

---

## AS NOVAS VARIÁVEIS DO TESTE ERGOMÉTRICO ALÉM DO SEGMENTO ST E DA DOR PRECORDIAL. MUDANÇA DE PARADIGMA?

LUIZ EDUARDO MASTROCOLLA<sup>1</sup>, JAPI ANGELINI DE OLIVEIRA FILHO<sup>2</sup>,  
ALEXANDRE MURAD NETO<sup>3</sup>, EDUARDO VILLAÇA LIMA<sup>4</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(3):438-54  
RSCESP (72594)-1803

A doença arterial coronária é a principal causa de morte nos países desenvolvidos e em crescente e alarmante frequência nos países em desenvolvimento, e muitos dos indivíduos portadores da doença e que têm implicações prognósticas importantes são assintomáticos. No entanto, a investigação clínica complementar por provas não-invasivas nesse grupo de indivíduos não encontra aceitação consensual e de relação custo-efetividade questionável, existindo recomendações não favoráveis em relação à aplicação dos testes de esforço como ferramenta de *screening*. Entre as evidências para a justificativa de tais posturas ressaltam-se as limitações das alterações do segmento ST desencadeadas durante e após o esforço para o diagnóstico de doença arterial coronária, especialmente em mulheres, resultando em investigação e tratamentos considerados não apropriados. Para as populações que se prestam à avaliação pelo teste ergométrico, reafirma-se a participação do teorema de Bayes, em que um teste diagnóstico não pode ser adequadamente interpretado sem a referência da prevalência da doença na população sob júdice, estabelecendo-se que a probabilidade pós-teste é função também, além da prevalência pré-teste, da sensibilidade e da especificidade. Ao lado do conhecimento de algumas limitações da análise do infradesnível do segmento ST em grupos populacionais específicos, como inabilidade em refletir a carga e a intensidade da isquemia miocárdica, presença de vícios de seleção nos estudos de literatura e utilização de padrão de referência inadequado, outras variáveis têm sido incorporadas na valorização prognóstica e diagnóstica dos testes de esforço: a) capacidade funcional; b) incapacidade da elevação normal da frequência cardíaca ao exercício ou incompetência cronotrópica; c) retorno ou recuperação lenta da frequência cardíaca nos primeiros minutos após a interrupção do esforço; e d) arritmia ventricular na fase de recuperação do teste ergométrico, agregando valor incremental ao processo de decisão clínica.

### NEW STRESS TEST VARIABLES IN ADDITION TO THE ST-SEGMENT AND PRECORDIAL PAIN. CHANGE OF PARADIGM?

Coronary artery disease is the leading cause of death in developed countries and has increased at an overwhelming rate in developing countries. However, many patients with prognostically significant coronary artery disease are asymptomatic. Nonetheless, the relatively poor accuracy of exercise electrocardiography to diagnose hemodynamically significant coronary disease has led to recommendations against the use of exercise testing as a screening tool. The limitations of the ST segment during and after exercise for diagnosing coronary disease in asymptomatic subjects, especially in women, may lead to unnecessary testing, overtreatment, and labeling. Post test likelihood of disease depends on prevalence, sensibility and specificity confirming the Bayesian argument. In addition to the limitations of ST-segment depression in some specific populational groups, such as the inability to reflect workload and degree of myocardial ischemia, the presence of verification bias and use of inappropriate reference standards, other variables have been incorporated in the prognostic and diagnostic evaluation of exercise testing, such as: a) functional capacity; b) chronotropic incompetence; c) slow heart rate recovery; d) ventricular arrhythmia during the recovery phase, adding value to the clinical decision-making process.

**Key words:** Exercise test. Functional capacity. Heart rate recovery. Impaired chronotropic response. Heart failure.

**Descritores:** Teste ergométrico. Capacidade funcional. Frequência cardíaca de recuperação. Incompetência cronotrópica. Insuficiência cardíaca.

<sup>1</sup> Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

<sup>2</sup> Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo, SP.

<sup>3</sup> Diagnósticos da América – DASA – Barueri, SP.

<sup>4</sup> Fleury Medicina e Saúde – São Paulo, SP.

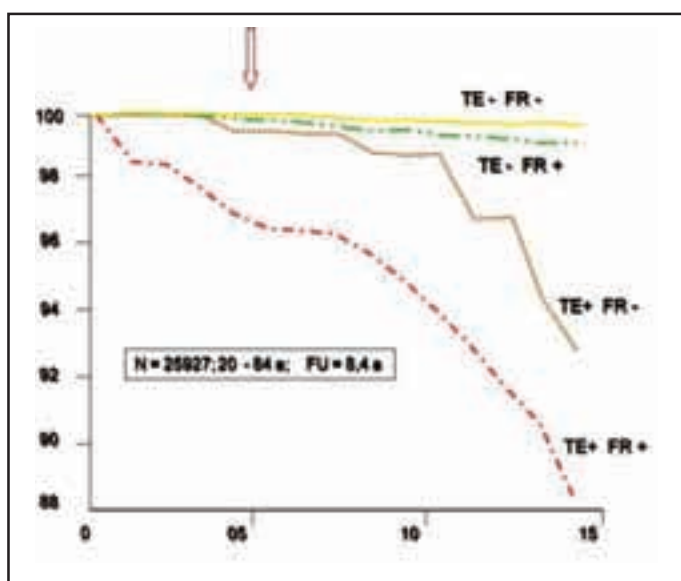
Endereço para correspondência:

Luiz Eduardo Mastrocolla – Rua Leopoldo Couto de Magalhães Jr., 1.305 – ap. 21 – Itaim Bibi – São Paulo, SP – CEP 04542-012

## INTRODUÇÃO

A doença arterial coronária é a principal causa de morte nos países desenvolvidos e em crescente e alarmante frequência nos países em desenvolvimento, e muitos dos indivíduos portadores da doença e que têm implicações prognósticas importantes são assintomáticos<sup>1</sup>. No entanto, a investigação clínica complementar por provas não-invasivas nesse grupo de indivíduos não encontra aceitação consensual e de relação custo-efetividade questionável, existindo recomendações não favoráveis em relação à aplicação dos testes de esforço como ferramenta de *screening*<sup>2</sup>. Entre as evidências para a justificativa de tais posturas ressaltam-se as limitações das alterações do segmento ST desencadeadas durante e após o esforço para o diagnóstico de doença arteri-

al coronária, especialmente em mulheres, resultando em investigação e tratamentos considerados não apropriados (Classe III de indicação). Adicionalmente, a ausência de estudos randomizados com número elevado de adultos assintomáticos, na tentativa de demonstrar benefícios clínicos da aplicação de tais provas, reforça as recomendações, além do conhecimento de que fatores metodológicos como modificações na interpretação do segmento ST, análise de outras variáveis e avaliação preferencial diagnóstica possam ter subestimado o poder prognóstico dos testes de *check-up*<sup>3</sup>. No entanto, há também evidências envolvendo grande número de indivíduos assintomáticos submetidos a testes ergométricos e em longo período de evolução clínica, que documentam maior probabilidade de eventos na presença de provas de esforço alteradas e número crescente de fatores de risco associados (Figura 1).



