isquemia, como mostrado em um estudo que comparou a técnica de aquisição planar com a aquisição tomográfica. Os resultados deste estudo mostraram um aumento da sensibilidade na aquisição planar para a aquisição tomográfica de 73% para 93% na detecção de

coronariopatias ⁽⁹⁾. A sensibilidade no diagnóstico de DAC pode variar conforme o tipo de estresse, o tipo de radiofármaco e os critérios de interpretação do estudo ⁽¹⁰⁾.

Os resultados da CPM são fundamentais quando se deseja realizar a estratificação de risco em pacientes com DAC, pois além de acrescentar informações podem também ser um preditor independente da ocorrência de eventos futuros ⁽¹¹⁾. Assim, se tratando de uma CPM com resultado normal, a chance de eventos cardíacos ao ano é menor que 1%. Por outro lado, tem sido mostrado que resultados alterados de uma CPM, tanto a extensão quanto em intensidade do defeito da alteração perfusional são importantes parâmetros na avaliação prognóstica em pacientes com DAC documentada ou suspeita ⁽¹²⁾.

A relação entre o risco de ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou de morte e o grau de alterações perfusionais na CPM tem sido proposta. Assim, diante de alterações perfusionais discretas, moderadas ou acentuadas na CPM o risco de infarto ao ano tem sido estimado em 0,8%, 2,3%, 2,9%; enquanto o risco de morte foi 2,7%, 2,9 e 4,2%, respectivamente ⁽¹²⁾.

Além dos dados da perfusão miocárdica, a fração de ejeção e os volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo podem também ser avaliados. Diversas outras variáveis podem ser obtidas a partir da avaliação da CPM. Ademais, outros marcadores cintilográficos de gravidade, como a dilatação transitória do ventrículo esquerdo induzida ou acentuada por exercício ou provas farmacológicas e/ou a hipercaptação pulmonar, também podem ser facilmente obtidos ⁽¹³⁾.

Por fim, a grande utilidade da CMP vem da maior sensibilidade e especificidade em relação ao TE na detecção de DAC. O alto valor preditivo negativo é bastante útil para identificar os possíveis TE falso-positivos para a presença de isquemia, excluindo a necessidade de posterior investigação da anatomia por cinecoronariografia ⁽¹⁴⁾.

O TCPE é uma modalidade diagnóstica bastante utilizada na cardiologia clínica quando se deseja avaliar o grau de disfunção cardiovascular, a estratificação do risco de pacientes com insuficiência cardíaca; prescrever a intensidade de exercício para pacientes envolvidos em programa de reabilitação cardíaca; e finalmente determinar as causas fisiopatológicas de limitação ao exercício em pacientes com capacidade funcional reduzida ⁽¹⁵⁾.

A análise da troca gasosa durante o TCPE possibilita a quantificação da ventilação pulmonar (VE), do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) e da produção de gás carbônico ($\dot{V}CO_2$) simultaneamente à realização do esforço. As relações entre as variáveis do TCPE obtidas

durante a troca gasosa com as variáveis hemodinâmicas e as eletrocardiográficas fornecem dados complementares sobre os sistemas pulmonar e cardiovascular. Desta forma, o TCPE contribui para a avaliação funcional, diagnóstica, prognóstica, prescrição individualizada de exercícios em pacientes com indicação de transplantes cardíaco e indivíduos normais (incluindo atletas), cardiopatas e pneumopatas ⁽¹⁶⁾.

O pulso de oxigênio (PuO_2) é uma variável do TCPE obtida pela razão entre o ($\dot{V}O_2$) e a frequência cardíaca (FC), e a partir de sua análise é possível obter uma estimativa da quantidade de O_2 extraído a cada batimento ⁽¹⁷⁾ e do volume sistólico durante o exercício ^(18, 19). As alterações da resposta do PuO_2 e a associação com a presença de doença arterial coronariana (DAC) ainda não foram totalmente esclarecidas.

As alterações da morfologia da curva do PuO_2 durante o exercício com cargas progressivas de trabalho têm sido estudadas por alguns autores ⁽²⁰⁻²²⁾. Belardinelli et al. ⁽²⁰⁾ mostraram que a deflexão da curva do PuO_2 foi capaz de agregar valor a acurácia do TCPE e esteve associada com a presença de isquemia miocárdica. Munhoz et al. ⁽²²⁾ associaram a deflexão da curva do PuO_2 à presença de isquemia miocárdica extensa em pacientes portadores de DAC. Por fim, Klainman et al. ⁽²¹⁾ avaliando a resposta da curva do PuO_2 ao exercício concluíram que o mesmo pode ser um bom parâmetro não invasivo, capaz de distinguir entre pacientes com diferentes graus de doença isquêmica aqueles com função de VE normal ou alterada.

Apesar de bastante estudado, não há consenso na literatura sobre o mecanismo subjacente às alterações na curva do PuO_2 ^(20, 21, 23, 24). Considerando o valor já bem conhecido da CPM na avaliação da presença de isquemia miocárdica induzida pelo esforço, é possível supor que existe uma associação entre alterações da perfusão miocárdica, passíveis de detecção pela CPM, e o padrão das curvas do PuO_2 no TCPE. Um maior conhecimento dessa associação é importante por possibilitar melhores inferências clínicas sobre as curvas do PuO_2 . Assim, neste trabalho se procura estudar a associação entre variáveis da CPM e as curvas do PuO_2 , de forma a melhor esclarecer sua fisiopatologia.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO (TCPE)

O TCPE é considerado o padrão ouro quando se deseja avaliar as causas de intolerância ao exercício em pacientes com doença cardíaca ou pulmonar ⁽²⁵⁾. É o único teste que contempla a avaliação com monitorização eletrocardiográfica associada à análise ventilatória de gases inspirado e expirado durante o esforço ⁽²⁶⁾. Fornece variáveis que adicionam informações sobre as respostas dos sistemas cardiovascular, pulmonar, hematopoiético, neurológico e muscular esquelético ao estresse físico, sendo bem estabelecido na avaliação prognóstica e da gravidade da insuficiência cardíaca ⁽¹⁵⁾.

O TCPE oferece uma boa abordagem não invasiva para avaliação de isquemia esforço induzida, pois pode detectar a isquemia simultaneamente ao esforço realizado. O miocárdio se tornará isquêmico quando a carga de trabalho é suficientemente elevada para induzir um estado em que a demanda de oxigênio (O_2) torna-se maior que a oferta ⁽¹⁵⁾.

O TCPE tem sido amplamente indicado na avaliação da insuficiência cardíaca, da dispneia e no diagnóstico da hipertensão pulmonar. Entretanto, sua indicação para o diagnóstico em pacientes com suspeita de DAC ainda tem sido menos frequente. As medidas das variáveis do TCPE em tempo real permite avaliar a presença de isquemia miocárdica esforço induzida por meio da detecção indireta do débito sistólico em relação a crescente demanda de trabalho. Assim, as reduções bruscas do volume sistólico em decorrência da presença de isquemia miocárdica podem ocorrer independente da presença de dor torácica ou dispneia ⁽²⁷⁾.

2.1.1 O PULSO DE OXIGÊNIO

O PuO_2 pode ser definido como um índice do sistema de cardiotransporte de oxigênio, expressando o quanto de oxigênio é consumido pelo organismo a cada batimento ⁽²⁸⁾. É definido como a razão entre o $\dot{V}O_2$ e a frequência cardíaca (FC) e de maneira indireta reflete a quantidade de O_2 extraído a cada batimento cardíaco ⁽¹⁷⁾. Tem sido utilizado como um estimador do volume sistólico (VS) durante o exercício,

permitindo assim uma avaliação não invasiva da função ventricular ^(18, 19). Contudo, ainda existem algumas controvérsias em torno de sua interpretação, principalmente para o paciente que apresenta queda da saturação de O₂ durante a prova de esforço. De acordo com a equação de Fick modificada, o PuO₂ equivalente numericamente ao produto do VS pela diferença do conteúdo artério-venoso misto do O₂ C(a- \bar{v})O₂ (17). Esta diferença no conteúdo de O₂ arterial-venoso depende tanto da disponibilidade de hemoglobina, oxigenação do sangue nos pulmões, quanto da extração de O₂ na periferia.

$$\text{PuO}_2 = \dot{V}\text{O}_2 / \text{FC} = \text{VS} \times \text{C}(\text{a}-\bar{\text{v}})\text{O}_2$$

Figura 1: Equação de Fick modificada.

O padrão de resposta do PuO₂ reflete o produto dessas duas variáveis e, normalmente, aumenta progressivamente com o exercício uma vez que ambos os seus determinantes VS e a C(a- \bar{v})O₂ também se elevam. Ao aproximar-se do pico do esforço, a diferença C(a- \bar{v})O₂ é máxima e constante, o padrão de alterações da curva do pulso de O₂ irá representar o padrão de alteração do VS ⁽²⁹⁾.

Em indivíduos saudáveis, a relação normal entre estas variáveis $\dot{V}\text{O}_2$ e FC é linear sobre uma vasta extensão do eixo da FC, assumindo em cargas mais elevadas uma forma hiperbólica. Em baixas cargas de trabalho apresenta um aumento rápido seguida de um aumento mais lento e gradual em cargas maiores. A concentração de hemoglobina, a taxa de oxigenação pulmonar e a extração periférica de oxigênio são alguns dos fatores podem influenciar na C(a- \bar{v})O₂ ⁽¹⁵⁾.

Uma resposta deprimida do PuO₂ apesar de um aumento na taxa de trabalho, associado a um baixo PuO₂ de pico, foi descrita em um grupo de homens com DAC documentada e infradesnívelamento do segmento ST no TE ⁽¹⁵⁾. Ambas as anormalidades foram inversamente relacionadas à gravidade da DAC subjacente, sendo que, quanto maior a depressão do PuO₂, maior foi o número de vasos doentes. Sabe-se que a DAC torna-se funcionalmente importante quando, o fluxo de O₂ extraível para o miocárdio é ultrapassado pela demanda de O₂. Durante o exercício, o tempo de enchimento coronariano é encurtado e o trabalho cardíaco é simultaneamente aumentado. Em regiões do miocárdio onde o suprimento sanguíneo é fornecido por uma artéria coronária apresentando uma estenose significativa, o fluxo de O₂ extraível pode ser inferior à demanda de O₂, resultando em alteração de contratilidade segmentar da região comprometida ⁽³⁰⁾. Conseqüentemente, há uma queda no volume

sistólico, e um aumento na FC para aumentar a oferta de $\dot{V}O_2$. Nesta carga de trabalho, a curva do PuO_2 se tornará plana ou apresentará uma queda. Isto pode refletir um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de O_2 .

Quando se trata de valores alcançados do PuO_2 , os mais elevados indicam uma melhor função cardiorrespiratória. Uma resposta anormal do PuO_2 com valores menores pode refletir fraco condicionamento físico, doença cardiovascular (presença de *shunts* direito/ esquerdo), limitação ventilatória e mais raramente a extração periférica de O_2 deficiente ⁽¹⁵⁾.

Em alguns indivíduos, a apresentação da curva do PuO_2 que inicialmente é linear pode, a partir de dado momento do esforço, perder a sua linearidade, apresentando um platô ou mesmo uma curva descendente. Tal alteração é atribuída a lenta elevação do $\dot{V}O_2$ em relação a frequência cardíaca, apesar de aumento imposto pela carga de trabalho, o que pode ser decorrente da presença doença arterial coronária, insuficiência cardíaca ou por alteração da capacidade pulmonar por outras patologias (vasculite pulmonar, sarcoidose e doença intersticial) ⁽³¹⁾.

Por outro lado, o PuO_2 real pode ser consideravelmente mais alto do que o previsto no indivíduo bem condicionado do ponto de vista cardiovascular ou naqueles pacientes em uso de drogas com ação β -bloqueadora adrenérgica, sendo isto atribuído aos valores menores de FC no repouso e no pico do exercício ⁽¹⁵⁾.

Embora seja bastante utilizado na prática clínica, algumas variáveis podem influenciar no PuO_2 podendo levar a interpretações equivocadas. Neste contexto, a disfunção diastólica ⁽³²⁾, regurgitação valvar ⁽³³⁾, nível de condicionamento físico ⁽³⁴⁾, o tipo de protocolo utilizado no esforço ⁽¹⁹⁾, as dimensões corporais ⁽¹⁷⁾, a anemia, a hipoxemia grave e a carboxihemoglobina podem alterar os reais valores desta variável ⁽²⁸⁾. Atletas podem exibir um platô da curva do PuO_2 em níveis mais elevados de exercício refletindo provavelmente uma limitação fisiológica do débito sistólico, que supera os limites da frequência cardíaca ⁽³⁴⁾.

Ao se avaliar 25 pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca (IC) de etiologia não isquêmica por TCPE, verificou-se que os fatores centrais não são os únicos a exercer influência sobre a capacidade funcional destes pacientes. A associação entre a massa muscular esquelética às variáveis ventilatórias mostrou significância estatística apenas com o PuO_2 ⁽³⁵⁾.

Recentemente alguns estudos têm sido publicados avaliando a utilidade do TCPE no diagnóstico de DAC. Neste contexto, o PuO_2 tem sido estudado por alguns

autores e surge como uma variável promissora no contexto da presença de isquemia miocárdica induzida por esforço ^(20, 26, 36). Zafrir et al. ⁽³⁷⁾ mostraram que o limiar anaeróbico está relacionado com a extensão da isquemia e sinais de disfunção ventricular durante o TCPE. Em outro estudo, os indivíduos com miocardiopatia isquêmica que receberam treinamento moderado por 8 semanas apresentaram aumento do $\dot{V}O_2$ de pico, do limiar ventilatório e da carga de trabalho de 24%, 30% e 27%, respectivamente, refletindo assim numa melhora da função sistólica ⁽³⁸⁾.

A partir de uma meta-análise publicada pelos American College of Cardiology e American Heart Association em 2002, que envolveu 147 estudos e 24047 pacientes, foram atribuídas ao teste ergométrico (TE) sensibilidade de 68%, especificidade de 77% e acurácia de 73% para o diagnóstico de DAC ⁽³⁹⁾. Novas pesquisas foram realizadas com o intuito de melhorar a acurácia do TE no diagnóstico de DAC. Assim, PuO_2 tem surgido como uma promissora variável quando o objetivo é a detecção de isquemia. O racional para isso sugere que a presença de isquemia induzida pelo esforço, em níveis significativos, pode interferir no volume sistólico levando a deflexão da curva do PuO_2 . As alterações da resposta curvilínea do PuO_2 refletem indiretamente na queda do volume sistólico e/ ou a incapacidade do miocárdio em aumentar a extração de oxigênio ⁽³¹⁾.

Até os dias atuais persiste uma grande controvérsia a respeito da resposta da curva do PuO_2 em pacientes com DAC, seja ela suspeita ou documentada por cineangiocoronariografia ^(20, 21, 23, 40). Pakulin et al., em 1991, compararam por meio de TCPE dois grupos de pacientes com e sem DAC. Esse trabalho mostrou que apesar da carga de trabalho, a frequência cardíaca, o duplo produto, o limiar anaeróbico e o $\dot{V}O_2$ de pico menores, quando se avaliou o PuO_2 não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos ⁽²³⁾.

Em 2003, Belardinelli et al. avaliaram 202 pacientes consecutivos com DAC comprovada, utilizando o TCPE e CPM (padrão ouro) e demonstraram que a adição de análise de gases expirados pelo TCPE, comparado às alterações eletrocardiográficas do TE, elevou a sensibilidade de 46% para 87%, a especificidade de 66% para 74%, melhorando assim a acurácia do método ⁽²⁰⁾. Através da análise de regressão logística, os únicos preditores independentes de uma CPM positiva para isquemia foram a duração do achatamento da curva de PuO_2 (obtido a partir do ponto de inflexão até o pico do exercício) e a perda de linearidade da relação entre o $\dot{V}O_2$ /carga aplicada ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta\dot{W}$). O achatamento da curva do PuO_2 e o coeficiente linear da relação $\Delta\dot{V}O_2/$

$\Delta\dot{W}$ mantiveram-se nos limites de normalidade do início do exercício até o ponto no qual se pôde detectar a presença de isquemia miocárdica. No entanto, com o aumento da carga de esforço, um ponto de inflexão mostrou-se mais evidente na maior parte dos indivíduos avaliados com isquemia detectável, sendo o mais forte preditor independente de acordo com um modelo hierárquico ⁽²⁰⁾.

Em 2002, Klainman et al propuseram uma classificação única e inovadora das curvas do PuO_2 em quatro diferentes categorias. Neste estudo, foram avaliados 46 pacientes com DAC e com diferentes graus de isquemia miocárdica. Foram utilizados o TCPE para obtenção das curvas do PuO_2 e a técnica de ventriculografia com radionuclídeo em duas fases (repouso/ estresse) utilizando cicloergômetro. O objetivo principal desse estudo era a detecção de isquemia miocárdica e se esta estava ou não associada à disfunção ventricular. As curvas do PuO_2 receberam escores que variaram numa escala de 0 a 10 pontos, sendo assim possível a classificação das curvas do PuO_2 em quatro categorias: tipo A- curva normal, o indivíduo ultrapassa o $\dot{V}\text{O}_2$ de pico (10 pontos); tipo B- curva com forma normal e valores menores de $\dot{V}\text{O}_2$ de pico (8 pontos); tipo C- curva baixa e plana (5 pontos); tipo D- curva descendente (3 pontos). Nesse estudo concluiu-se que existe uma relação altamente significativa entre os achados da curva do PuO_2 e a presença de disfunção ventricular de etiologia isquêmica. Contudo, a grande limitação deste estudo é a falta de um grupo controle ⁽²¹⁾.

Com o intuito de melhor explicar o que ocorre com as variáveis do TCPE, após uma angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) bem sucedida, alguns estudos têm sido realizados ^(40, 41). Inbar et al. em 2008 mostraram que após serem submetidos a PTCA, 14 pacientes melhoraram sua função ventricular, refletida pela elevação do valor do PuO_2 de 11,76 ml/bat. (pré-procedimento) para 13,27 ml/bat. (pós procedimento) ⁽⁴¹⁾.

Em outro estudo, Inbar et al., em 2005, foi o primeiro a mostrar que algumas variáveis do TCPE medidas durante o exercício ($\dot{V}\text{O}_2\text{max}$, limiar anaeróbico ventilatório e PuO_2) pode diagnosticar DAC ainda não documentada em uma população supostamente saudável. A sensibilidade (80%) e a especificidade (92%) destas variáveis no diagnóstico de DAC foram mais elevadas do que aquelas do TE convencional ⁽⁴²⁾.

A fim de comparar a resposta do PuO_2 durante o TCPE em pacientes com ou sem isquemia detectada pela cintilografia de perfusão miocárdica, Munhoz et al. estudaram 87 pacientes, sendo que 9 apresentavam isquemia extensa (SSS>13 ou

SDS>7); e 17 isquemia, leve ($1 < SSS < 13$ ou $1 < SDS < 7$). Neste estudo foi possível mostrar que as alterações da curva do PuO_2 durante o TCPE estiveram associadas à presença de isquemia miocárdica esforço-induzida do tipo extensa ⁽³⁶⁾. As maiores limitações deste trabalho encontram-se na seleção de uma população bastante heterogênea do ponto de vista angiográfico, e apenas 32% dos pacientes sem isquemia tinham anatomia documentada ⁽³⁶⁾.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando que o achatamento da curva do PuO_2 obtida durante o TCPE tem sido considerada um indicativo de isquemia miocárdica, mas dados sobre a perfusão miocárdica no momento da sua ocorrência ainda não estão totalmente elucidados, este estudo tem sua relevância por definir as alterações perfusionais envolvidas na gênese desse fenômeno, bem como determinar a sua associação à presença de isquemia miocárdica. Os resultados extraídos deste estudo servirão para melhor compreensão desse fenômeno e definição de sua utilidade no diagnóstico de DAC.

4 OBJETIVOS

4.1 PRIMÁRIO

Determinar a associação entre a curva do pulso de oxigênio e a presença de alterações perfusionais detectadas pela CPM em indivíduos com anatomia coronariana conhecida.

4.2 SECUNDÁRIO

Avaliar a associação entre achados do TCPE, da CPM e a anatomia coronariana definida pela cinecoronariografia.

5 MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Esta investigação constituiu um estudo prospectivo e observacional no realizado no Instituto Nacional de Cardiologia (INC).

A população selecionada para o estudo foi composta de indivíduos com DAC conhecida ou suspeita, recrutados no Laboratório de Hemodinâmica do Instituto Nacional de Cardiologia, no período de 10 de maio de 2012 a 08 de dezembro de 2015, após realização de cineangiocoronariografia, em caráter ambulatorial, por solicitação do médico assistente. Todos os indivíduos incluídos foram submetidos a avaliação clínica, laboratorial (dosagem de hemoglobina, com o objetivo de avaliar a presença de anemia, o que poderia interferir no transporte de O₂ e consequentemente alterar o valor do PuO₂), TECP e CPM.

5.2 CÁLCULO AMOSTRAL

Considerando que a cintilografia apresenta uma sensibilidade média de 93% para detecção de DAC^(9,43), e que o PuO₂ seja capaz de detectar isquemia em 50% dos pacientes com DAC⁽²⁰⁾, com um erro de 5%, com poder de detecção de diferença entre os testes de 80%, foi estimado o número de 21 pacientes a serem incluídos no estudo.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Idade igual ou superior a 18 anos na data de inclusão do estudo;
2. Fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) \geq 45% mensurada pelo método de Teichhoz no ecocardiograma transtorácico realizado num período de até 3 meses a inclusão no estudo.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Incapacidade de deambular, por conta de doenças ortopédicas ou neurológicas;
2. Doença cardíaca valvar ou pulmonar;
3. Arritmias cardíacas do tipo fibrilação ou *flutter* atrial;

4. Bloqueio de condução do tipo bloqueio de ramo esquerdo, no eletrocardiograma (ECG) de repouso ou esforço induzido;
5. Síndrome coronariana aguda, há menos de 3 meses;
6. Angina estável com classe funcional III ou IV classificado pela *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*;
7. Angioplastia coronária ou cirurgia de revascularização miocárdica cirúrgica em qualquer tempo;
8. Lesão de tronco de artéria coronária esquerda $\geq 50\%$ definida na angiografia;
9. Uso de marca-passo cardíaco;
10. FEVE mensurada pela CPM no esforço ou repouso $< 45\%$;
11. Anemia, com concentração de hemoglobina $< 12\text{g/dl}$.

5.5 ECOCARDIOGRAMA

Todos os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma no setor de ecocardiografia do Instituto Nacional de Cardiologia, com o equipamento *Vivid7®* (Marca GE- General Eletrics-Vingmed, System VII, Horton, Norway), a fim de avaliar a fração de ejeção do VE como critério de exclusão. A FEVE foi medida pelo método de Teichholz⁽⁴⁴⁾.

5.6 CINEANGIOCORONARIOGRAFIA

Todas as angiografias foram realizadas no Serviço de Hemodinâmica do Instituto Nacional de Cardiologia. Com base na anatomia coronariana, foram criados quatro grupos: *grupo 1*: composto por 14 indivíduos com angiografia coronária normal, isto é, sem nenhum grau de lesão coronariana; *grupo 2*: 11 indivíduos com lesão univascular; *grupo 3*: 6 indivíduos com lesões bivasculares e *grupo 4*: 9 indivíduos com lesões trivasculares. Foram classificadas como lesões obstrutivas aquelas que na cineangiocoronariografia causavam obstrução luminal de artéria coronária epicárdica maior ou igual a 50%.

5.7 TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

Todos os participantes que faziam uso de medicação com ação anti-isquêmica (nitrato e betabloqueador) foram orientados a iniciar de forma gradual, controlada e orientada a retirada das mesmas do esquema terapêutico, por ser conhecido que o uso

de betabloqueadores diminui a sensibilidade da CPM, para detecção de isquemia miocárdica ⁽⁴⁵⁾. Tais medicações foram tituladas em doses decrescentes até 48h antes da realização do TCPE quando foram interrompidas até o momento do exame.

O TCPE foi realizado em uma sala com temperatura ambiente controlada (18 a 22°C) e umidade relativa do ar variando ente 50 e 70%. Todos os indivíduos envolvidos neste estudo receberam preparo da pele, antes da aplicação de eletrodos, visando garantir a qualidade do exame, evitando assim a possível presença de artefatos gerados pelo exercício. Cada voluntário foi posicionado em uma esteira ergométrica (Inbramed – Brasil) e conectado por cabos para a realização/ gravação do eletrocardiograma de 12 derivações na fase de repouso e monitorização durante o exercício. Para realização dos TCPE foi utilizado protocolo em rampa cujo objetivo era alcançar o pico do esforço em um tempo médio de 10 minutos, conforme história de tolerância ao esforço colhida antes do início do exame ⁽⁴⁶⁾. Vale ainda lembrar que todos pacientes foram incentivados a realizar o máximo esforço.

Amostras de gases inspirados e expirados foram captadas e examinadas utilizando um analisador de gases modelo VO₂₀₀₀ (MedGhraphics – EUA) acoplado ao sistema de análise informatizada modelo Ergo PC Elite (Micromed – Brasil). O analisador de gases foi autocalibrado antes de cada exame e a cada seis meses foi realizada uma calibração com amostra de gases certificada. Para a coleta dos gases, os pacientes utilizaram um bocal, com um clipe nasal para o completo fechamento dessa via aérea e as amostras foram analisadas a cada vinte segundos em média ⁽¹⁶⁾.

Para as medidas da pressão arterial, foi utilizado um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio à altura do coração associado ao método auscultatório. No pico do esforço cada paciente recebeu uma injeção contendo de 20 a 25 mCi de tecnécio 99m sestamibi (^{99m}Tc sestamibi), sendo em seguida realizada a aquisição das imagens em gama câmara ⁽⁴⁷⁾.

Os critérios para interrupção do esforço foram baseados naqueles descritos na III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Teste Ergométrico ⁽¹⁶⁾. Para a interpretação eletrocardiográfica foram consideradas as modificações durante as fases de esforço e de recuperação. Para se detectar a presença de isquemia miocárdica esforço induzida foram observadas as modificações do segmento ST e da onda U. Foram consideradas anormais e sugestivas de isquemia induzida pelo esforço, as seguintes alterações do segmento ST: infradesnivelamento ou supradesnivelamento, na fase de exercício ou recuperação ⁽¹⁶⁾.

A fase de recuperação foi ativa, com velocidade de caminhada de 2,4 km (1,5 mi) por hora e 2,5% de inclinação para todos os pacientes ⁽⁴⁸⁾. Todos os testes foram realizados e analisados por um único examinador; por outro lado, as curvas do pulso de oxigênio foram analisadas por outros dois examinadores cegos quanto aos dados clínicos e dos exames complementares realizados. Foram analisadas as seguintes variáveis do TCPE:

1. Frequência cardíaca de pico (FC_{pico} em bpm). A FC máxima prevista para a idade (FCMP) e seu percentual foram calculados para cada paciente através das fórmulas: $FCMP = 220 - \text{idade em anos}$ e $\% FCMP = [(FC \text{ máxima atingida} / FCMP) \times 100]$.

2. O valor da redução da frequência cardíaca (RFC) no 1º minuto, calculado por meio da subtração da FC máxima atingida durante o esforço físico da FC atingida ao final do primeiro minuto da fase de recuperação do teste ergométrico. O valor < 12 batimentos/ minuto (bpm) foi considerado como declínio anormal da FC, ou seja, RFC 1º minuto anormal.

3. Equivalente ventilatório de CO_2 (VE/VCO_2): significa a quantidade de ar que necessita ser ventilado por minuto (VE) para eliminar 1 litro de dióxido de carbono (CO_2).

4. VE/VCO_2slope : obtido por análise de regressão linear, reflete a análise do VE/CO_2 durante todo o esforço.

5. Pressão arterial sistólica máxima (PAS_{pico}): medida da pressão arterial sistólica obtida no pico do esforço, expressa em milímetros de mercúrio (mmHg).

6. Duplo produto (DP) é calculado pela multiplicação da FC pela PAS, em nosso estudo foram considerados os valores de pico da FC e da PAS.

7. Razão de troca respiratória (RER): a razão entre a produção de gás carbônico e o consumo de oxigênio ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$).

8. Consumo de oxigênio no pico do esforço ($\dot{V}O_{2pico}$): o maior consumo de oxigênio obtido no último minuto do exercício ou na primeira média após o término do esforço, em mililitros por quilograma por minuto ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$).

9. Arritmias ventriculares complexas: presença de extra-sístoles ventriculares frequentes, definidas com mais que sete por minuto, pareadas, bigeminadas, polimórficas, ou episódio de taquicardia ventricular durante o teste.

10. Pulso de oxigênio (PuO_2) no pico esforço: a relação entre o consumo de oxigênio no pico do esforço ($\dot{V}\text{O}_{2\text{pico}}$) expresso em $\text{ml/Kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ e a frequência cardíaca obtida no pico do esforço (FC_{pico}) expresso em ml/bat.

11. Análise do padrão das curvas do PuO_2 .

As curvas do PuO_2 foram avaliadas por dois observadores cegos sobre os demais dados dos pacientes. Casos discordantes foram resolvidos por consenso entre os mesmos. A variável “tipo de curva” foi então definida através da concordância final entre observadores. As curvas do PuO_2 foram classificadas em quatro tipos baseada nos seguintes critérios:

Tipo A: curva ascendente, que alcançou o valor do $\dot{V}\text{O}_2$ de pico previsto e o gráfico, descreve uma relação linear e ascendente;

Tipo B: curva ascendente, mas que não atingiu o valor $\dot{V}\text{O}_2$ de pico previsto;

Tipo C: curva com platô bem definido, se eleva até certo ponto e que se torna plana até o final do exercício.

Tipo D: curva com descenso, eleva-se até certo ponto, depois se torna plana, tal qual a curva tipo C, contudo a curva diminui à medida que o pico do exercício é alcançado iniciando uma descendente em relação ao eixo das ordenadas.

As ilustrações de cada uma das curvas estão representadas na figura 1:

Para se avaliar a média do PuO_2 alcançado em cada tipo de curva do PuO_2 , foram consideradas duas possibilidades, a análise individual da média do PuO_2 dentro de cada uma das quatro categorias das curvas (A, B, C e D) e a análise das curvas agrupadas em duas categorias (AB e CD).

As discordâncias entre os observadores foram maiores para definição do tipo de curva A e B. Considerando o índice de concordância, notou-se que para classificação AB ou CD a concordância foi classificada como “Boa” entre os observadores, tabela 1.

Tabela 1. Índice de concordância inter-observadores para Tipo de Curva (N=40).

Índice de concordância		
<i>Observador 1 vs. Observador 2</i>		
Kappa (A x B x C x D)	0,517 (moderado)	IC95% (0,309 – 0,726)
Kappa (A x B x CD)	0,533 (moderado)	IC95% (0,323 – 0,744)
Kappa (AB x CD)	0,650 (bom)	IC95% (0,394 – 0,606)

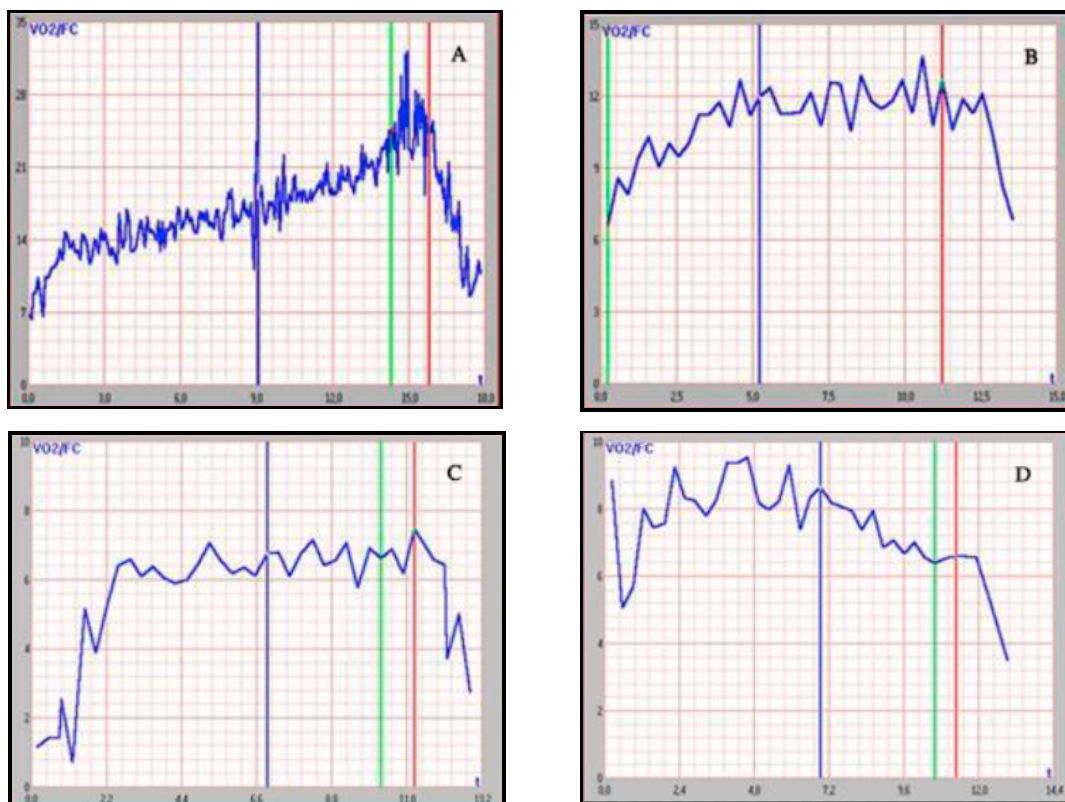


Figura 2: Representação dos quatro tipos de curvas do PuO_2 . *Eixo x:* Tempo; *Eixo y:* PuO_2 ; Em (a) Curva Tipo A, (b) Curva Tipo B, (c) Curva tipo C e (d) Curva tipo D

Fonte: Imagem de exame - Dr. Fernando Cesar de Castro e Souza/ Instituto Nacional de Cardiologia (2016)

5.8 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

Os exames de CPM foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Foi utilizado o protocolo de dois dias. O radiofármaco empregado foi o 2-metoxi-isobutil-isonitrila (MIBI), ligado ao Tecnécio-99 metaestável ($\text{Tc } 99\text{m}$ - sestamibi) cuja dose em ambas as fases (estresse/ repouso) foi calculada baseada no fator de correção $0,31 \text{ mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc} \text{ -sestamibi/Kg }^{(47)}$.