**Figura 1.** Curva de sobrevivência livre de eventos em população de 25.927 homens aparentemente normais submetidos a testes ergométricos máximos e acompanhados por tempo médio de 8,4 anos, evidenciando-se pior evolução nos subgrupos com número crescente de fatores de risco e testes de esforço anormais. Ressalta-se que nos primeiros cinco anos de seguimento não houve diferença significativa quando comparados indivíduos sem fatores de risco e testes de esforço anormais ou normais. No eixo das ordenadas estão representados os valores percentuais para sobrevivência livre de eventos e no eixo das abscissas, o tempo de acompanhamento (em anos). a = anos; FR - = ausência de fatores de risco; FR + = número crescente de fatores de risco; FU = tempo médio de evolução; N = número de indivíduos; TE - = teste de esforço normal; TE + = teste de esforço anormal.

Em estudo longitudinal e prospectivo, Gibbons et al.<sup>4</sup> avaliaram a capacidade prognóstica do teste de esforço máximo para morte por causas cardíacas e por todas as causas em uma população de 25.927 homens saudáveis, entre 20 e 82 anos de idade (média de 42,9 anos), encaminhados com o objetivo de prevenção cardiovascular. Durante o tempo de seguimento (8,4 anos) houve 612 mortes por causas gerais e 158 por doença arterial coronária, confirmando tratar-se de população de baixo risco para mortalidade (< 1% ao ano). A sensibilidade de um teste anormal para prever morte por doença arterial coronária foi de 61%, variando o risco relativo ajustado para a idade para o evento de 21 (6,9-63,3) na ausência de fatores de risco para 27 (10,7-68,8), 54 (21,5-133,7) e 80 (30-212,5) na presença de um, dois e três ou mais fatores de risco, respectivamente.

Adicionalmente, diretrizes destacam o sugestivo valor da ergometria: em diabéticos assintomáticos que planejam se exercitar (indicação Classe IIa); em pacientes com múltiplos fatores de risco que necessitam orientação médica para a prevenção secundária (indicação Classe IIb); em homens com mais de 45 anos e mulheres com idade superior a 55 anos que pretendem iniciar programa de atividades físicas intensas; e naqueles envolvidos em ocupações de alto risco e que envolvam a coletividade ou com elevado risco para doença arterial coronária em razão de comorbidades, como insuficiência renal crônica e doença vascular periférica (indicação Classe IIb), entre outros<sup>5</sup>. Estudos recentes<sup>6</sup> recomendam que indivíduos classificados como baixo risco de eventos após avaliação global de risco cardiovascular pelo escore de Framingham ou chance menor que 0,6% ao ano não necessitam avaliação complementar, ao passo que aqueles com possibilidade estabelecida maior que 2% demandam investigação e tratamento agressivo<sup>7,8</sup>. Para as avaliações intermediárias de risco, entre 0,6% e 2% de chance de eventos no seguimento de um ano, provas como eletrocardiografia de esforço, ultrassom de carótida, detecção de cálcio nas coronárias e índice tornozelo-braquial (razão entre a maior pressão obtida por técnica de Doppler em artérias tibiais posteriores ou pediosas e artéria braquial) destacaram-se como de valor incremental nessas populações.

#### ANÁLISE BAYESIANA E MULTIVARIADA NA INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DO TESTE ERGOMÉTRICO

A capacidade diagnóstica de um teste ergométrico é relacionada ao tipo de população selecionada, podendo-se criar vícios ou vieses, por exemplo, quando seletivamente se encaminham pacientes com resultados “positivos”, “alterados”

ou “isquêmicos” para estudo cinecoronariográfico, o que poderá diminuir a especificidade ou a capacidade do método em selecionar os indivíduos sadios de uma população (aumentará a chance de ser um falso positivo)<sup>9,10</sup>. Por outro lado, a especificidade será extremamente elevada se a população se caracterizar por mínima probabilidade pré-teste de doença ou, ao contrário, a sensibilidade elevar-se-á expressivamente naqueles encaminhados com alta prevalência de sintomas. Estudo de 814 pacientes com história de dor torácica, que concordaram com a realização de teste ergométrico e cinecoronariografia de modo independente dos resultados e consequentemente com redução de vieses metodológicos, evidenciou menor sensibilidade e maior especificidade (45% e 84%<sup>11</sup>, respectivamente), comparando-se publicações prévias. Adicionalmente observou-se que a análise computadorizada de segmento ST foi similar à análise visual para a caracterização de isquemia, e o emprego de equações incorporando variáveis não-eletrocardiográficas aumentou o poder diagnóstico. Reafirma-se, portanto, a importante participação do teorema de probabilidades condicionais ou de Bayes, em que um teste diagnóstico não pode ser adequadamente interpretado sem a referência da prevalência da doença na população sob júdice, estabelecendo-se que a probabilidade pós-teste é função também, além da prevalência pré-teste, da sensibilidade e da especificidade. A partir da demonstração da prevalência angiográfica de coronariopatia aterosclerótica obstrutiva em estudo clássico de 4.952 pacientes<sup>12,13</sup>, demonstrou-se que a probabilidade pré-teste pode ser determinada a partir de idade, sexo e sintomas e utilizada no manuseio clínico depois de conhecidos os resultados do teste aplicado. Ainda, pode-se estabelecer a máxima eficiência do teste ergométrico em indivíduos com probabilidade intermediária de doença, beneficiados de modo mais apropriado e após reavaliação clínica, das provas associadas à cintilografia miocárdica de perfusão<sup>14-16</sup>. Tais populações incluem também indivíduos assintomáticos com testes ergométricos “isquêmicos”, com dois ou mais fatores de risco considerados maiores, como diabetes e hipercolesterolemia. Outros métodos de medida de probabilidade pré-teste de doença têm sido também descritos, incorporando dados como idade, sexo e fatores de risco<sup>17</sup>. Torna-se, portanto, dedutiva a informação que nenhum teste diagnóstico é perfeitamente sensível e/ou específico, que os resultados são afetados pela probabilidade pré-teste de doença e que a interpretação das alterações de ST/T devem ser feitas à luz da análise multifatorial, combinando respostas clínicas e hemodinâmicas. Além de melhora da acurácia diagnóstica, nitidamente adiciona valor prognóstico à prova<sup>18</sup>, que resgata, de modo racional, o teste ergométrico dentro de algoritmos de decisão clínica<sup>19,20</sup>.