As imagens obtidas nas fases de estresse ou de repouso foram adquiridas em um período de até 1 hora após a injeção do radiotraçador. Para este propósito, foi utilizada uma gama câmara que consistia em um equipamento híbrido de SPECT, equipada com um tomógrafo de 4 canais, modelo InfiniaHawkeye 4 (General Electric Healthcare, WI, EUA) com dois detectores, sendo o paciente posicionado na posição supina. A aquisição ocorreu em órbita semicircular (180 graus, iniciando a aquisição na projeção oblíqua anterior direita até a oblíqua posterior esquerda), totalizando 32 projeções, sincronizadas com eletrocardiograma, 8 quadros por ciclo cardíaco em 60

segundos/projeção (batimentos cardíacos “aceitos”). Janela de aceitação utilizada foi de 50% em torno de R-R médio. Os detectores foram equipados com colimadores de furos paralelos de baixa energia e alta resolução, com utilização de matriz de aquisição de 64 x 64 *pixels*, sendo o tempo médio de aquisição de 12 minutos ⁽⁴⁷⁾.

O estudo de perfusão miocárdica foi sincronizado com o ECG, o gated-SPECT, que gerou imagens tomográficas dinâmicas da perfusão miocárdica em todo o ciclo cardíaco e possibilitou a avaliação da função ventricular esquerda, incluindo a análise da motilidade e do espessamento sistólico. Foram analisados também os volumes ventriculares esquerdo diastólico e sistólico final (VDF e VSF) e a FEVE. A fração de ejeção foi calculada automaticamente através do software interativo *quantitative gated SPECT* (QGS-“Cedars-Sinai Medical Center”) ⁽⁴⁹⁾.

Todos os exames foram executados por um único profissional, o qual também processou as imagens para posterior avaliação cega. As informações adquiridas foram processadas na estação de trabalho *Xeleris*, utilizando-se o software QGS para a avaliação da perfusão e função. Foi realizada a reconstrução tridimensional do VE em projeções ortogonais clássicas em eixos curto e longos horizontal e vertical. Após reconstrução tomográfica e cálculo dos cortes nos 3 eixos ortogonais, a avaliação das imagens de perfusão se fez pela análise visual semi-quantitativa realizada sempre por dois observadores experientes cegos quanto aos dados clínicos dos pacientes, utilizando-se da divisão do VE em 17 segmentos. Foram atribuídos a cada um dos segmentos escores de intensidade de captação miocárdica do Tc^{99m} sestamibi nas imagens de estresse e repouso: 0 = captação normal do radiofármaco; 1 = tênue ou discreta hipocaptação; 2 = moderada hipocaptação; 3 = acentuada hipocaptação; 4 = ausência de captação do radiofármaco. A soma dos escores atribuídos ao 17 segmentos na fase de estresse (SSS- *summed stress score*), na fase de repouso (SRS- *summed rest score*) fornece informações semiquantitativa da gravidade e extensão da DAC. Foi calculada a diferença entre os escores de estresse e de repouso, denominado SDS (*summed difference score*) que representa o grau de reversibilidade do defeito de perfusão ⁽⁵⁰⁾. A CPM foi considerada isquêmica na presença de um SDS>1.

Os conjuntos de imagens obtidas durante as etapas de esforço e de repouso foram armazenados em mídia digital do tipo *compact disc* devidamente codificados com as iniciais do nome de cada paciente e data para posterior análise realizada por dois observadores cegos. Os observadores desconheciam todos os dados referente às

histórias clínicas, aos dados angiográficos e ao teste cardiopulmonar de exercício. As divergências nas interpretações foram resolvidas por consenso entre os observadores.

5.9 ASPÉCTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido em cumprimento com as resoluções 196/96, 251/97 e 292/99 das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (CNS). A privacidade dos sujeitos da pesquisa e a confidencialidade dos dados foram garantidas durante todas as etapas do estudo. Todos os pacientes formalizaram o seu consentimento por meio da assinatura do TCLE. (Apêndice A). O protocolo de pesquisa foi registrado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INC sob o número 25475, aprovado em 22/05/2012 (Anexo A).

5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva da população para as variáveis categóricas foi realizada através da distribuição percentual das categorias e para as variáveis contínuas ou discretas foi realizada através de medidas de resumo e dispersão (média, mediana, desvio padrão – SD e intervalo interquartil – IQR).

Em relação às variáveis qualitativas (variáveis categóricas), as diferenças percentuais verificadas foram avaliadas usando a estatística do Qui-quadrado (*Chi-square*). Quando as frequências esperadas atingiram valores inferiores a 5% nas categorias, foi considerado o Teste Exato de Fischer (*Fischer's Exact Test*). As diferenças das médias foram avaliadas com o *Test t* ou *Anova*, considerando que PuO_2 alcançado apresentou distribuição aproximadamente normal avaliado pelo teste de *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov*. A correlação entre a variável dependente e as variáveis explicativas foi realizada pela *Correlação de Pearson* (variáveis com distribuição normal), conforme recomendado.

Para estabelecer a relação entre as variáveis Pulso de Oxigênio e as variáveis demográficas, aspectos clínicos, medicações em uso, eletrocardiograma, esforço cardiopulmonar, cintilografia e parâmetros hemodinâmicos foram utilizados os modelos de regressão linear simples e múltipla, considerando as variáveis contínuas e com distribuição normal. Para verificar as variáveis associadas ao Tipo de Curva foi feita uma regressão logística, sendo o tipo de Curva C ou D considerado como presença de desfecho. Foram realizadas análises bivariadas e multivariadas. O ajuste do modelo foi executado pelo ANOVA, R^2 ajustado e análise de resíduos. Em todas as

análises foram consideradas como nível de significância o valor de 5% ($p < 0,05$). Todas as análises estatísticas foram realizadas com o apoio do programa linguagem R, versão 3.2.2 e MedCalcFreeTrials.

Calculou-se ainda a concordância simples (percentual de números concordantes) com o Coeficiente *Kappa* de Cohen e seus respectivos intervalos de confiança de 95% para definição do tipo de Curva. Para interpretação da concordância, usou-se o critério de Landis & Koch (1977): pobre (< 0); leve (0,00 – 0,20); razoável (0,21 – 0,40); moderada (0,41-0,60); substancial (0,61-0,80); quase perfeita (0,81-1,00).

6 RESULTADOS

ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DA POPULAÇÃO

Foram recrutados 47 pacientes, porém apenas 40 realizaram todas as etapas do estudo, conforme demonstrado na figura 3:

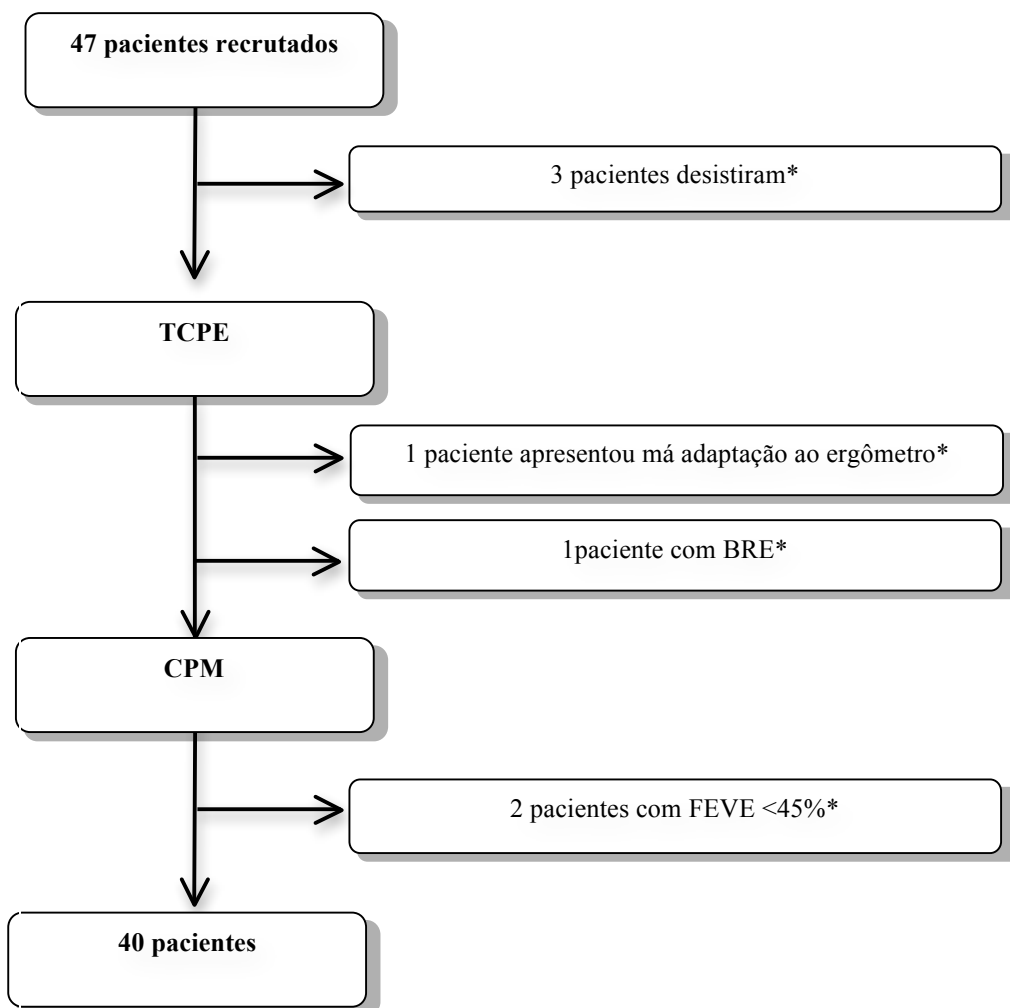


Figura 3: Fluxograma de alocação de pacientes no estudo.

TCPE-Teste cardiopulmonar de exercício; **CPM**- Cintilografia de perfusão miocárdica; **BRE**- Bloqueio de ramo esquerdo; **FEVE**- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; * pacientes excluídos.

As características da população estão apresentadas na tabela 2. Dentre os 40 pacientes, 24 (60%) eram do sexo masculino, com idade de 58 ± 10 anos. Comparando o grupo de pacientes com ou sem DAC, verificou-se que os pacientes que apresentavam DAC eram mais velhos em relação àqueles sem DAC (59 ± 10 anos vs. $53 \pm 6,6$ anos, $p=0,049$), com maior prevalência de dislipidemia (85% vs. 50%; $p=0,029$), diabetes (35% vs. 0%; $p=0,016$) e angina estável, 88,5% vs. 4%;

$p < 0,001$). A FEVE média foi de $64\% \pm 8,8\%$, não havendo diferenças entre os grupos.

As classes de medicações mais frequentemente utilizadas pela população geral compreendiam os antiplaquetários (82,5%), estatinas (70%) e betabloqueadores (67,5%). Contudo, quando se comparou os dois grupos com DAC e sem DAC, pôde-se verificar que no grupo com DAC as 3 classes de medicações mais utilizadas e que apresentaram diferenças significativas foram os antiplaquetários (92% vs. 64%; $p=0,039$), os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (42% vs. 7%; $p=0,030$) e nitrato (58% vs. 21%; $p=0,028$).

A hemoglobina mostrou concentração média de $13,8 \pm 1,2$ g/dl, que não foi diferente em pacientes com ou sem DAC.

Tabela 2. Características basais da população total, com e sem DAC.

	Total (n=40)	Com DAC(n=26)	Sem DAC (n=14)	P-valor
DEMOGRÁFICAS				
Idade (anos)	57 ± 9,6 (57; 50 – 64)	59,5 ± 10 (60; 51 – 65)	53 ± 6,6 (53; 50 - 56)	0,049
Masculino	24 (60%)	18 (69%)	6 (43%)	0,104
DADOS CLÍNICOS				
IMC (kg/m ²)	27,5 ± 4,5 (27,13; 24,6 – 30,5)	27,6 ± 3,7 (27,1; 24,6 – 29,8)	27,3 ± 5,8 (26,9; 24,5 – 30,6)	0,859
HAS	34 (85%)	22 (85%)	12 (86%)	1,000
DM	09 (22,5%)	09 (35%)	0 (0%)	0,016
DLP	29 (71%)	22 (85%)	7 (50%)	0,029
Tabagismo	32 (80%)	23 (88,5%)	9 (64%)	0,102
Sedentarismo	25 (62,5%)	15 (58%)	10 (71%)	0,392
História familiar	16 (40%)	11 (42%)	5 (36%)	0,685
Angina estável	25 (62,5%)	23 (88,5%)	2 (14%)	<0,001
ECOCARDIOGRAMA				
FEVE Teichholz (%)	64% ± 8,8% (65,2%; 57% – 71%)	63% ± 9,3% (62%; 56% – 71%)	66% ± 7,8% (67%; 60% - 72%)	0,354
ANGIOGRAFIA				
Normal	14 (35%)	00 (0%)	14 (100%)	<0,001
Univasular	11 (27%)	11 (42%)	00 (0%)	
Bivasular	06 (15%)	06 (23%)	00 (0%)	
Trivasular	09 (23%)	09 (35%)	00 (0%)	
MEDICAÇÃO				
Betabloqueador (%)	27 (67,5%)	20 (77%)	07 (50%)	0,155
Antiplaquetários (%)	33 (82,5%)	24 (92%)	09 (64%)	0,039
Estatina (%)	28 (70%)	20 (77%)	08 (57%)	0,280
IECA (%)	12 (30%)	11 (42%)	01 (7%)	0,030
BloqATII (%)	27 (67,5%)	19 (73%)	08 (57%)	0,480
BCC (%)	13 (32,5%)	09 (35%)	04 (29%)	1,000
Nitrato (%)	18 (45%)	15 (58%)	03 (21%)	0,028
Hipogl. ou insulina (%)	09 (22,5%)	08 (31%)	01 (7%)	0,124
HEMOGRAMA				
Hemoglobina (mg/dl)	13,8 ± 1,3 (13,9)	13,5 ± 1,3 (13,5)	14,3 ± 1,0 (14,4)	0,090

IMC- índice de massa corporal; **HAS**- Hipertensão arterial sistêmica; **DM**- Diabetes Mellitus; **DLP**- Dislipidemia; **FEVE**- Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; **IECA**- Inibidor da enzima conversora de angiotensina; **BRA**- Bloqueador da Angiotensina II; **BCC**- Bloqueadores dos canais de cálcio; Variáveis categóricas: distribuição percentual - teste Qui-quadrado ou Fisher Test. Variáveis numéricas: média ± SD; Mediana; P25 – P75; Test Mann-Whitney ou Test t. Nível de significância: p-valor < 0,05.

Na tabela 3, encontram-se descritas as variáveis do TCPE. Nota-se que a frequência cardíaca alcançada foi menor nos pacientes portadores de DAC quando comparados aos pacientes sem DC, ($137 \pm 16,6$ vs. $151 \pm 20,4$, $p = 0,020$). O percentual

da frequência cardíaca máxima prevista e a RFC no 1º minuto de recuperação não apresentaram diferenças entre os dois grupos.

Por outro lado, quando se analisou a resposta do *slope* do equivalente ventilatório (VE/VCO_2 *slope*), pôde-se constatar que os pacientes com DAC apresentaram valores significativamente superiores àqueles sem DAC. A análise da pressão arterial sistólica no pico do exercício e do duplo produto não mostrou diferença significativa entre os grupos. A análise da razão de troca respiratória (RER) mostrou valores menores para o grupo de pacientes com DAC em relação aos pacientes sem DAC ($1,00 \pm 0,10$ vs. $1,10 \pm 0,01$; $p = 0,016$), respectivamente. Pacientes sem DAC se exercitaram mais tempo que os pacientes com DAC; todavia, a comparação é limitada por se tratar de protocolo em rampa. As variáveis PuO_2 de pico, % do PuO_2 previsto não mostraram diferenças entre os pacientes com ou sem DAC. As alterações do segmento ST durante o esforço não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

A maior proporção dos pacientes apresentou curva do tipo B, variando de 52,5% para a população geral, 50% para o grupo de pacientes com DAC e 57% para os pacientes sem DAC. A curva tipo D só esteve presente em 4% dos pacientes do grupo com DAC.

Na CPM, os escores de perfusão miocárdica SSS ($13,4 \pm 9,3$ vs. $4,64 \pm 4,9$; $p=0,001$) e SDS ($6,21 \pm 6,24$ vs. $1,64 \pm 2,3$; $p=0,003$) foram maiores para os pacientes com DAC. Por outro lado, a análise do escore SRS, que reflete a extensão dos defeitos fixos, não apresentou diferenças significativas entre os grupos. A CPM foi isquêmica em 88,5% dos pacientes com DAC e em 29% dos pacientes sem DAC ($p=<0,001$). A análise da FEVE dos volumes diastólico final (VDF) e sistólico final (VSF) obtidos pelo gated-SPECT não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, tabela 4.

Tabela 3. Avaliação dos parâmetros do TCPE na população total e nos grupos com e sem DAC.

	Total (n=40)	DAC(n=26)	Sem DAC (n=14)	P-valor
TCPE				
FC pico	142 ± 19 (142; 126 – 157)	137 ± 16,6 (135; 125 – 148)	151 ± 20,4 (156; 141 – 162)	0,020
% FC Prevista	87,4 ± 11,9 (90,0; 78,7 – 95,3)	85,7 ± 11,9 (88,5; 76,6 – 95,3)	90,6 ± 11,6 (93,1; 82,9 – 96,4)	0,220
RFC 1º min	18,8 ± 9,59 (17,5; 13 – 25,5)	18,5 ± 10,5 (18,0; 13,0 – 24,0)	19,6 ± 7,95 (17,5; 14,0 – 26,0)	0,732
VE/VCO ₂ slope	29,7 ± 13,5 (26,4; 23,9 – 29,1)	32,6 ± 16,1 (27,4; 25,1 – 33,6)	24,3 ± 2,44 (24,3; 22,9 – 26,5)	0,005
Correlação VE/VCO ₂	1,61 ± 4,46 (0,92; 0,88 – 0,93)	1,97 ± 5,53 (0,91; 0,87 – 0,92)	0,93 ± 0,20 (0,93; 0,92 – 0,94)	0,004
PAS Máxima	179 ± 28 (178; 160 – 195)	176 ± 28 (175; 160 – 190)	186 ± 28,9 (180; 160 – 205)	0,306
Duplo produto (bpm•mmHg)	25607 ± 6137 (24875; 21075-28838)	24253 ± 5757 (23120; 20320-28260)	28120 ± 6227 (27795; 23040-33210)	0,056
RER	1,04 ± 0,11 (1,05; 0,96 – 1,11)	1,00 ± 0,94 (1,01; 0,94 – 1,07)	1,10 ± 0,097 (1,09; 1,05 – 1,14)	0,003
VO ₂ (ml.kg.min ⁻¹)	19,51 ± 5,68 (19,78; 23,20-14,22)	18,35 ± 5,80 (18,38; 20,80-13,83)	21,85 ± 4,79 (21,07; 24,23-18,84)	0,067
Tempo de Exercício (min)	8,5 ± 2,84 (8,59; 6,17 – 10,0)	7,8 ± 3,18 (7,34; 6,0 – 9,7)	9,73 ± 1,49 (9,83; 8,5 – 10,0)	0,035
PuO ₂ pico (ml/bat)	10,4 ± 3,1 (9,8; 8,15 – 12,5)	10,1 ± 3,1 (9,90; 8,1 – 12,4)	10,9 ± 3,0 (9,80; 9,0 – 12,5)	0,463
%PuO ₂ previsto (ml/bat)	72,7 ± 20,3 (68; 59,8 – 86,7)	70,8 ± 21,0 (65,5; 59,8 – 84,7)	76,3 ± 19 (74,6; 59,7 – 89,2)	0,422
Infrad. do ST (presente)	16 (40%)	12 (46%)	4 (29%)	0,279
Tipo de Curva do PuO ₂				
A	09 (22,5%)	06 (23%)	03 (21%)	
B	21(52,5%)	13 (50%)	08 (57%)	
C	09 (22,5%)	06 (23%)	03(22%)	
D	01 (2,5%)	01 (4%)	-	

TCPE- Teste Cardiopulmonar de Exercício; **FC**- Frequência Cardíaca (bpm); **%FC**- Frequência Cardíaca; **RFC** 1º min. (bpm)-Redução da frequência cardíaca no 1º minuto; **VE/VCO₂**- Equivalente ventilatório do CO₂; **PASmax. (mmHg)**- Pressão Sistólica Máxima; **RER**- Razão de Troca respiratória; **VO₂**- Volume de oxigênio consumido por minuto; **PuO₂ pico (ml/batimento)**- Pulso de Oxigênio no pico do esforço; **Infra. do ST (mm)**-infradesnívelamento do segmento ST; **SSS**- Escore somado do Estresse; **SRS**- Escore Somado do Repouso ; **SDS**- Escore Somado da Diferença; **FEVE**- Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; **VDF**- Volume Diastólico Final no Estresse; **VSF**- Volume Sistólico Final no Estresse; Variáveis categóricas: distribuição percentual - teste qui-quadrado ou Fisher Test. Variáveis numéricas: média ± SD; Mediana; P25 – P75; Test Mann-Whitney ou Test t. * Nível de significância: p-valor < 0,05.

Tabela 4. Avaliação dos parâmetros da CPM na população total e nos grupos com e sem DAC.

CINTILOGRAFIA	Total (n=40)	DAC(n=26)	Sem DAC (n=14)	P-valor
SSS	10,3 ± 9,0 (8,0; 4,0 – 16)	13,4 ± 9,3 (13; 4,0 – 21)	4,64 ± 4,9 (3,0; 1,0 – 8,0)	< 0,001
SRS	5,43 ± 7,5 (3,0; 0,0 – 7,0)	6,73 ± 8,6 (5,0; 0,0 – 8,0)	3,00 ± 4,2 (2,0; 0,0 – 4,0)	0,154
SDS	4,90 ± 5,7 (4,0; 1,0 – 8,0)	6,65 ± 6,27 (4,0; 2,0 – 10,0)	1,64 ± 2,3 (1,0; 0,0 – 2,0)	< 0,001
Isquemia	27 (67,5%)	23 (88,5%)	04 (29%)	< 0,001
FEVE esforço (%)	53,4 ± 12,7 (56; 45 – 62)	52,5 ± 13,8 (56; 40 – 61)	55 ± 10 (57; 45 – 63)	0,520
VDF Esforço (ml)	92,2 ± 27,7 (89; 79 – 111)	96 ± 30 (90; 78 – 115)	85 ± 21,7 (88; 80 – 98)	0,245
VSF Esforço (ml)	45,3 ± 24 (41; 29 – 56)	48 ± 27 (42; 28 – 67)	40 ± 17 (39; 33 – 51)	0,604

SSS- Escore somado do Estresse; **SRS**- Escore Somado do Repouso ; **SDS**- Escore Somado da Diferença; **FEVE**- Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; **VDF**- Volume Diastólico Final; **VSF**- Volume Sistólico Final; Variáveis

categóricas: distribuição percentual - teste qui-quadrado ou Fisher Test. Variáveis numéricas: média \pm SD; Mediana; P25 – P75; Test Mann-Whitney ou Test t. * Nível de significância: p-valor < 0,05.

Na tabela 5, observa-se a distribuição percentual das variáveis categóricas (demográficas, clínicas, da cintilografia, do TECP e da angiografia) de acordo com o tipo de curva AB e CD. Os percentuais foram estatisticamente significativos ao nível de 5% para sexo masculino (70% p=0,017) e uso de Nitrato (50% p=0,041).

Tabela 5. Distribuição percentual das variáveis segundo tipo de curva AB e CD.

	Curva AB		Curva CD		Total		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
Sexo(Masculino)	21	70,0	3	30,0	24	60,0	0,017
Angina Estável	18	60,0	7	70,0	25	62,5	1,000
HAS	24	80,0	10	100	34	85,0	0,547
DM	6	20,0	3	30,0	9	22,5	0,136
DLP	23	76,7	6	60,0	29	72,5	1,000
Tabagismo	24	80,0	8	80,0	32	80,0	1,000
Beta Bloqueador	19	63,3	8	80,0	27	67,5	0,547
Antiagregantes Plaquetários	24	80,0	9	90,0	33	82,5	1,000
Estatina	21	70,0	7	70,0	28	70,0	0,580
IECA	7	23,3	5	50,0	12	30,0	0,616
BRA	19	63,3	8	80,0	27	67,5	1,000
BCC	11	36,7	2	20,0	13	32,5	0,621
Nitrato	13	43,3	5	50,0	18	45,0	0,041
Hipoglicemiante e Insulina	5	16,7	4	40,0	9	22,5	0,091
Infradesnível do ST	13	43,3	3	30,0	16	40,0	1,000
Isquemia	22	73,3	5	50,0	27	67,5	0,246
DAC na Angiografia	19	63,3	7	70,0	27	67,5	0,246

HAS- Hipertensão arterial sistêmica; **DM-** Diabetes Mellitus; **DLP-** Dislipidemia; **IECA-** Inibidor da enzima conversora de angiotensina; **BRA-** Bloqueador da Angiotensina II; **BCC-** Bloqueadores dos canais de cálcio; **DAC-** Doença arterial coronariana

As médias do PuO₂ também foram avaliadas, de acordo com o tipo de curva (A, B, C e D) sendo possível observar que o valor do PuO₂ está diretamente ligado ao tipo de curva. Assim, à medida que as curvas progredem do tipo A (definitivamente normal) para D (definitivamente anormal), os valores do PuO₂ decrescem. Considerando cada uma das curvas, os valores médios do PuO₂ foram 12,6 \pm 2,4 para Curva A, 10,6 \pm 2,8 para Curva B, 8,26 \pm 2,78 para Curva C e D (figura 4). Neste estudo, optou-se pela análise conjunta das curvas C e D, pois apenas um indivíduo do grupo com DAC, apresentou morfologia da curva do PuO₂ classificada como tipo D. Assim, para fins de comparação das médias do PuO₂ foram realizadas dois tipos de análise. A primeira, avaliou as diferenças de médias do PuO₂ entre as Curvas tipo A, B e C ou D, em que as médias do PuO₂ foram menores para pacientes que apresentaram curva C ou D

comparadas aos valores médios dos pacientes com curva A e B ($p=0,005$). Na segunda classificação, foram agrupados os pacientes com curva A ou B e C ou D. Entre os dois grupos, os valores médios de PuO_2 avaliados foram maiores entre os pacientes descritos com curva A ou B quando comparados aos valores médios do PuO_2 de pacientes com curva tipo C ou D ($11,15 \pm 2,87$ vs. $8,26 \pm 2,78$.) figura 4.

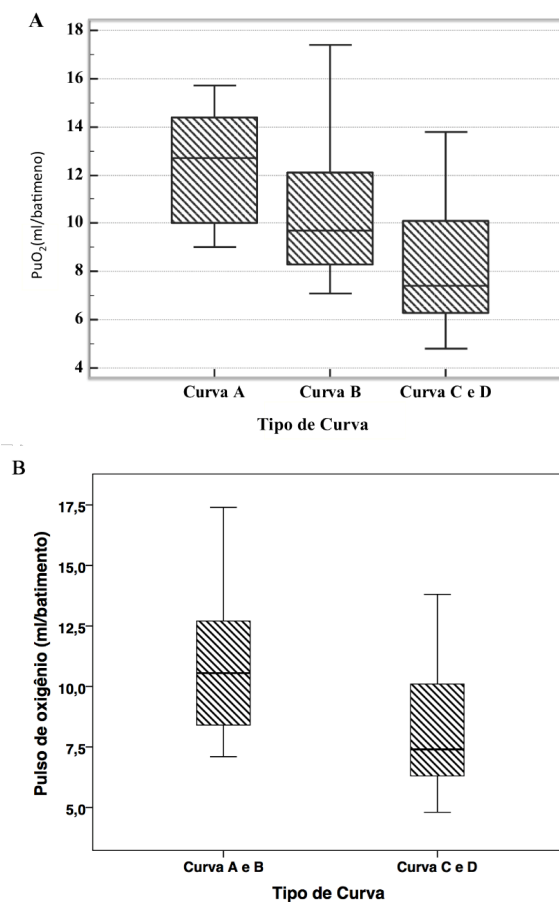


Figura 4: Distribuição dos valores de PuO_2 avaliado. (a) Segundo tipo de curvas não agrupadas (A, B, C ou D) $p=0,005$ e (b) segundo as curvas agrupadas (A ou B e C ou D) $p=0,008$.

Os valores médios de PuO_2 foram avaliados segundo os tipos de Curva AB e CD, considerando a presença ($SDS>1$) ou a ausência de isquemia ($SDS\leq 1$). Pode-se verificar que para o grupo de pacientes sem isquemia não houve diferença significativa dos valores médios do PuO_2 entre pacientes que apresentaram curvas do tipo AB ou CD. Contudo, a análise do grupo de pacientes com isquemia revelou importante diferença na média do PuO_2 entre aqueles pacientes que apresentavam as curvas tipo AB

ou CD. Os valores médios do PuO_2 no grupo de pacientes com isquemia miocárdica, considerando as curvas AB e CD foram respectivamente $11,3 \pm 2,97$ vs. $6,88 \pm 2,22$; $p=0,04$, figura 5.

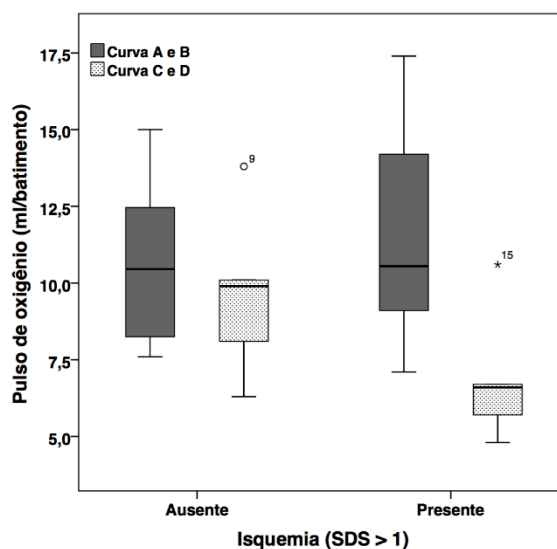


Figura 5: Distribuição dos valores de PuO_2 avaliado, segundo os tipos de curvas AB e CD agrupadas e presença ou não de isquemia.

As associações entre os tipos de curvas do PuO_2 (AB e CD) com a presença ou não de DAC, foram também avaliadas. Comparando aqueles pacientes sem DAC, independentemente do tipo de curva apresentado (AB e CD) não se constataram diferenças nos valores médios do PuO_2 . Contudo, quando se avaliou o PuO_2 nos portadores de DAC, nota-se que os valores médios do PuO_2 entre pacientes com as curvas AB são maiores em relação àqueles com curva CD ($11,1 \pm 2,90$ vs. $7,5 \pm 2,2$, $p=0,006$), figura 6.

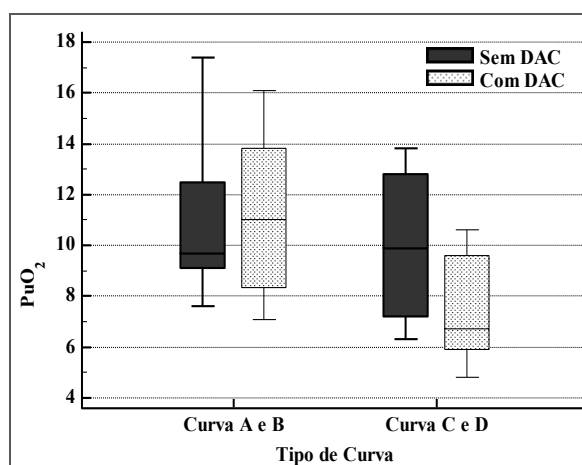


Figura 6: Distribuição dos valores de PuO_2 avaliado, segundo tipo de curva, Test t ($p > 0,05$).

As associações entre os padrões das curvas do PuO_2 e os dados angiográficos realizados encontram-se na figura 7. Pode-se observar que independente do resultado da angiografia (normal, univascular e bivascular), a curva do PuO_2 mais predominante foi a do tipo de Curva B, sendo encontrada em 57%, 54% e 50% respectivamente. Quando classificados em tipo de curva AB e curva CD, houve maior percentual de pacientes com curva CD entre os pacientes portadores de DAC trivascular. Não foram observadas diferenças percentuais estatisticamente significativas entre as categorias angiográficas avaliadas.