Finalmente, não só a análise bayesiana, mas técnicas estatísticas que empregam a análise multivariada para a estimativa de risco pós-teste podem também fornecer informações diagnósticas de importância, com vantagens: não requerem que os testes sejam independentes entre si ou que os índices diagnósticos (sensibilidade e especificidade) sejam mantidos constantes em populações com diferentes prevalências de doença<sup>21</sup>.

## **PARTICIPAÇÃO DO TESTE ERGOMÉTRICO NO PROCESSO DE DECISÃO CLÍNICA**

Considerando-se as evidências disponíveis na literatura, as publicações que documentam a acurácia diagnóstica do teste ergométrico para doença arterial coronária incluem, de modo predominante, estudos de meta-análise<sup>22</sup> com grande variabilidade de resultados, mas que reunidos englobaram uma população de 24.074 indivíduos (147 trabalhos) que se submeteram a testes ergométricos e cinecoronariografia, tornando os resultados de credibilidade aceitável na tomada de decisão. A sensibilidade foi de 68%, com variação de 23% a 100% (desvio padrão de 16%), e a especificidade foi de 77%, com variação de 17% a 100% (desvio padrão de 17%). Cumprir ressaltar que quando são excluídos pacientes com infarto do miocárdio prévio, respeitando-se, de modo mais apropriado, as exigências para se analisarem testes diagnósticos, a sensibilidade média foi de 67% e a especificidade, de 72%. Também devem estar incluídos, na análise dos resultados, fatores que interferem no desempenho dos testes diagnósticos, como a utilização de fármacos (digital e betabloqueadores), presença de hipertrofia ventricular esquerda, alterações eletrocardiográficas de ST/T em repouso, tipos de protocolos e sistemas de monitorização e registro empregados, quantidade de trabalho total realizado, e porcentual alcançado de frequência cardíaca, entre outros. Uma vez que esses fatores sejam de conhecimento do médico assistente, bem como a tríade fundamental de informações obtidas dos testes ergométricos, a saber diagnósticas, prognósticas e funcionais, algoritmos clínicos podem ser sugeridos e implementados, de acordo com as características da população estudada. Na população assintomática encaminhada para *check-up* e considerada inicialmente como classe II B de indicação para pesquisa de doença coronária, naqueles indivíduos com múltiplos fatores de risco, a prevalência de testes ergométricos alterados varia de 5% a 12%<sup>23</sup> em homens a partir da quarta década e de 20% a 30% em mulheres, exteriorizando-se por si só a limitação do método na avaliação diagnóstica quando critérios isolados como a análise morfológica e o infradesnível de segmento ST são empregados. A despeito de o risco

relativo do aparecimento de “angina” na evolução ser em torno de nove vezes maior nos indivíduos com resultados anormais, o valor preditivo positivo em cinco anos de seguimento é baixo, em torno de 25%. Este é ligeiramente mais elevado quando o valor de corte considerado para infradesnível de segmento ST foi  $\geq 2$  mm ou de ocorrência dentro dos seis minutos iniciais de exercício ou, ainda, em frequência cardíaca alcançada durante o esforço  $\leq 163 - 0,66 \times \text{idade}$ <sup>24</sup>. Entretanto, para alguns subgrupos assintomáticos, aparentemente saudáveis, obesos e com idade superior a 45 anos, a análise do segmento ST e do consumo máximo de oxigênio foram discriminantes, ao final de sete anos de seguimento, para eventos como angina, revascularização do miocárdio, angioplastia transluminal coronária, infarto do miocárdio e morte<sup>25</sup>. De forma geral, o manuseio clínico dessa população deve levar em consideração os fatores interferentes, como: a impossibilidade de se estabelecer a acurácia da prova (população assintomática não é encaminhada a estudo cinecoronariográfico), a larga variação de valores preditivos positivos, a limitação do método para lesões “não-significativas”, considerando-se que muitos eventos coronários ocorrem por ruptura de placas em lesões menores, além da necessidade de avaliar os resultados com o envolvimento de outros parâmetros clínicos e hemodinâmicos obtidos do teste. Além disso, face às considerações prognósticas de grandes estudos<sup>26</sup> evidenciando risco relativo de eventos até 30 vezes maior somente em pacientes com um ou mais fatores de risco e alterações específicas ao teste ergométrico (dor torácica, tempo de exercício menor que dois estágios no protocolo de Bruce, frequência cardíaca alcançada menor que 90% do valor predito ou infradesnível de segmento ST) e que a modificação dos fatores de risco pode ganhar maior adesão após o resultado positivo de um teste, otimiza-se, de modo racional, a aplicação do teste ergométrico e o manuseio clínico desses indivíduos<sup>27</sup>.

O conhecimento de novas evidências de aterosclerose subclínica, como a detecção de cálcio nas coronárias, em indivíduos assintomáticos, coincidente com outros fatores de risco convencionais e testes ergométricos isquêmicos, associa-se com risco aumentado para eventos, tornando a intervenção clínica obrigatória.

## **NOVAS VARIÁVEIS APLICADAS NA AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E PROGNÓSTICA DO TESTE ERGOMÉTRICO – VALOR COMPLEMENTAR AO PROCESSO DE DECISÃO CLÍNICA**

Adicionalmente ao lado do conhecimento das limitações da análise do infradesnível do segmento ST, em especial em

populações assintomáticas encaminhadas para *screening*, como inabilidade em refletir a carga e a intensidade da isquemia miocárdica, presença de vícios de seleção nos estudos de literatura<sup>28</sup>, utilização de padrão de referência inadequado, etc., outras variáveis têm sido incorporadas na valorização prognóstica e diagnóstica dos testes de esforço, como: a) capacidade funcional<sup>29</sup>; b) incapacidade da elevação normal da frequência cardíaca ao exercício ou incompetência cronotrópica<sup>30</sup>; c) retorno ou recuperação lenta da frequência cardíaca nos primeiros minutos após a interrupção do esforço<sup>31,32</sup>; e d) arritmia ventricular na fase de recuperação do teste ergométrico<sup>33</sup>.