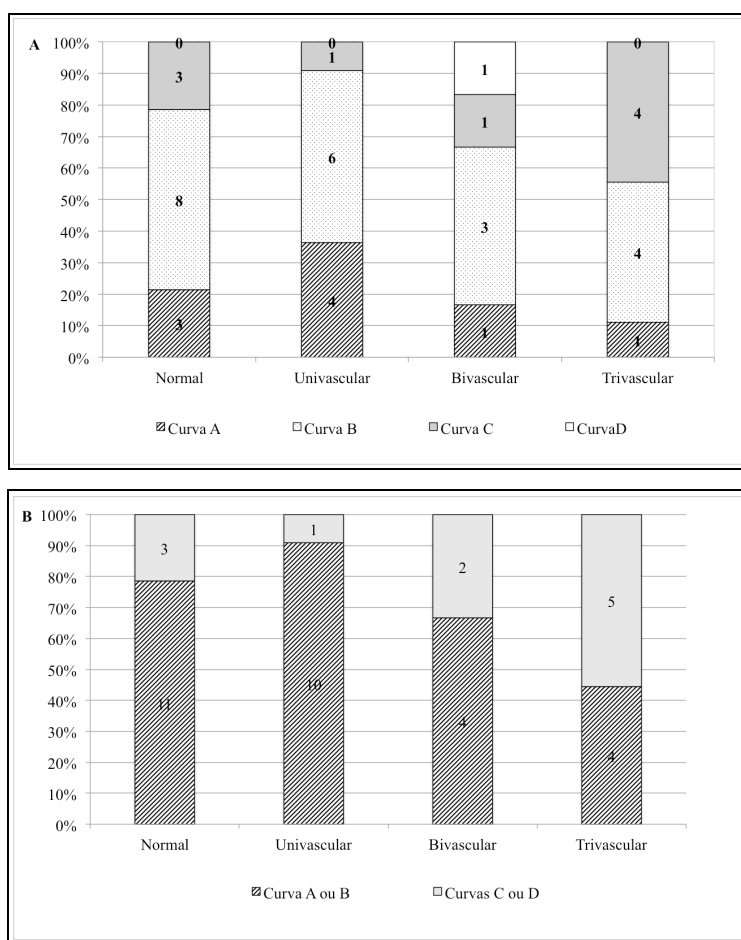


Figura 7: (a) Distribuição do percentual de pacientes considerando o tipo de curva individuais, $p= 0,326$ e (b) segundo o tipo de curvas agrupadas, $p= 0,306$. Ambos as avaliações foram realizadas com base nos dados angiográficos. Teste do Qui-quadrado.

Os valores médios da queda da frequência cardíaca (FC) no 1º minuto foram comparados entre os pacientes com angiografia normal, com doença univascular, bivascular e trivascular, figura 8a. A média da RFC no 1º minuto foi $19,6 \pm 7,94$ bpm para pacientes com angiografia normal, $19,1 \pm 12,2$ bpm para aqueles com doença univascular, $15,5 \pm 12,2$ bpm para os biviaculares e $19,6 \pm 7,6$ bpm para os trivasculares.

Quando agrupados em pacientes com ou sem DAC, os valores médios da FC no 1º minuto foram $19,6 \pm 7,94$ bpm para aqueles sem DAC e $18,5 \pm 10,5$ bpm para aqueles com DAC. Nenhuma diferença estatística significativa foi observada, figura 8b.

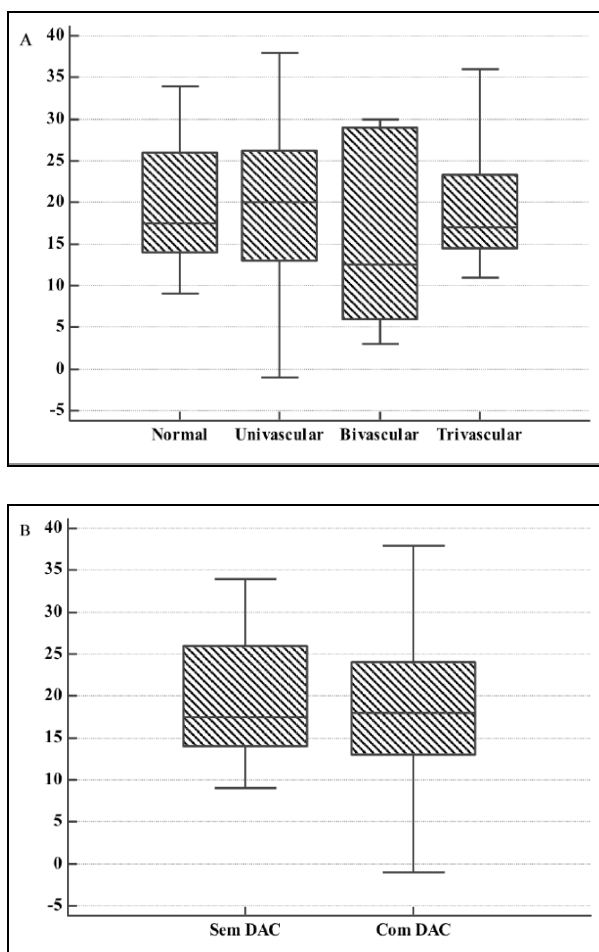


Figura 8: Avaliação da RFC no 1º minuto (eixo y) de recuperação do TCPE segundo (a) os grupos angiográficos, $p=0,841$ e (b) presença ou não de DAC $p=0,732$. As diferenças entre grupos foram obtidas pelo teste de Anova.

A avaliação da RFC no 1º minuto de recuperação do TCPE foi realizada considerando o tipo de curva do PuO_2 , figura 9a). Os valores médios da RFC no 1º minuto para os pacientes com curva A, B e CD foram respectivamente $22,8 \pm 8,65$ bpm; $17,6 \pm 10,9$ bpm e $17,8 \pm 6,69$ bpm. A avaliação da RFC 1º minuto de recuperação considerando a presença ou não de DAC não apresentou diferenças estatísticas significativas entre estes grupos, figura 9b).

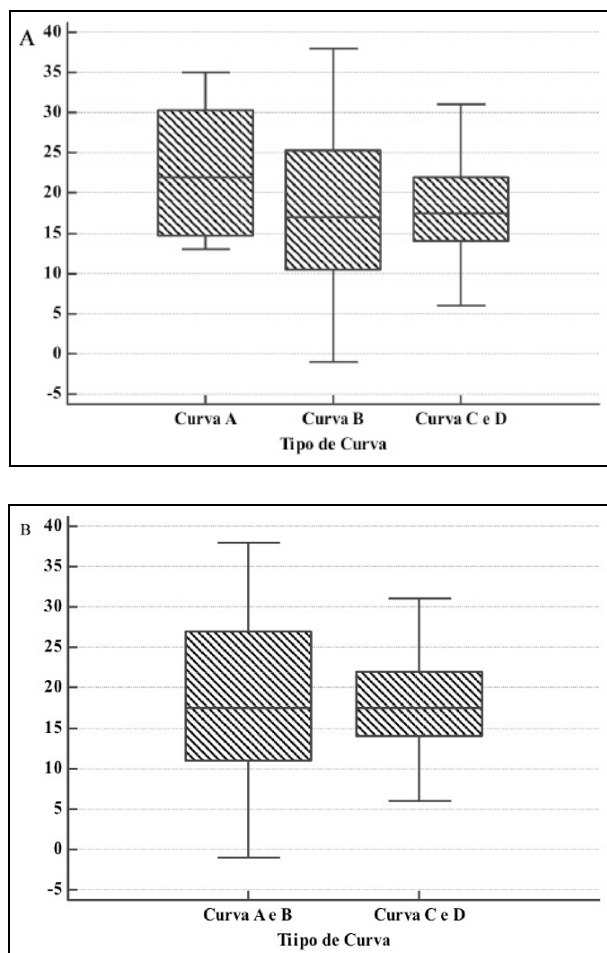


Figura 9: Avaliação da RCF no 1º minuto de recuperação do TCPE (eixo y) segundo os tipos de curvas do PuO₂ (eixo x). (a) Valores da RCF no 1o min analisados em cada um dos tipos de curvas, $p=0,366$. (b) Análise a RCF no 1º min considerando o agrupamento de curvas do PuO₂, curva tipo A ou B e tipo C ou D, $p=0,695$. As diferenças entre grupos foi obtida pelo teste Anova.

Os valores da queda da FC no 1º minuto foram observados considerando a presença de doença arterial coronariana e os tipos de curva, figura 10. Para os pacientes sem DAC, os valores médios da RCF no 1º minuto foram $19,4 \pm 11,8$ para pacientes com Curva A ou B e $15,8 \pm 5,33$ bpm para aqueles com Curva C ou D. Entre os pacientes com DAC, a média da RCF no 1º minuto foi $18,8 \pm 8,04$ bpm e $22,3 \pm 8,5$ bpm para pacientes com curva AB e curva CD, respectivamente. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi notada, seja comparando os tipos de curva do PuO₂ entre aqueles sem e com DAC.

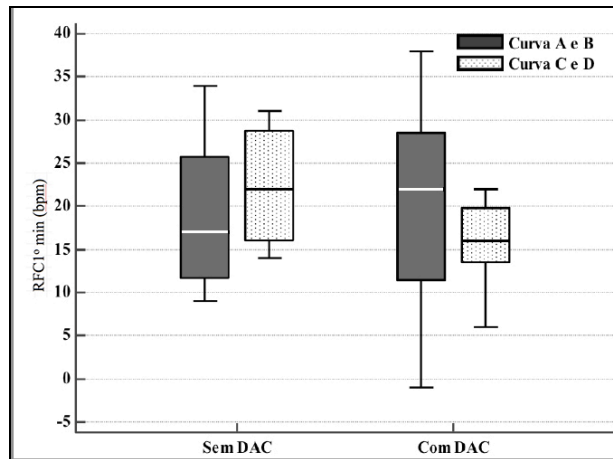


Figura 10: Distribuição dos valores da RFC no 1º minuto, segundo os tipos de curvas e presença de doença arterial coronariana. Test t (p -valor $>0,05$)

A relação entre o VE/VCO_2 também foi investigada de acordo com os resultados dos angiográficos, figura 11. A análise mostrou que houve diferença entre aqueles pacientes com angiografia normal e entre aqueles com DAC univascular (mediana [IQR]: 24,2 [3,70] vs. 27,2 [8,05]; $p=0,018$) e também com aqueles com DAC trivascular (mediana [IQR]: 24,2 [3,70] vs. 27,6 [19,8]; $p=0,028$). Quando agrupados segundo a presença ou não de DAC, diferenças estatísticas significantes foram mantidas (mediana [IQR]: 24,2 [3,70] vs. 27,4 [8,68]; $p=0,005$).

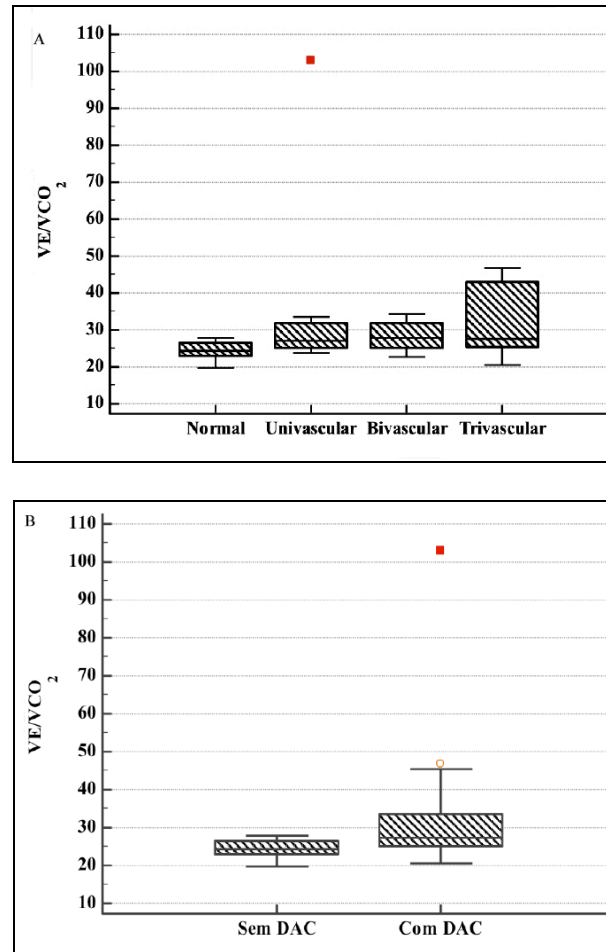


Figura 11: Distribuição dos valores da relação entre VE/VCO_2 , segundo resultado da angiografia, parte superior-Test Kruskal Wallis, ($p=0,04$) e segundo a presença ou não de DAC, parte inferior, Test Mann-Whitney, $p=0,005$.

Os valores da relação VE/VCO_2 também foram avaliados considerando o tipo de curva do PuO_2 , não mostrando nenhuma diferença estatisticamente significativa tanto na análise das curvas individuais (curvas A, B e C ou D) figura 12a, quanto na análise das curvas agrupadas (AB e CD), figura 12.

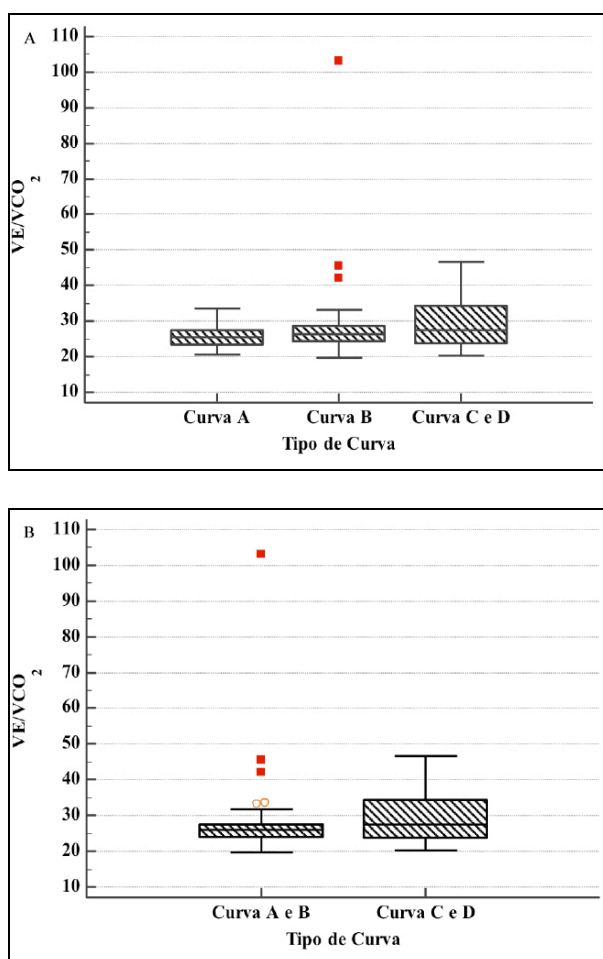


Figura 12: Distribuição dos valores do VE/VCO₂, (a) segundo os tipos de curvas não agrupadas, Test Kruskal Wallis, $p=0,574$ e (b) segundo os tipos de curvas agrupadas, Test Mann-Whitney $p\text{-valor}=0,448$.

O VE/VCO₂ foi analisado considerando os grupos de pacientes com e sem DAC e os tipos de curvas do PuO₂ agrupadas (AB e CD), figura 13. Verificou-se diferença estatística significativa da relação VE/VCO₂ entre pacientes sem e com DAC somente para aqueles que apresentavam as curvas PuO₂ do tipo A e B (mediana [IQR]: 24,6 [3,48] vs. 27,2 [8,05]; $p=0,021$). A avaliação do VE/VCO₂ não apresentou diferença estatística significativa entre os pacientes com curva do PuO₂ do tipo C e D em relação a presença ou não de DAC.

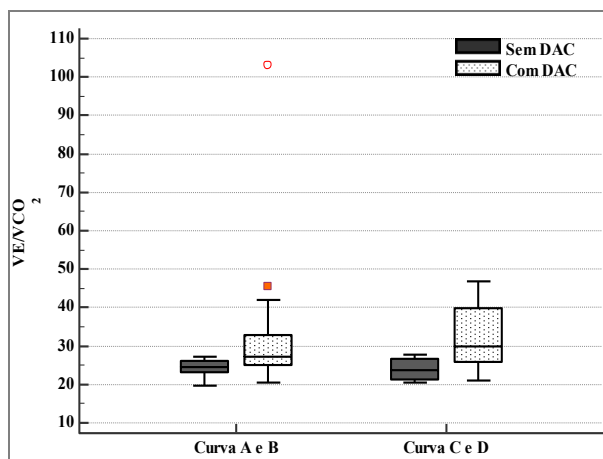


Figura 13: Distribuição dos valores da relação de VE/VCO_2 slope segundo os tipos de curvas. As diferenças entre grupos sem e com DAC para pacientes com Curva A ou B: Mann-Whitney ($p = 0,021$).

A correlação VE/VCO_2 foi avaliada segundo os resultados da angiografia, observando-se diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos com angiografia normal e aqueles com doença bivascular (mediana [IQR]: 0,93 [0,08] vs. 0,90 [0,06]; $p=0,015$). Foram também observadas diferenças estatística significante entre aqueles com angiografia normal e doença trivascular (mediana [IQR]: 0,93 [0,08] vs. 0,88 [0,07]; $p=0,002$). Os valores da correlação de VE/VCO_2 ainda mantiveram diferença estatística significante quando os pacientes foram estratificados de acordo com a presença ou não de DAC (mediana [IQR]: 0,93 [0,02] vs. 0,91 [0,05]; $p<0,001$), figura 14.