### Capacidade funcional

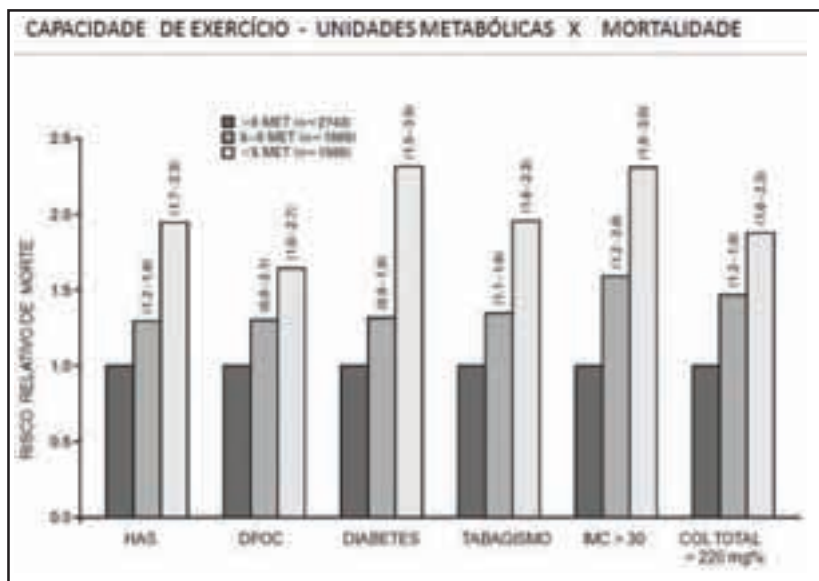
Considerada como a habilidade de um indivíduo em realizar trabalho aeróbico, definido pelo consumo máximo de oxigênio<sup>34</sup>, destaca-se provavelmente como a de maior importância para a classificação de risco cardiovascular e para a previsão de mortalidade, especialmente em indivíduos assintomáticos e sobrepujando fatores de risco demográficos e clássicos<sup>35,36</sup>. Entre diversas populações analisadas, um estudo envolvendo grande número de homens verificou que a aparente associação entre obesidade e risco aumentado poderia ser justificada pela inerente limitação funcional dessa população<sup>37</sup>. Da mesma forma e entendendo a capacidade funcional como importante fator prognóstico em pacientes com doença cardiovascular, mas sem a exata comparação do valor preditivo quando populações aparentemente saudáveis eram testadas, Myers et al.<sup>38</sup> avaliaram 6.213 homens encaminhados a teste ergométrico em seguimento clínico por 6,2 (desvio padrão de 3,7) anos e classificados em dois grupos: G1 = 3.679 com prova anormal e/ou história de doença cardiovascular e G2 = 2.534 com prova normal e ausência de história de doença cardiovascular, sendo a mortalidade global definida como o desfecho principal. Houve 1.256 mortes durante o período de acompanhamento, conferindo taxa anual de 2,6%, eventos esses associados a maior faixa etária, menor frequência cardíaca máxima alcançada, menores valores de pressão arterial sistólica e diastólica, e menor capacidade de exercício. Após ajuste para a idade, a capacidade no pico do exercício aferida em unidades metabólicas ou MET foi a principal preditora do risco de morte entre os indivíduos normais e com doença cardiovascular, sem interferência em relação à utilização de betabloqueadores. Cada MET adicional na capacidade de exercício associou-se a 12% de melhora nas taxas de sobrevida (Figuras 2 e 3).

#### Capacidade funcional na doença arterial coronária

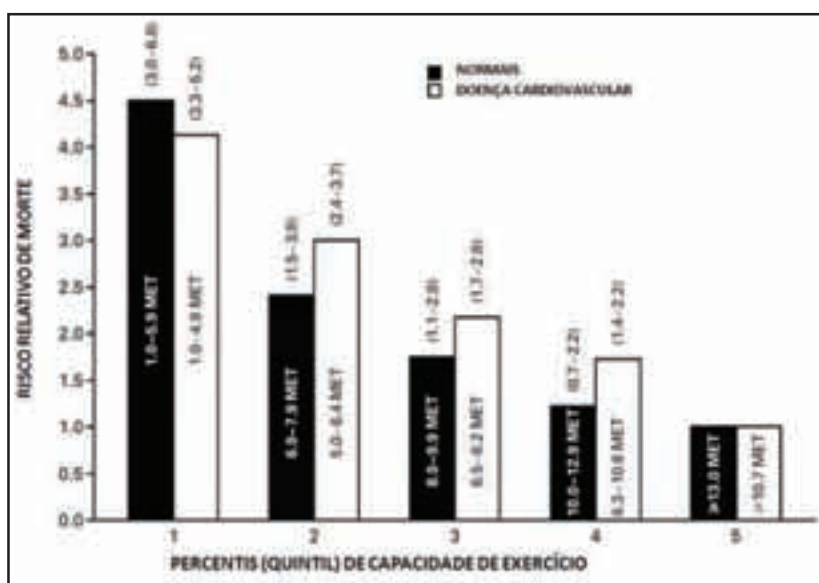
No âmbito da aplicação dos testes ergométricos na avaliação diagnóstica e prognóstica da doença arterial coronária,

observa-se larga e sólida base de evidências da utilidade da capacidade funcional na estratificação dessa população. Utilizando o banco de dados da Universidade de Duke, MacNer et al.<sup>39</sup> observaram nos pacientes que alcançaram ou ultrapassaram a quarta etapa (4,2 mph/16% de inclinação) do protocolo de Bruce, com resposta indeterminada ou normal do segmento ST, prevalência de doença triarterial menor que 15% e de lesão de tronco de coronária esquerda menor que 1%, além de sobrevida em 48 meses de 95%. Por outro lado, a taxa de sobrevida foi apenas de 78% após 36 meses naqueles que não conseguiram completar a primeira etapa (1,7 mph/10% de inclinação) do mesmo protocolo. Estudos adicionais comprovaram o importante efeito prognóstico do tempo de exercício e da capacidade funcional em pacientes com suspeita ou doença arterial coronária comprovada<sup>40-42</sup>, ressaltando-se em avaliação recente a utilização da variável como ferramenta de *screening* em indivíduos com disfunção ventricular esquerda sistólica<sup>43</sup>. Com a proposta do encontro de alternativas simples para agregar valor prognóstico uma vez que testes cardiopulmonares não são disponíveis de maneira ampla, foram estudados pela ergoespirometria e protocolo da Naughton modificado 2.231 pacientes com insuficiência cardíaca sistólica. Empregou-se o tempo de exercício para predição de morte por todas as causas e do evento composto morte ou transplante. Durante o seguimento médio de cinco anos, houve 742 óbitos (33%) e 249 transplantes (11%), confirmando-se o tempo de exercício como preditivo dos eventos em ambos os sexos, mesmo após levando em consideração o consumo de oxigênio no pico do exercício e outras variáveis clínicas. Para cada minuto a menos no tempo de exercício houve aumento de 7% na probabilidade de morte (razão de azar, 1,07; intervalo de confiança de 95%, 1,02-1,12;  $p < 0,004$ ) (Figuras 4 e 5).

Após o infarto do miocárdio, o gasto metabólico estimado em MET (1 MET = 3,5 ml.kg.min<sup>-1</sup> de consumo de oxigênio em repouso supino) ou o tempo de exercício são considerados importantes preditores de eventos cardíacos adversos futuros, e as capacidades inferiores a 5 MET (primeira etapa do protocolo de Bruce) associam-se a maior risco. Em meta-análise de 28 estudos de 1980 a 1995, Shaw et al.<sup>44</sup> evidenciaram que a taxa de morte no primeiro ano após o infarto se elevou de 1,5% para 3,4% em pacientes com tolerância limitada ao esforço. Mas em verdade o maior marcador de risco para morte nos estudos randomizados TIMI II e GISSI II após o infarto do miocárdio foi a impossibilidade clínica de se submeter ao teste ergométrico<sup>45,46</sup>, evidenciando-se mortalidade em seis meses de apenas 1,3% nos indivíduos em evolução de infarto com supradesnível de ST (incluindo testes normais e anormais) aptos ao teste vs. 7,1%



**Figura 2.** Risco relativo de morte por todas as causas entre indivíduos com vários fatores de risco que atingiram capacidades de exercício menores que 5 MET, entre 5 MET e 8 MET ou maiores que 8 MET. Os números entre parênteses representam 95% dos intervalos de confiança para os riscos relativos. COL = colesterol; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IMC = índice de massa corporal; MET = unidade metabólica basal, que corresponde ao consumo de oxigênio de 3,5 ml.kg.min<sup>-1</sup> em condições de repouso supino.



**Figura 3.** Risco relativo de morte por todas as causas e ajustado para a idade, conforme o quintil de capacidade funcional em que os indivíduos normais ou com doença cardiovascular estiverem incluídos. Os números entre parênteses representam 95% dos intervalos de confiança de cada faixa alcançada de gasto metabólico. MET = unidade metabólica basal, que corresponde ao consumo de oxigênio de 3,5 ml.kg.min<sup>-1</sup> em condições de repouso supino.

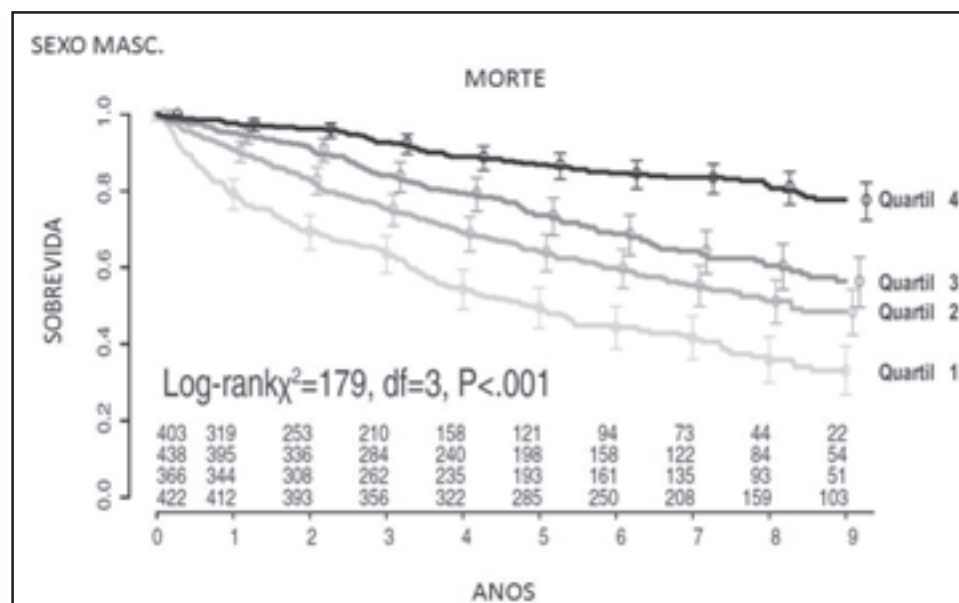
nos 38% dos pacientes do estudo GISSI II considerados inaptos ao exercício.

#### Capacidade funcional na avaliação pré-operatória de cirurgia não-cardíaca

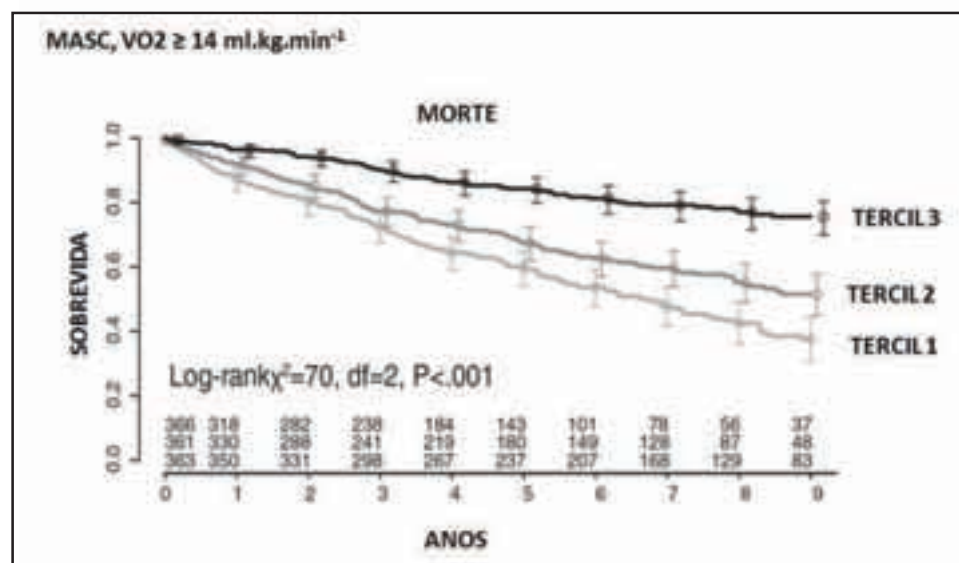
O emprego da capacidade funcional em testes pré-operatórios para prever risco de eventos perioperatórios em cirurgias não-cardíacas não se reveste de grande base de evidências, mas altas cargas de trabalho alcançadas são consistentes com baixo risco pós-operatório, independentemente da presença de sintomas ou alterações de segmento ST. De modo inverso, pacientes com gasto metabólico menor que 5 MET, mesmo na ausência de sintomas ou modificações ele-

trocardiográficas isquêmicas, apresentam elevado risco pós-operatório de eventos<sup>34</sup>.