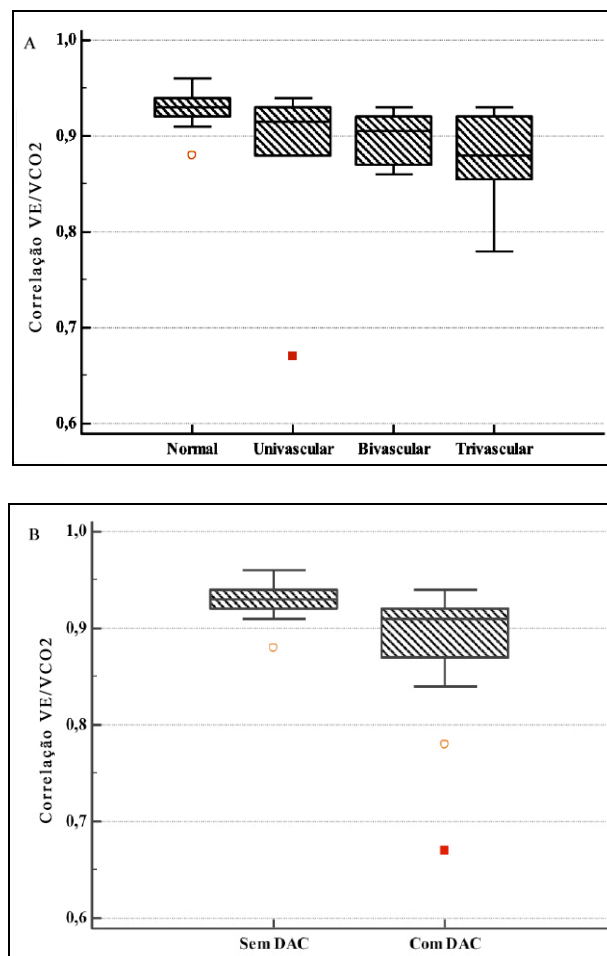


Figura 14: Distribuição dos valores da correlação VE/VCO₂, (a) segundo resultado da angiografia, Test Kruskal Wallis ($p=0,008$) e (b) presença ou não doença DAC, Test Mann-Whitney ($p=0,001$).

Foi realizada também a análise do VE/VCO₂ considerando os diferentes tipos de curvas do PuO₂ (A, B, C ou D). Os resultados mostram que a correlação VE/VCO₂ apresentou diferença entre os pacientes com Curva A e Curva C ou D (mediana [IQR]: 0,92 [0,02] vs. 0,90 [0,05]; $p=0,022$), figura 15.

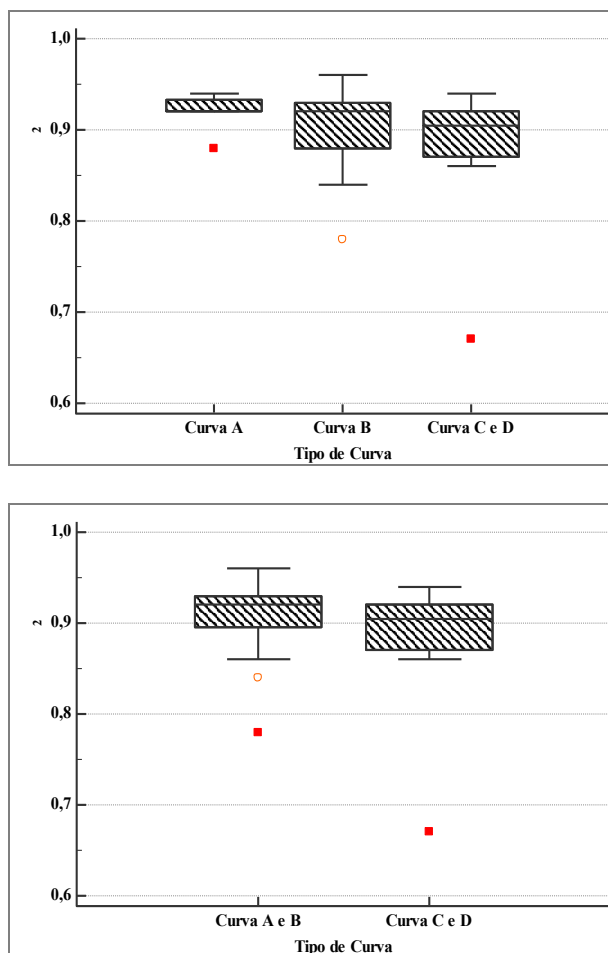


Figura 15: Distribuição dos valores da correlação VE/VCO₂, segundo os tipos de curvas não agrupadas, parte superior Test Kruskal Wallis ($p=0,117$) e segundo os tipos de curvas agrupadas (AB e CD Test Mann-Whitney ($p=0,069$)).

A análise do VE/VCO₂ *slope* entre os grupos com e sem DAC e os tipos de Curva (A ou B e C ou D) mostrou diferença estatística significativa para a correlação VE/VCO₂ entre pacientes sem e com DAC e naqueles com tipo de curva A e B (mediana [IQR]: 0,93 [0,02] vs. 0,91 [0,05]; $p=0,012$), figura 16.

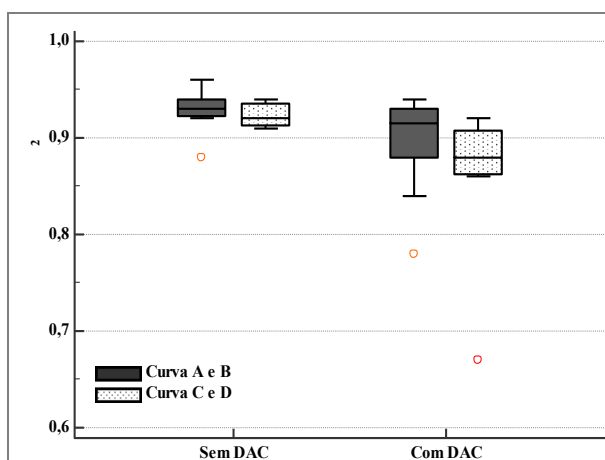


Figura16: Distribuição dos valores da correlação de VE/VCO₂ segundo os tipos de curvas e presença de doença arterial coronariana. As diferenças entre grupos sem e com DAC para pacientes com Curva A ou B: Mann-Whitney ($p=0,012$), para esta análise foi excluída 1 valor extremo

Para estimar a associação entre as variáveis demográficas, clínicas, da CPM e angiográficas com o tipo de curva (AB e CD), foi utilizado o modelo de regressão logística para obtenção das estimativas de razões de chance (Odds Ratio OR) e seus intervalos de confiança (IC95%). Apenas sexo e SRS apresentaram razão de chances estatisticamente significativas. O sexo feminino apresentou 4,4 vezes mais chances de ter curva C ou D quando comparadas ao sexo masculino (OR: 5,4; 1,14 – 25,9). Para cada aumento de 1 unidade do parâmetro SRS, observaram-se 12% de incremento na chance de se apresentar curva C ou D (OR: 1,124; 1,010 – 1,251). No modelo ajustado, mantiveram-se as variáveis sexo, idade, IMC e SRS tabela 6. A presença de DAC na angiografia foi testada, mas não apresentou significância estatística, tanto na análise bruta como ajustada.

Tabela 6. Análise das variáveis preditoras independentes, por regressão logística, para o tipo de curva do PuO₂.

Variáveis	Modelo 1 (bruto)		Modelo 2 (ajustado)	
	Odds ratio (OR)	IC 95%	Odds ratio (OR)	IC 95%
Sexo (Feminino)	5,444	1,142 – 25,95	24,15	1,595 – 365,7
Idade	1,037	0,960 – 1,119	1,100	0,966 – 1,252
IMC	1,154	0,970 – 1,371	1,339	1,002 – 1,789
SRS	1,124	1,010 – 1,251	1,316	1,043 – 1,661
SDS	1,056	0,978 – 1,146	-	-
IECA	3,286	0,733 – 14,74	-	-
Hipoglicemiante ou Insulina	3,333	0,681 – 16,32	-	-

IMC- índice de massa corporal; SRS- Escore Somado do Repouso ; SDS- Escore Somado da Diferença; IECA- Inibidor da enzima conversora de angiotensina; *Modelo final (melhor ajuste segundo teste anova). Modelo final com inclusão de todos os participantes. NS: Sem significância estatística.

Outra abordagem foi a avaliação de quais variáveis foram independentemente associadas à presença de DAC angiograficamente definida. Na tabela 7, observam-se os resultados do modelo de regressão logística para investigar as variáveis preditoras para ocorrência de doença arterial coronariana. Foram estatisticamente significativas as seguintes variáveis: idade, DLP, FC alcançada, tempo de exercício, SSS, SDS. Detalhadamente, observou-se que a cada aumento de 1 unidade das variáveis idade, SSS, SDS e, respectivamente, em uma chance de 8%, 18%, 45% maior do paciente ter DAC. Além disso, pacientes com DLP apresentaram 4,49 vezes maior chance de DAC comparados àqueles sem DLP (OR 5,49; IC95% 4,00 – 6,99). Em relação à FC alcançada, esta foi inversa sendo que o acréscimo de 1 unidade nesta variável implicou chance de 0,95 (IC95%: 0,91 – 0,99) vezes menor em pacientes com DAC. No modelo ajustado, permaneceram significativas a idade e o parâmetro SSS. Assim, o acréscimo de 1 unidade na idade e SSS implicou chance 1,18

(IC95% 1,06 – 1,30) e 1,27 (IC95%: 1,12 – 1,44) vezes maior na ocorrência de DAC. Cabe ressaltar que o tipo de curva não demonstrou associação significativa à presença de DAC.

Tabela 7: Análise das variáveis preditoras independentes, por regressão logística, para a presença de DAC.

Variáveis	Modelo 1*		Modelo 2**	
	Odds ratio (OR)	IC 95%	Odds ratio (OR)	IC 95%
Sexo (Feminino)	0,33	-1,01 – 1,68	-	-
Idade	1,08	1,00 – 1,16	1,18	1,06 – 1,30
DLP	5,49	4,00 – 6,99	-	-
FC pico	0,95	0,91 – 0,99	-	-
SSS	1,18	1,06 – 1,32	1,27	1,12 – 1,44
SDS	1,45	1,14 – 1,76	-	-

DLP- Dislipidemia; **FC pico-** Frequência Cardíaca no pico do Esforço; **SSS-** Escore somado do Estresse; **SDS-** Escore Somado da Diferença; *Modelo 1 final (melhor ajuste segundo teste anova). Modelo 2** final com inclusão de todos os participantes. (-) Sem significância estatística.

7 DISCUSSÃO

Este trabalho procurou estudar a associação entre as alterações na curva do PuO_2 e o padrão perfusional observado na CPM. Trabalhos anteriores já sugeriam a associação entre as anormalidades da curva do PuO_2 e a presença de isquemia miocárdica⁽²⁰⁻²²⁾.

Em um estudo que avaliou 87 pacientes, sugeriu-se que a resposta do PuO_2 com achatamento durante o exercício não foi capaz de identificar pacientes com isquemia miocárdica esforço-induzida, contudo o trabalho sugere que o achatamento da curva do PuO_2 pode ser utilizado na estratificação da isquemia extensa, contribuindo desta forma no prognóstico. As principais limitações desse estudo, no entanto, foram a falta de dados angiográficos no grupo de pacientes sem isquemia e a ausência de um grupo controle, deixando assim algumas lacunas no conhecimento sobre o assunto⁽²²⁾.

O maior estudo já publicado envolvendo este tema, avaliou 202 pacientes, mostrando que a duração do achatamento da curva do PuO_2 , calculado do início do achatamento até o pico do esforço, teve uma sensibilidade de 51% e especificidade de 60% para detecção de isquemia miocárdica esforço induzida. As principais limitações desse estudo foram relacionadas as generalizações dos resultados nos pacientes que desenvolveram isquemia miocárdica durante o exercício e apresentaram limitações na capacidade de transporte de O_2 , tornando plana a inclinação da razão $\Delta\dot{V}\text{O}_2/\Delta\dot{W}\text{R}$ dificultando a interpretação dos resultados⁽²⁰⁾.

Com o objetivo de se avaliar a associação da resposta ventricular esquerda e as alterações na curva do PuO_2 , 46 pacientes com DAC documentada foram submetidos à ventriculografia radioisotópica e ao TCPE. A análise quantitativa do PuO_2 foi realizada segundo um sistema escore que mostrou haver uma alta correlação entre a resposta da função ventricular esquerda ao exercício e a morfologia da curva do PuO_2 ⁽²¹⁾.

Outro trabalho, do mesmo grupo que avaliou 58 pacientes submetidos ao TCPE e a ventriculografia radioisotópica, mostrou que os pacientes com isquemia silenciosa apresentam melhor função cardíaca global que aqueles com isquemia sintomática, baseados nos seus índices cardiopulmonares e nos resultados da ventriculografia radioisotópica⁽²⁴⁾. A falta de dados angiográficos no grupo controle foi a principal limitação desse estudo. Ao avaliar a literatura sobre o tema, verificou-se a ausência de algumas informações que abordem a relação entre as alterações da curva do PuO_2 em um grupo de pacientes com angiografia definida. O comportamento da curva do PuO_2 em um grupo controle (ausência de

DAC na angiografia). E finalmente dados que associassem as alterações na curva do PuO_2 à gravidade da DAC angiograficamente definida. Para se responder a estas lacunas ainda não totalmente esclarecidas, realizou-se esta pesquisa.

Este estudo foi proposto para avaliar a associação entre a isquemia miocárdica e as alterações da curva do PuO_2 em uma população com angiografia definida. Buscou-se, desta forma, superar as limitações encontradas nos trabalhos anteriores, principalmente em relação aos dados angiográficos, uma vez que todos possuíam anatomia coronariana conhecida, incluindo o grupo de indivíduos sem DAC (controle). Recrutou-se, para isso, população predominantemente do sexo masculino, com elevada prevalência de fatores de risco cardiovascular. Os resultados do TECP mostraram que os pacientes com DAC, quando comparados aos pacientes sem DAC, alcançaram menores valores da FC de pico, e da RER e um maior $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$. Munhoz et al. ⁽²²⁾ não encontram diferenças estatísticas significativas avaliando as mesmas variáveis entre dois grupos de pacientes com ou sem isquemia. Por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas ao se avaliar o percentual da FC máxima prevista, a RFC no 1º minuto de recuperação, a PAS no pico do exercício, o DP, o $\dot{\text{V}}\text{O}_2$, o PuO_2 de pico, o percentual do PuO_2 previsto e as alterações do segmento ST durante o esforço. Klainman et al. ⁽²⁴⁾ avaliaram 58 pacientes com suspeita de isquemia miocárdica e mostraram que o PuO_2 e o $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ foram maiores no grupo de pacientes sem isquemia em relação aos grupos com isquemia silenciosa e ao grupo com isquemia sintomática. Os resultados do trabalho sugerem que os pacientes com isquemia miocárdica silenciosa apresentam uma melhor performance cardíaca do que aqueles com isquemia sintomática, resultados não encontrados quando comparamos os grupos com e sem DAC.

Na CPM, os escores de perfusão miocárdica SSS e SDS foram maiores nos pacientes com DAC, enquanto a análise do escore SRS não apresentou diferenças significativas entre os grupos com e sem DAC. A CPM detectou isquemia em 88,5% dos pacientes com DAC e 29% dos pacientes sem DAC ($p < 0,001$). Os resultados encontrados por Belardinelli et al. ⁽²⁰⁾, que compararam dois grupos de pacientes com e sem isquemia miocárdica, também mostraram que os escores SSS e SDS foram maiores para aqueles pacientes que apresentavam isquemia miocárdica detectada pela CPM. Vale ainda ressaltar que mesmo no grupo de pacientes sem isquemia foram encontrados valores médios do SDS de $1,3 \pm 1,6$ sendo também atribuída provavelmente a presença de artefatos de atenuação. Diferente destes resultados, este trabalho não encontrou diferenças significativas ao se avaliar a FEVE e o VDF entre os grupos de pacientes com DAC e sem DAC.

Quando se avaliou a associação entre variáveis clínicas, do TECP e da CPM e a presença de DAC, observou-se que houve associação entre DM, DLP, a FC de pico, do VE/VCO_2 slope, o RER, o SSS, o SDS e a porcentagem de isquemia. O tempo de exercício também teve associação significativa com DAC, porém o uso do protocolo em rampa limita essa comparação, por permitir variações de protocolo entre os pacientes. Quando se avaliou a FC, os paciente com DAC, apresentaram menores valores em relação ao grupo sem DAC, o que poderia ser considerada uma manifestação de incompetência cronotrópica, como já descrito ⁽⁴⁸⁾, uma vez que todos os pacientes tiveram o uso de betabloqueadores suspenso previamente.