Quando a capacidade de exercício foi associada a eventos não-fatais, como infarto do miocárdio, angina instável e revascularização coronária, em estudo de coorte incluindo 9.191 pacientes encaminhados para teste ergométrico, em acompanhamento médio de 2,7 anos, os menores desempenhos foram encontrados: a) no sexo feminino (55,4% vs. 42,7%); b) na presença de comorbidades, como diabetes (23,2% vs. 9,6%) e hipertensão arterial (59,4% vs. 44%); c) diante de testes alterados por dor torácica (12,1% vs. 7,6%); d) em testes com recuperação anormal da frequência cardíaca.



**Figura 4.** Curvas de Kaplan-Meier considerando-se 1.629 homens distribuídos por quartis, de acordo com o tempo de exercício: Quartil 1, 35-357 segundos; Quartil 2, 360-480 segundos; Quartil 3, 484-657 segundos; e Quartil 4, 660-1.415 segundos.



**Figura 5.** Curvas de Kaplan-Meier para homens com consumo de oxigênio  $\geq 14$  ml.kg.min<sup>-1</sup> distribuídos por tercils, de acordo com o tempo de exercício: Tercil 1, < 511 segundos; Tercil 2, 511-682 segundos; e Tercil 3,  $\geq 683$  segundos.

ca (82,7% vs. 64,1%); e e) em provas de esforço com índice cronotrópico anormal. Na análise multivariada realizada, incluindo as outras variáveis dos testes ergométricos, a capacidade alcançada de exercício menor que 85% do valor predito foi associada a maior probabilidade aos desfechos principais descritos inicialmente<sup>47</sup>.

#### Capacidade funcional na insuficiência cardíaca

É bem documentada a pequena correlação entre capacidade física e índices de função ventricular em repouso<sup>48</sup>, sendo as estimativas da capacidade funcional, como duração do esforço ou carga pico de trabalho, menos reprodutíveis que

medidas diretas pela ergoespirometria. A medida dos índices cardiopulmonares durante o exercício está estabelecida como padrão para a abordagem da capacidade física na insuficiência cardíaca, caracterizando a classificação funcional desses pacientes, avaliando a terapêutica, estimando o risco e auxiliando na escolha apropriada de candidatos a transplante cardíaco<sup>49,50</sup>. Outras avaliações funcionais alternativas para a realização de exercício, como o teste da caminhada dos seis minutos, além de ferramentas sem o envolvimento de provas de esforço, como questionários para a caracterização dos sintomas e da qualidade de vida, foram desenvolvidas para

abordagem e orientação terapêutica da insuficiência cardíaca, evidenciando-se correlação apenas modesta quando a capacidade medida de exercício é comparada a outras estimativas do estado funcional que não incluem esforço (Tabela 1).

lo aplicado) para indivíduos assintomáticos, sugerem-se limites < 5 MET, entre 5 e 8 MET e > 8 MET, considerados, respectivamente, estratificadores de risco alto, médio e baixo<sup>54</sup>.

**Tabela 1** - Métodos de avaliação funcional na insuficiência cardíaca congestiva<sup>51</sup>

| Métodos                         | Descrição                                                 |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| VO <sub>2</sub> pico            | Medida da captação de O <sub>2</sub>                      |
| Gasto metabólico (MET) estimado | Múltiplo da taxa metabólica basal                         |
| Classificação de Weber          | Classificação funcional                                   |
| Caminhada dos seis minutos      | Distância percorrida                                      |
| NYHA                            | Classificação funcional                                   |
| VSAQ                            | Estimativa da tolerância ao exercício baseada em sintomas |
| DASI                            | Estimativa da tolerância ao exercício                     |

DASI = *Duke Activity Scale Index*; MET = unidade metabólica basal (corresponde ao consumo de oxigênio em repouso = 3,5 ml.kg.min<sup>-1</sup>); NYHA = *New York Heart Association*; VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio; VSAQ = *Veterans Specific Activity Questionnaire*.

### Capacidade funcional nas mulheres

Adicionalmente e com base em avaliações populacionais incorpora-se também como forte preditora independente de risco em mulheres<sup>52</sup>. Da análise de 5.721 mulheres submetidas a testes ergométricos limitados por sintomas e/ou máximos com a avaliação da capacidade funcional em unidades metabólicas (MET), estabeleceu-se um nomograma para estimar os valores percentuais da capacidade predita de exercício baseando-se na idade e na capacidade alcançada de esforço. O nomograma foi aplicado tanto na coorte inicial de mulheres como em uma população encaminhada composta por 4.471 mulheres com sintomas cardiovasculares que se submeteram igualmente a testes ergométricos limitados por sinais e/ou sintomas. A equação de regressão linear para a capacidade de exercício (em MET) em relação à idade nas mulheres assintomáticas foi:

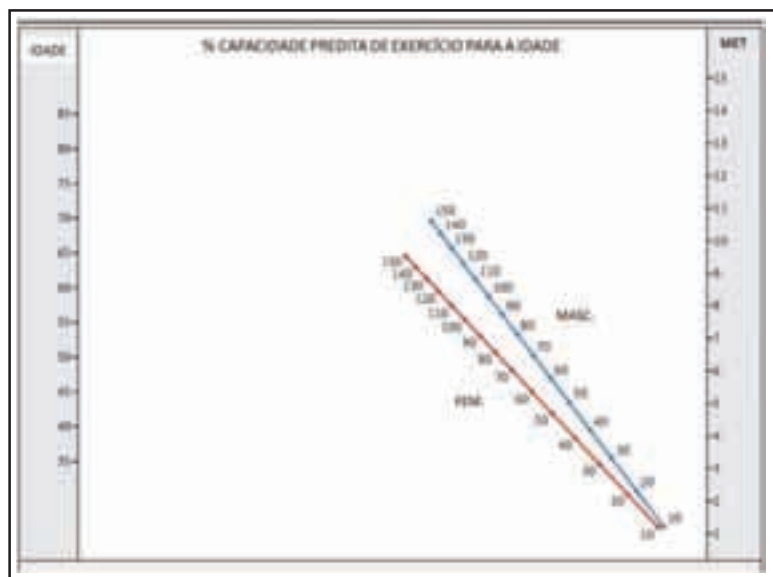
$$\text{MET predito} = 14,7 - (0,13 \times \text{idade})$$

sendo o risco de morte para aquelas cuja capacidade alcançou menos de 85% do valor predito o dobro em relação às que atingiram ou ultrapassaram o valor estabelecido<sup>53</sup> (Figuras 6 e 7).

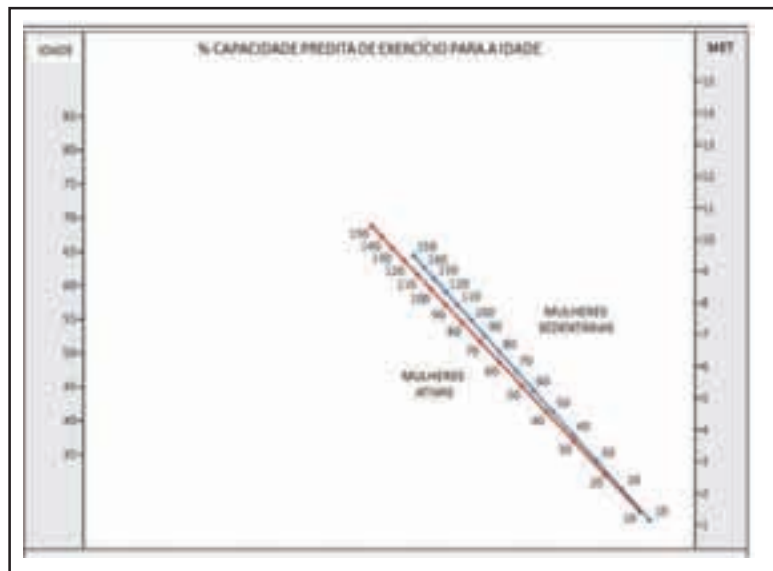
Finalmente, a despeito da não aceitação consensual de valores de corte de gasto metabólico ou consumo de oxigênio alcançado em MET (estimado de acordo com o protocolo

### Incompetência cronotrópica

Em indivíduos normais a elevação da frequência cardíaca durante o exercício é resultado da descarga adrenérgica por aumento do tônus simpático e inibição concomitante da atividade parassimpática. Já em portadores de diferentes graus de insuficiência cardíaca pode ocorrer menor aumento da frequência cardíaca diante de estímulos habituais por sensibilidade diminuída do nó sinusal à estimulação simpática<sup>55</sup>. O comportamento ao esforço obedece à relação linear com o aumento do consumo de oxigênio em função do tempo e das cargas aplicadas dentro de determinados limites, sendo inversamente proporcional à idade e valores máximos derivados de equações de regressão estabelecidas. No entanto, há larga margem de erro inerente ao cálculo da variável frequência cardíaca máxima, com relatos de faixas de erro de 7 a 11 batimentos, > 10 batimentos<sup>56</sup>, e 12 batimentos<sup>57</sup>. Entretanto, avaliações críticas se fazem pertinentes, como o cálculo da frequência cardíaca especialmente nos extremos das faixas etárias para jovens e idosos, respectivamente, uma vez que abordagens prévias se restringiram a idades entre 18-59 anos. Nesse sentido, Tanaka et al.<sup>58</sup> realizaram revisão empregando meta-análise de 351 estudos e população de 18.712 pacientes, demonstrando que a frequência cardíaca pode estar subestimada na população idosa, detentora de maior pre-



**Figura 6.** Nomograma de valores percentuais da capacidade funcional predita para a idade em homens e mulheres sem sintomas. A união da idade (escala à esquerda) com o gasto metabólico em MET (escala à direita) por uma linha cruzará a escala de valores percentuais da capacidade predita.



**Figura 7.** Nomograma de valores percentuais da capacidade funcional predita para a idade em mulheres sedentárias e ativas na coorte de assintomáticas. A união da idade (escala à esquerda) com o gasto metabólico em MET (escala à direita) por uma linha cruzará a escala de valores percentuais da capacidade predita.

valência de doença arterial coronária, sem sofrer interferência por sexo. A despeito de tais limitações e da falta de evidências comprobatórias, as equações de regressão são de uso comum e as de maior emprego na prática clínica são as denominadas Karvonen e Lange Andersen, mesmo que dúvidas ainda existam sobre a autoria real da primeira.<sup>59,60</sup> Sugere-se historicamente que os dados tenham sido compilados por Fox et al.<sup>61</sup> Outras equações univariadas que predizem frequência cardíaca máxima, como a de Inbar, assumem valores menores de erro, em torno de 6,4 bpm<sup>62,63</sup> (Tabela 2).

Descrita inicialmente por Ellestad e Wan<sup>64</sup> em seguimento clínico de quatro anos em 2.700 pacientes, a insuficiência cronotrópica foi caracterizada em um subgrupo de pacientes em que a elevação da frequência cardíaca durante o esforço se encontrava abaixo do intervalo de confiança de 95%, com risco quatro vezes maior de desenvolver doença arterial coronária. Com várias definições sugeridas, foi descrita no Consenso Nacional de Ergometria da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>57</sup> como a incapacidade do coração em elevar sua frequência acima do valor máximo previsto menos dois desvios padrão (24 batimentos) ou, mais raramente, exteriorizada por queda da frequência cardíaca com o progredir do esforço. Embora por si só não caracterize resposta isquêmica, quando associada a ela atesta a gravidade do fenômeno. Outras diretrizes<sup>65</sup> relatam como a falência em alcançar 80% a 85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade ou também denominado baixo índice cronotrópico (frequência cardíaca ajustada ao gasto metabólico em MET). Nessa conceituação demonstrou-se aumento de 84% no risco de morte por todas as causas, em período de seguimento de dois anos, em 1.877 homens e 1.076 mulheres encaminhadas à cintilografia miocárdica com tório-201 associada a teste ergométrico limitado por sintomas<sup>66,67</sup>.

Há várias maneiras empregadas para a caracterização da IC, como o percentual alcançado da frequência cardíaca máxima estimada, o percentual utilizado da reserva de frequência cardíaca e a observação simples do pico da frequência cardíaca, todas de valor prognóstico estabelecido<sup>30,66</sup> (Tabela 3).

**Tabela 2** – Equações univariadas de regressão para predição de frequência cardíaca máxima

| Autores        | Equação de regressão                              |
|----------------|---------------------------------------------------|
| Karvonen       | FC máxima = (220 - idade em anos) bpm             |
| Lange Andersen | FC máxima = [210 - (0,65 x idade em anos) bpm]    |
| Inbar          | FC máxima = [205,8 - (0,685 x idade em anos) bpm] |

FC = frequência cardíaca.

**Tabela 3** - Métodos comuns para a avaliação da resposta cronotrópica

- Valor atingido da FC ou FC pico
- % da reserva de FC utilizada -  $\leq 80\%$  = alto risco
- $[\text{FC pico ou alcançada} - \text{FC repouso} / (220 - \text{idade}) - \text{FC repouso}] \times 100$
- FC alcançada em função da idade -  $\leq 0,85 (220 - \text{idade})$
- Incapacidade de alcançar valores de FC no esforço que se situem abaixo de dois desvios padrão da FC máxima estimada em torno de 24 batimentos

FC = frequência cardíaca.