A RER é considerado um critério padrão na quantificação do nível do esforço. Valores $\geq 1,10$, independentemente da idade, do sexo, do nível de aptidão física e do estado de doença é considerado um indicador universal de esforço máximo ⁽⁵¹⁾. A análise da RER, mostrou diferença significativa entre os grupos com e sem DAC ($1,00 \pm 0,94$ e $1,10 \pm 0,097$, $p=0,003$), indicando que o grupo de pacientes sem DAC alcançou maior nível de esforço quando comparados aos portadores de DAC.

Quando se avaliou o PuO_2 alcançado no pico do esforço não foram encontradas diferenças significativas entre as médias dos dois grupos. A classificação das curvas de PuO_2 verificou que, tanto no grupo de pacientes com DAC como no grupo sem DAC, houve um predomínio das curvas do tipo B, seguido pelas curvas do tipo A e do tipo C respectivamente. A curva do tipo D só esteve presente no TCPE de um único paciente do grupo com DAC. Pesquisas anteriores têm sugerido a utilidade do TCPE na detecção de DAC e que a análise das trocas gasosas simultaneamente a realização do teste fornece informações fisiológicas valiosas que demarcam com boa precisão a FC, o $\dot{V}O_2$ e a carga de trabalho em que a disfunção ventricular se desenvolve ^(20, 22).

Dentre os indivíduos sem DAC, 4 (29%) apresentavam isquemia na CPM apesar da angiografia ser normal, o que poderia ser considerado falso-positivo, possivelmente por artefatos de atenuação ⁽⁵²⁾.

Um dos principais resultados do nosso trabalho mostra que nos pacientes que não apresentaram isquemia detectada pela CPM ($SDS \leq 1$), não apresentaram diferenças significativas entre os valores médios do PuO_2 quando foram analisados por tipo de curvas do PuO_2 AB e CD ($p > 0,05$). Por outro lado, quando foi avaliado a distribuição dos valores médios do PuO_2 dentro do grupo de pacientes que desenvolveram isquemia esforço induzida, verificou-se que os pacientes com curva CD apresentaram menores valores do PuO_2 em relação àqueles com curvas AB ($p=0,04$). Estes resultados sugerem que a análise das curvas

do PuO_2 agregou valor ao TCPE quando avaliada em presença de isquemia miocárdica detectada pela CPM. Desta forma, tais pacientes poderiam se beneficiar de investigação adicional para exclusão de DAC ⁽²²⁾.

Avaliaram-se, também, as associações entre os tipos de curvas do PuO_2 com a presença ou não de DAC. De modo similar aos pacientes sem DAC não foram encontradas diferenças significativas nos valores médios do PuO_2 entre aqueles pacientes com curva AB ou CD. Contudo, ao se repetir a mesma análise no grupo de pacientes portadores de DAC, pôde-se verificar que os menores valores médios do PuO_2 foram encontrados entre os pacientes que tiveram curvas do PuO_2 do tipo CD (figura 5), sugerindo que a presença de curva CD pode estar associada a presença de DAC.

A associação entre os tipos de curvas do PuO_2 e os dados angiográficos também foi avaliada. Ao se analisar o grupo dos pacientes com angiografia normal, as curvas do tipo B foram as mais frequentes, seguidas pelas curvas do tipo A e do tipo C. Isto sugere que mesmo entre aqueles pacientes com angiografia normal pode existir uma variação normal de morfologia das curvas. Entre o grupo univascular, a maior porcentagem dos pacientes apresentaram curvas tipo B. A análise do grupo bivascular também mostrou maior frequência de curvas do tipo B, contudo um paciente neste grupo apresentou curva tipo D. Diferente do que se esperava inicialmente nenhum dos pacientes com angiografia trivascular apresentou curvas tipo D. Nossos resultados mostraram uma porcentagem equivalente entre as curvas B e C, figura 6a. O agrupamento das curvas do PuO_2 em tipo AB e tipo CD identificou um maior número de pacientes com curvas C ou D quando comparado com a análise não agrupada. Assim, a avaliação das curvas agrupadas, além de simplificar a classificação das curvas, tornou melhor a concordância entre os observadores durante processo de classificação das curvas.

A avaliação do PuO_2 entre cada um dos grupos angiográficos sugere que exista uma possível relação entre o valor do PuO_2 e a gravidade da DAC. Assim, à medida que se progride de um paciente sem DAC para um paciente com DAC univascular, bivascular ou trivascular, os valores médios do PuO_2 decrescem significativamente entre estes grupos. Estudos prévios têm mostrado que a resposta do PuO_2 agrega pouco valor à acurácia do TE convencional e que o achatamento da curva do PuO_2 pode estar associado à extensão da isquemia ^(20, 21).

Algumas anormalidades da função autonômica tem sido associada a um pior prognóstico, tanto em cardiopatas quanto em indivíduos saudáveis ⁽⁵³⁾. Os valores de RFC no 1º min. ≤ 12 bpm estiveram relacionados a um pior prognóstico ⁽⁵³⁾. Em nosso estudo, a RFC

no 1^o minuto foi avaliada entre cada um dos grupos angiográficos (sem DAC, com DAC univascular, bivascular e trivascular) ou entre os dois grupos (com e sem DAC), a RFC no 1^o minuto não foi preditora de DAC, com valores médios muito similares entre os grupos com e sem DAC, $p=0,841$.

Outra variável do TCPE com valor prognóstico estabelecido é o VE/VCO_2 *slope* ⁽⁵⁴⁾. As associações desta variável foram avaliadas nos diferentes grupos angiográficos, nos grupos com e sem DAC e em relação aos tipos de curvas. Tanto em relação ao grupos angiográficos quanto em relação à presença ou não de DAC, foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Contudo a mesma associação não foi observada entre os tipos de curvas do PuO_2 .

As médias dos valores do PuO_2 , quando avaliadas de acordo com o tipo de curva A, B e CD, foram respectivamente $12,6 \pm 2,4$; $10,6 \pm 2,8$; $8,26 \pm 2,78$, mostrando que quanto pior o tipo de curva menores serão os valores médios do PuO_2 , existindo assim, uma relação direta entre o tipo de curva e os valores do PuO_2 . Estas diferenças entre os valores de PuO_2 para as diferentes curvas foram também descritos por Klainman et al. 2002 ⁽²¹⁾. Quando se agruparam as curvas em apenas dois grupo *AB* ou *CD*, este padrão se mantém; assim, os indivíduos que apresentam as melhores curvas *AB* exibiram também maiores valores de PuO_2 , quando comparados com as curva *CD*.

A análise de regressão logística foi conduzida para se avaliar dentre todas as variáveis estudadas, quais se comportaram como preditoras dos tipos de curvas C ou D. A avaliação revelou que apenas sexo feminino e o SRS apresentaram razão de chances estatisticamente significativas. No modelo ajustado, além do sexo feminino e do SRS, a idade e o IMC também foram preditores independentes de curvas do PuO_2 do tipo C ou D, tabela 5. Os motivos pelos quais o sexo feminino é um preditor do tipo de curva não estão totalmente claros, acreditamos tratar-se de apenas um achado neste estudo. No campo teórico poderia ser explicado em uma amostra composta por uma maior população do sexo feminino com maior grau de disfunção do VE. Contudo, o efeito do sexo (feminino) nas análises dificilmente tenha ocorrido por se tratar de uma população em que o número de indivíduos do sexo masculino superava em 20% a população do sexo feminino.

Os resultados da análise de regressão logística, no entanto, revelam que o escore de perfusão SRS parece ser um preditor de curvas do tipo C ou D. A presença deste escore está associada aos defeitos de perfusão na fase repouso, indicando portanto a presença de fibrose miocárdica (SRS) e de dano ventricular. Esta é a primeira vez que tem sido proposta uma associação entre a presença de fibrose miocárdica e as alterações na curva do PuO_2 , até então

somente atribuídas à presença de isquemia miocárdica avaliada pelo escore SDS^(20, 22, 24). A avaliação da presença ou não DAC não foram preditores do tipo de curva do PuO₂, indicando que outros mecanismos além da presença de isquemia^(20, 22, 24) possam estar envolvidos na gênese deste fenômeno fisiológico.

Diversas condições têm sido publicadas na literatura como capazes de alterar o PuO₂ e, conseqüentemente, a morfologia de sua curva. Assim a presença de disfunção diastólica (32), doença valvar cardíaca (33), nível de condicionamento físico (19), tipo de protocolo (19) e dimensões corporais estão entre as principais variáveis que podem interferir na morfologia da curva do PuO₂.

Munhoz et al. descreveram importante associação entre a presença de isquemia miocárdica do tipo extensa com o achatamento da curva do PuO₂, inferindo que o achatamento da curva ocorresse somente na presença de isquemia do tipo extensa⁽²²⁾. Nosso estudo vem acrescentar informações à literatura vigente, sugerindo que além da presença de isquemia extensa outros fatores como a presença de fibrose miocárdica possam também estar envolvidos.

Acreditamos que as alterações na curva do PuO₂ ainda não estão completamente elucidadas e que outras variáveis ainda não descritas possam também influenciar na gênese deste fenômeno. Este é o primeiro trabalho que avalia as alterações da curva do PuO₂ em uma população com angiografia documentada, utilizando um grupo de indivíduos com angiografia normal como grupo controle.

À luz dos resultados obtidos até agora, podemos considerar que ainda não existem evidências suficientes para recomendarmos a utilização das alterações na curva do PuO₂ como um indicador da presença de DAC ou de isquemia. Nossos resultados não encontraram associação entre o tipo de curva e a presença de DAC em um grupo de 40 pacientes. O desenho inicial deste estudo, limitou-se a responder somente as possíveis associações entre variáveis do TCPE e da CPM. Acreditamos que uma amostra maior de pacientes poderia ser relevante para responder a outras questões ainda não totalmente elucidadas, tais como o valor do achatamento da curva do PuO₂ como método diagnóstico na detecção de DAC, de isquemia miocárdica ou como preditor de eventos cardíacos futuros. Outra questão que poderia ainda ser avaliada é a presença de disfunção ventricular no pico do esforço, determinada pelos níveis séricos de peptídeo natriurético do tipo B (BNP).

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação deste estudo pode estar relacionada à baixa sensibilidade e especificidade das alterações da curva do PuO_2 no diagnóstico de isquemia.

9 CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa permitem concluir que as alterações na morfologia da curva do PuO₂ não estiveram associadas à presença de DAC, contudo mostrou uma associação significativa entre a presença das curvas do tipo C e D com a presença de isquemia miocárdica (SDS>1).

A gravidade das lesões documentadas pela angiografia coronária não esteve associada à presença de alterações na morfologia da curva do PuO₂, diferente daquilo que tem sido proposto na literatura ⁽²¹⁾.

A presença de fibrose miocárdica determinada pelo escore SRS surge como uma nova variável a ser considerada na análise das alterações morfológicas da curva do PuO₂. Nossos resultados sugerem que a fibrose miocárdica tenha se comportado como um preditor de curvas C ou D.

Em distinção ao que a literatura atual tem proposto, nossos resultados sugerem que as análises agrupadas das curvas do PuO₂ em tipos AB ou CD mostraram-se tão eficazes quanto as análises individualizadas das curvas (A, B, C e D). As análises agrupadas das curvas do PuO₂ permitiriam, portanto, a distinção entre as curvas normais e as alteradas, eliminando aqueles casos intermediários.

10 REFERÊNCIAS

1. LOPEZ, A. D. Assessing the burden of mortality from cardiovascular diseases. **World Health Stat Q.**, v.46, n.2, p.91-6, 1993.
2. MURRAY, C. J.; LOPEZ, A. D.; JAMISON, D. T. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. **Bulletin of the World Health Organization.** v.72, n.3, p.495-509, 1994.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular diseases.** Switzerland: WHO, 2012
4. PEREIRA, J. C. B., S. M.; PASSOS, V. M. A. Perfil de risco cardiovascular e autoavaliação da saúde no Brasil: estudo de base populacional. **Rev Panam Salud Publica.** v.25, n.6, p.491-8, 2009.
5. GREENLAND, P. A. J. et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary. **Journal of the American College of Cardiology**, v.56, n.25, p.2182-99, 2010.
6. WILSON, P. W. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation.** v.97, n.18, p.1837-47, 1998.
7. UNDERWOOD, S. R. et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. **Eur J Nucl Med Mol Imaging.** v.31, n.2, p.261-91, 2004.
8. SAN ROMAN, J. A. et al. Selection of the optimal stress test for the diagnosis of coronary artery disease. **Heart.** v.80, n.4, p.370-6, 1998.
9. KIAT, H. et al. Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. **American Heart Journal**, v.117, n.1, p.1-11, 1989.
10. RUSSELL, R. R., 3rd; Zaret BL. Nuclear cardiology: present and future. **Curr Probl Cardiol.** v.31, n.9, p.557-629, 2006.
11. MARCASSA, C. et al. Clinical value, cost-effectiveness, and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. **European heart journal.** v.29, n.4, p.557-63, 2008.
12. HACHAMOVITCH, R. 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.** v.97, n.6, p.535-43, 1998.
13. WILLIAMS, K. A.;SCHNEIDER, C. M. Increased stress right ventricular activity on dual isotope perfusion SPECT: a sign of multivessel and/or left main coronary artery disease. **Journal of the American College of Cardiology.** v.34, n.2, p.420-7, 1999.

14. DAOU, D. et al. Identification of extensive coronary artery disease: incremental value of exercise Tl-201 SPECT to clinical and stress test variables. **Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology**. v.9, n.2, p.161-8, 2002.
15. WASSERMAN, K. et al. **Prova de esforço: princípios e interpretação**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. 555p.
16. MENEGHELO, R. S. et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arq Bras Cardiol.**, v.95, n.5, (sup.1), p.1-26, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v95n5s1/a01v95n5s1.pdf>>. Acesso em: 22 jul. 2016.
17. WHIPP, B. J. H. M.; HIGGENBOTHAM, M. B.; COBB, F. C. Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse. **J Appl Physiol**, v.81, n.6, p.2674-9, 1996.
18. JONES, N. L. **Clinical Exercise Testin**. 4th ed. Philadelphia: Saunders WB, 1997.
19. WASSERMAN, K. H. J. et al. **Principles of Exercise Testing and Interpretation: including pathophysiology and clinical applications**. 4th. Ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
20. BELARDINELLI, R. et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. **European Heart Journal**. v.24, n.14, p.1304-13, 2003.
21. KLAINMAN, E. et al The relationship between left ventricular function assessed by multigated radionuclide test and cardiopulmonary exercise test in patients with ischemic heart disease. **Chest**. v.121, n.3, p.841-5, 2002.
22. MUNHOZ, E. C. et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v.39, n.8, p.1221-6, 2007.
23. PAKULIN, A. I. et al. Selection of the optimal criteria of evaluation of the results of spiroergometry in patients with ischemic heart disease. **Kardiologia**, v.31, n.3, p.26-9, 1991.
24. KLAINMAN, E. et al. Contribution of cardiopulmonary indices in the assessment of patients with silent and symptomatic ischemia during exercise testing. **International journal of cardiology**. v.53, n.3, p.257-63, 1996.
25. ERS TASK FORCE et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. **The European Respiratory Journal**. v.29, n.1, p.185-209, 2007.
26. CHAUDHRY, S., et al. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. **The American Journal of Cardiology**. v.103, n.5, p.615-9, 2009.

27. BALADY, G. J. A.R. et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v.122, n.2, p.191–225, 2010.
28. SERRA, S. Considerações sobre ergoespirometria. **Arq Bras Cardiol**, v.68, n.4, .301-4, 1997.
29. WHIPP, B. J. H. M.; HIGGENBOTHAM, M. B.; COBB, F. C. Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse. **J Appl Physiol**, v.81, n.6, p.2674-9, 1996.
30. JENGO, J. A. et al. Effects of maximal exercise stress on left ventricular function in patients with coronary artery disease using first pass radionuclide angiocardiology: a rapid, noninvasive technique for determining ejection fraction and segmental wall motion. **Circulation**. v.59, n.1, p.60-5, 1979.
31. AMERICAN THORACIC SOCIETY; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Statement on cardiopulmonary exercise testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.167, n.2, p.211-77, 2003.
32. LIM, J. G. et al. Oxygen pulse during exercise is related to resting systolic and diastolic left ventricular function in older persons with mild hypertension. **American Heart Journal**, v.150, n.5, p.941-6, 2005.
33. TADA, H. et al. Mild mitral regurgitation reduces exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, v.58, n.1, p.41-5, 1997.
34. ROWLAND T. Endurance athletes' stroke volume response to progressive exercise: a critical review. **Sports Medicine**, v.39, n.8, p.687-95, 2009.
35. COSTA, R. V. O. J. A.; SERRA, S. M.; NÓBREGA, A. C. L. Respostas Ventilatórias e do Pulso de Oxigênio ao Exercício Dinâmico: Correlação com a massa muscular esquelética em portadores de insuficiência cardíaca crônica avaliados pela ergoespirometria. **Revista da SOCERJ**. v.18, n.4, p.283-7, 2005.
36. MUNHOZ, E. C. et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.39, n.8, p.1221-6, 2007.
37. ZAFRIR, N. et al Relation between aerobic capacity and extent of myocardial ischemia in patients with normal cardiac function. **American Heart Journal**. v.138, n.6 Pt 1, p.1088-92, 1999.
38. BELARDINELLI, R. et al Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. **Circulation**. v.97, n.6, p.553-61, 1998.
39. GIBBONS, R. J. et. ACC/AHA 2002 Guideline update for exercise testing: summary article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1997 Exercise Testing Guidelines). **Circulation**, v.106, n.14, p.1883-92, 2002.

40. KLAINMAN, E. et al. Assessment of functional results after percutaneous transluminal coronary angioplasty by cardiopulmonary exercise test. **Cardiology**, v.89, n.4, p.257-62, 1998.

41. INBAR, O. et al. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on cardiopulmonary responses during exercise. **The Journal of Sports Medicine And Physical Fitness**, v.48, n.2, p.235-45, 2008.

42. INBAR, O. et al . Including cardiopulmonary measurements improves diagnostic accuracy of cad during exercise testing. **Adv Exerc Sports Physiol.**, v.11, n.1, p.1-8, 2005..

43. JAARSMA, C. et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v.59, n.19, p.1719-28, 2012.

44. TEICHHOLZ, L. E. et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. **The American Journal of Cardiology**, v.37, n.1, p.7-11, 1976.

45. SHEHATA, A. R. et al. Impact of acute propranolol administration on dobutamine-induced myocardial ischemia as evaluated by myocardial perfusion imaging and echocardiography. **The American Journal of Cardiology**, v.80, n.3, p.268-72, 1997.

46. Normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria. **Arq Bras Cardiol.** v.80, n.4, p.457-64, 2003.

47. THOMAS, A. et al. Single photon-emission computed tomography. **Journal of Nuclear Cardiology**, v.17, n.5, p.941-73, 2010.

48. COLE, C. R. et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. **N Engl J Med.**, v.341, n.18, p.1351-7, 1999.

49. GERMANO, G. et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.** v.36, n.11, p.2138-47, 1995.

50. IMAGING guidelines for nuclear cardiology procedures, part 2. American Society of Nuclear Cardiology. **Journal of Nuclear Cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology**, v.6, n.2, p.G47-84, 1999.

51. PINKSTAFF S et. al Quantifying exertion level during exercise stress testing using percentage of age-predicted maximal heart rate, rate pressure product, and perceived exertion. **Mayo Clinic proceedings.** v.85, n.12, p.1095-100, 2010.

52. BURRELL, S; MACDONALD, A. Artifacts and pitfalls in myocardial perfusion imaging. **Journal of nuclear medicine technology**. v.34, n.4, p.193-211; quiz 2-4, 2006.
53. LAHIRI M. K.; KANNANKERIL, P. J.; GOLDBERGER, J. J. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. **Journal of the American College of Cardiology**. v.51, n.18, p.1725-33, 2008.
54. VAN DE VEIRE N. R. et al. VE/VCO₂ slope and oxygen uptake efficiency slope in patients with coronary artery disease and intermediate peak VO₂. **European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation** : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. v.13, n.6, p.916-23, 2006.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA A SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do estudo: Avaliação da isquemia miocárdica pela cintilografia de perfusão cardíaca em pacientes com anormalidade do pulso de oxigênio durante o teste de esforço cardiopulmonar.

Patrocinador do estudo: Instituto Nacional de Cardiologia

Pesquisador Principal: Carlito Lessa da Silva

Prezado(a),

VOCÊ ESTÁ SENDO CONVIDADO(A) A PARTICIPAR, COMO VOLUNTÁRIO(A), DE UM PROJETO DE PESQUISA. APÓS SER ESCLARECIDO(A) COM AS INFORMAÇÕES A SEGUIR E NO CASO DE ACEITAR FAZER PARTE DO ESTUDO, ASSINE AO FINAL DESTES DOCUMENTOS, QUE ESTÃO EM DUAS VIAS. UMA DELAS É SUA E A OUTRA É DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL. EM CASO DE RECUSA, VOCÊ NÃO SERÁ PENALIZADO(A). SENDO VOLUNTÁRIO(A) DESSA PESQUISA VOCÊ PODERÁ DEIXAR DE PARTICIPAR A QUALQUER MOMENTO DESSE ESTUDO.

QUAL É O OBJETIVO DESTES ESTUDOS?

Através deste estudo, nós avaliaremos a quantidade de oxigênio e nutrientes que chegam ao seu músculo cardíaco por meio de dois testes: o teste de esforço cardiopulmonar também chamado ergoespirometria e a cintilografia miocárdica. O teste de esforço cardiopulmonar é um teste realizado em uma esteira rolante. Este teste mede a troca de gases (oxigênio e dióxido de carbono) realizada nos pulmões, além das atividades do coração e dos pulmões. Durante o teste que será realizado em uma esteira ergométrica, parecida com estas usadas em academias, um bocal será adaptado a sua boca e é através deste dispositivo que você irá respirar. Com isto, poderemos avaliar o que ocorre no músculo do seu coração durante o esforço físico. Durante todas as etapas do teste os batimentos de seu coração serão acompanhados por um aparelho chamado monitor cardíaco. Sua pressão arterial será medida e acompanhada durante todo o teste. Além disso, um aparelho chamado oxímetro de pulso será adaptado à ponta de um dos seus dedos para registrar a quantidade de oxigênio presente no seu sangue.

O Segundo teste a ser realizado será a **cintilografia miocárdica**, um exame que utiliza uma substância radioativa que irá marcar as células do músculo cardíaco mostrando assim, possíveis defeitos na chegada de sangue em todas as partes do coração, avalia também a movimentação do

coração e a seu funcionamento normal. Este exame está de acordo com todas as normas de proteção da saúde do indivíduo exposto a exames com radiação exigidas pela legislação brasileira, sendo utilizado rotineiramente para identificação e acompanhamento de doenças cardiovasculares. Para realização deste exame, uma veia periférica será puncionada, o que pode ocasionar pequeno desconforto no local e dor suportável. Através desta punção, será injetadoo radiotraçador. Durante a realização do exame poderão surgir problemas como: cansaço, aparecimento de arritmias cardíacas (alterações nos batimentos cardíacos que podem causar sintomas ou não), falta de ar e dor no peito. No entanto, todas os equipamento para controle destas alterações estarão disponíveis no local do exame. A chance de uma pessoa morrer neste exame é a mesma que existe na realização de um teste de esforço de esteira rolante, que é aproximadamente de 1 em cada 10.000 exames.Todos os equipamentos a serem empregados serão mostrados a você antes do início do teste, assim como todas as eventuais dúvidas serão respondidas.

POR QUE É IMPORTANTE ESTE ESTUDO?

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo, que utilizará a análise dos gases respiratórios durante o teste de esforço cardiopulmonar como ferramenta para se avaliar a falta de oxigênio no músculo cardíaco. Estes dados sobre a perfusão miocárdica, assim como a sua utilidade diagnóstica ainda não foram estabelecidos. Esses resultados servirão para melhor compreensão desse fenômeno além de definir a sua utilidade como método diagnóstico.

E COM RELAÇÃO À CONFIDENCIALIDADE?

TODAS AS INFORMAÇÕES CLÍNICAS E A IDENTIDADE DE CADA PACIENTE SERÃO MANTIDAS EM SIGILO. OS RESULTADOS DESTE ESTUDOS SERÃO DIVULGADOS, JÁ QUE SE TRATA DE UMA PESQUISA DE TESE DE DOUTORADO. OS DADOS SERÃO MOSTRADOS EM CONGRESSOS E REVISTAS CIENTÍFICAS DA ÁREA, MAS NENHUM PACIENTE SERÁ IDENTIFICADO.

QUEM REVISOU ESTE ESTUDO? COMO FICAM OS CUSTOS E MINHA SEGURANÇA?

O Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, que revisa todos os estudos desenvolvidos no Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Médicos que farão parte deste estudo: Dra. Andrea Lorenzo/ INC-orientadora, Dr. Ronaldo Leão/ UFRJ- orientador .Dr. Fernando Cesar Souza/ INC- médico ergometrista e Dra. Renata Felix/INC- médica, chefe do serviço de Medicina Nuclear.

O CEP aprovou este documento, bem como o protocolo do estudo no qual você poderá participar.Portanto, a sua participação neste estudo não trará qualquer despesa para você. Por outro lado, você também não receberá qualquer remuneração pela participação neste estudo de pesquisa.

CONTATOS PARA MAIORES INFORMAÇÕES.

Você receberá uma cópia deste documento de termo de consentimento livre e esclarecido e poderá solicitar mais informações a qualquer momento durante o estudo entrando em contato com Dr. Carlito Lessa, pelo telefone (21) xxxxx9294, de segunda à sexta-feira, ou pelo e-mail: **carlitolessa@hotmail.com**

Você também poderá entrar em contato com o Dra. Mônica Vasconcellos no CEP/ Comitê de Ética em Pesquisa do **Instituto Nacional de Cardiologia**, pelo telefone (21) 3037-2307, se você tiver qualquer dúvida com relação aos seus direitos como participante de um estudo de pesquisa.

NÚMERO DO PACIENTE NO ESTUDO: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- ✓ **LI, OUVI E ENTENDI O ESCLARECIMENTO ACIMA E ESTOU DE ACORDO EM PARTICIPAR DO PROJETO:**
- ✓ **ESTOU CIENTE QUE UMA COLETA DE AMOSTRA DE SANGUE PODERÁ SER REALIZADA POR MEIO DE UM ACESSO QUE SERÁ INSERIDO EM SUA ARTÉRIA DO BRAÇO PARA ANÁLISES BIOQUÍMICAS NO MOMENTO DOS TESTES;**

_____ **CPF:** _____
 (Nome do paciente **(letra de forma)**)

_____ **Data:** _____
 (Assinatura do Paciente ou Representante Legal Autorizado a ser preenchido no momento do consentimento)

_____ **Data:** _____
 Testemunha imparcial **(letra de forma)**

_____ **Data:** _____
 Assinatura da Testemunha imparcial

_____ **Data:** _____
 (Nome por extenso do Investigador/Sub investigador) **(letra de forma)**

(Assinatura do Investigador/Sub investigador a ser preenchido no momento do consentimento)

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA-INC.

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia-INC.

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Cardiologia - INC

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA PELA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO CARDÍACA EM PACIENTES COM ANORMALIDADE DO PULSO DE OXIGÊNIO DURANTE O TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO.

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações. ;

Pesquisador: Carlito Lessa da Silva

Versão: 3

Instituição: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

CAAE: 00533212.5.0000.5272

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 25475 **Data da Relatoria:** 22/05/2012

Apresentação do Projeto:

Avaliação da isquemia miocárdica pela cintilografia de perfusão cardíaca em pacientes com anormalidade do pulso de oxigênio durante o teste cardiopulmonar de exercício.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar, através da cintilografia miocárdica, o padrão perfusional correspondente à alteração do pulso de O₂, de forma a tentar elucidar o mecanismo fisiopatológico subjacente a esse fenômeno - Avaliar a relação entre a isquemia definida pela anormalidade do pulso de O₂, pela cintilografia, e a gravidade da doença coronariana observada na cinecoronariografia

Avaliação dos Riscos e Benefícios: riscos e benefícios relacionados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: todos as recomendações foram atendidas

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: TCLE foi reformulado e está adequado

Recomendações: não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: pendencia cumprida

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Pendências cumpridas Reunião realizada em 22/05/2012 e a pesquisa aprovada por unanimidade

RIO DE JANEIRO, 23 de Maio de 2012

Assinado por: Monica Moura de Vasconcello

ANEXO B – TRABALHO PUBLICADO EM CONGRESSO – 69º Congresso Brasileiro de Cardiologia.



Temas Livres Pôsteres

299

Associações entre Pulso de Oxigênio, Alterações Perfusionais na Cintilografia Miocárdica e Coronariopatia Obstrutiva

CARLITO LESSA DA SILVA, ANDREA ROCHA DE LORENZO, FERNANDO CESAR DE CASTRO E SOUZA, RENATA FELIX E RONALDO DE SOUZA LEAO LIMA

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil - Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fundamento: Alterações do pulso de O₂ no teste cardiopulmonar (TECP) têm sido atribuídas a isquemia, mas faltam esclarecimentos sobre seus mecanismos e valor diagnóstico. **Objetivo:** Avaliar associações entre pulso de O₂, perfusão na cintilografia e lesão coronariana. **Métodos:** Durante TECP foi injetado o radiotraçador, sendo realizada cintilografia em seguida. Foram gerados escores cintilográficos (estresse-SSS, repouso-SRS, diferencial-SDS, traduzindo gravidade de anormalidades de perfusão em estresse, repouso, e a diferença/isquemia), e registrados o valor do pulso de O₂, % do previsto e o tipo de curva de pulso (A = normal, B = ascendente reduzida, C = platô, D = descendente). Dados foram comparados por teste t de Student, ANOVA ou χ^2 . **Resultados:** Avaliados 22 indivíduos, 73% homens, idade média 58 anos, 78% com lesão $\geq 70\%$ em ao menos 1 vaso. Encontradas curvas A, B, C e D em 27%, 45%, 14% e 14%. SSS e SRS aumentaram conforme o tipo de curva, mas não o SDS (tabela). Não houve diferença significativa entre o pulso de O₂ na cintilografia isquêmica (10 ± 3) e não-isquêmica (9 ± 3). Escores de perfusão foram maiores em pacientes com lesão $\geq 70\%$ comparados a coronárias normais (SSS 17 ± 11 vs 5 ± 3 , $p = 0,03$; SRS 9 ± 7 vs 2 ± 2 , $p = 0,04$; SDS 6 ± 6 vs 2 ± 2 , $p = 0,04$), mas não o pulso de O₂ (10 ± 3 vs 11 ± 3 , $p = NS$) nem o %pulso ($68\% \pm 22\%$ vs $73\% \pm 18\%$, $p = NS$). **Conclusão:** Lesão coronariana $\geq 70\%$ se associou a escores de perfusão, mas não ao pulso de O₂. Os resultados sugerem uma relação entre fibrose miocárdica e pulso de O₂, diferente de estudos prévios.

	A	B	C	D	p
SSS	8 ± 5	11 ± 10	13 ± 13	26 ± 13	0,04
SRS	4 ± 3	5 ± 5	10 ± 10	14 ± 6	0,03
SDS	5 ± 3	7 ± 7	10 ± 10	3 ± 1	0,6

ANEXO C–TRABALHO APRESENTADO NO CONGRESSO – 33º Congresso de Cardiologia da SOCERJ.

62

33º Congresso de Cardiologia da SOCERJ | Temas Livres
Ergometria / Ergoespirometria / Reabilitação Cardíaca / Cardiologia Desportiva | Abril 2016

Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(Suppl A):60-62

42993

Correlações entre os Níveis Séricos de BNP e Variáveis do Teste de Esforço Cardiopulmonar

CARLITO L SILVA, ANDREA R LORENZO, FERNANDO C C E SOUZA,
RENATA FELIX e RONALDO S L LIMA

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um membro de uma classe de hormônio que regulam a pressão arterial, sendo o coração a principal fonte do hormônio circulante. A sua liberação é estimulada pelo aumento da pressão intra-cardíaca. Muitos estudos tem mostrado seu papel na evolução da insuficiência cardíaca (IC) e mais recentemente naqueles indivíduos com a doença arterial coronária. O uso do BNP é uma ferramenta de grande valia na avaliação de pacientes com IC e SCA, contudo a sua correlação com as alterações das curvas do pulso de O₂ ainda não foram abordadas.

Objetivo: Avaliar as correlações entre variáveis do teste de esforço cardiopulmonar (TECP) e os níveis séricos de BNP pré e pós TECP.

Metodologia: Estudo prospectivo, envolvendo 41 pacientes (69,56% homens e idade média de 56,65± 9,63 anos), todos com fração de ejeção (FEVE) ≥45% e agrupados de acordo com a classificação angiográfica para a presença ou não de doença arterial coronária (DAC) em: univascular-43,47%, bivascular-13,04% trivascular-21,73%) e um grupo com cineangiocoronariografia normal 21,73%). Todos os indivíduos envolvidos neste estudo, tiveram uma veia periférica do membro superior puncionada sendo realizada duas coletas de amostras de sangue, imediatamente antes e após da realização do TECP. Dados foram comparados utilizando o coeficiente de correlação de Spearman.

Resultados: Através da análise dos coeficientes de correlação de Spearman pode-se verificar que algumas variáveis do TECP correlacionam direta ou inversamente com os níveis séricos do BNP. Dentre estas, a pressão arterial sistólica máxima (PAS Max) nos pacientes trivasculares apresenta uma correlação negativa com os níveis de BNP pós esforço e seu delta (pré/ pós esforço) $\rho = -0,749$ ($p=0,020$) e $\rho = -0,755$ ($p=0,019$).

Conclusão: Quanto menor os níveis pressóricos nos pacientes com DAC grave, maior déficit contrátil e maior serão os níveis de BNP.