Com o objetivo de analisar o valor prognóstico incremental do porcentual alcançado da reserva de frequência cardíaca adicionado à cintilografia de perfusão miocárdica na previsão de morte cardíaca e morte por todas as causas, e comparar com o limite atingido de 85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade, Azarbal et al.<sup>30</sup> estudaram 10.021 pacientes que se submeteram a cintilografia miocárdica pela técnica de gated-SPECT, com tempo de evolução de 719 dias (desvio padrão = 252). A incompetência cronotrópica (IC) foi caracterizada por baixo valor porcentual alcançado da reserva de frequência cardíaca (FC)  $[\text{IC} = (\text{FC pico} - \text{FC repouso}) / (220 - \text{idade} - \text{FC repouso}) \times 100]$  ou  $< 80\%$ . Em análise multivariada a avaliação semiquantitativa da cintilografia de perfusão ou o somatório dos escores de estresse, porcentual da reserva de frequência cardíaca e incapacidade de alcançar 85% da frequência cardíaca máxima predita foram preditores dos desfechos mencionados ( $p < 0,01$ ). A cintilografia de perfusão foi o preditor de maior poder para morte cardíaca (qui-quadrado = 50). Quando o porcentual de reserva da frequência cardíaca e a habilidade de alcançar 85% da frequência cardíaca máxima predita foram comparados, somente o porcentual da reserva de frequência cardíaca ou índice cronotrópico permaneceu como preditor de

morte cardíaca ( $p = 0,006$  vs.  $p = 0,59$ ). De modo conclusivo, os autores propõem que o índice cronotrópico deve se tornar o padrão para avaliação da resposta de frequência cardíaca durante o exercício, com a obrigatoriedade de sua inclusão em algoritmos de estratificação de risco.

Com a finalidade de comparar as situações de incompetência cronotrópica e recuperação anormal da frequência cardíaca aos dois minutos da fase de recuperação quanto ao valor de previsão para mortalidade cardiovascular, além da possível influência de medicação betabloqueadora, Myers et al.<sup>68</sup> avaliaram 1.910 homens submetidos a teste ergométrico limitado por sinais e sintomas com seguimento clínico de 5,1 (desvio padrão, 2,1) anos. A frequência cardíaca foi documentada minuto a minuto durante as fases de exercício e recuperação, sendo definida a incompetência cronotrópica como a incapacidade de alcançar  $\geq 80\%$  da reserva de frequência cardíaca e o retorno anormal da frequência cardíaca aos dois minutos da recuperação como a queda abaixo de 22 batimentos. Análise proporcional de Cox, incluindo dados clínicos pré-teste, incompetência cronotrópica, retorno anormal da frequência cardíaca, escore de Duke e outras variáveis relacionadas ao exercício, foi realizada para determinar a associação com mortalidade cardiovascular. Como resul-

tado da análise multivariada, verificou-se que a incompetência cronotrópica foi similar ao escore de Duke para prever mortalidade cardiovascular e mais forte preditora que a frequência cardíaca na fase de recuperação [razão de azar 3,0 (intervalo de confiança de 95%, 1,9-4,9), 2,8 (intervalo de confiança de 95%, 1,7-4,8), 2,0 (intervalo de confiança de 95%, 1,1-3,5)].

Finalmente e à semelhança da frequência cardíaca determinada pelo teste ergométrico, estudos de populações com indivíduos assintomáticos têm evidenciado que a incompetência cronotrópica se associa a maiores taxas de eventos cardíacos maiores, incluindo morte, mesmo após abordagens pelo escore de Framingham<sup>69</sup>.

### Recuperação da frequência cardíaca após a interrupção do esforço

É expressão da reativação vagal após a cessação da estimulação simpática predominante na fase de esforço, uma vez que a queda rápida da frequência cardíaca na fase imediata de recuperação pode ser prevenida pela injeção de atropina<sup>70</sup> em indivíduos assintomáticos normais e atletas. Esse retorno do sistema nervoso parassimpático envolve múltiplos mecanismos, como perda do comando central e ativação do barorreflexo, entre outros, resultando no declínio da frequência cardíaca apesar da persistência da atividade simpática<sup>71</sup>, com nível sanguíneo elevado de catecolaminas. Considerando-se o teste ergométrico, a frequência cardíaca de recuperação é definida como a habilidade de diminuir a frequência cardíaca após realização do exercício, sendo esta sugerida como medida de capacidade cronotrópica. A atenuação da frequência cardíaca de recuperação após exercício é um marcador de reduzida atividade parassimpática<sup>70,72</sup>. A partir do conhecimento da associação entre risco cardíaco e tônus vagal alterado, estudos objetivando a análise do retorno da frequência cardíaca na etapa de recuperação do teste ergométrico verificaram que a queda lenta nos minutos iniciais após o exercício associou-se a maior incidência de morte no seguimento clínico<sup>73,74</sup>. Houve validação dos mesmos achados em vários estudos de coorte e epidemiológicos envolvendo indivíduos assintomáticos<sup>75</sup>. Os valores de corte para a queda da frequência cardíaca no primeiro e segundo minutos da recuperação são relacionados ao protocolo empregado e a diferença, calculada a partir da frequência cardíaca pico. No que emprega a recuperação ativa (caminhando na velocidade de 1,5 mph), a diminuição  $\geq 12$  batimentos no primeiro minuto é considerada normal, com poder discriminante para melhor evolução em relação ao risco de morte. Nesse seguimento clínico por seis anos, Cole et al.<sup>76</sup> analisaram 2.428 indivíduos consecutivos com média de idade de 57 anos (desvio pa-

drão, 12), 63% do sexo masculino, sem história de insuficiência cardíaca, revascularização ou marca-passo implantado. Todos realizaram teste ergométrico limitado por sinais e sintomas associado a cintilografia miocárdica de perfusão pela técnica de gated-SPECT, utilizando como radiofármaco tâlio-201 para investigação diagnóstica. Houve 213 mortes por todas as causas, com 639 pacientes (26%) evidenciando retorno anormal ( $< 12$  batimentos) da frequência cardíaca de recuperação. Após análise univariada, a baixa recuperação da frequência cardíaca foi fortemente preditora de morte (risco relativo, 4,0; intervalo de confiança de 95%, 3,0-5,2;  $p < 0,001$ ). Após ajustes para idade, sexo, fatores de risco clássicos, presença ou ausência de medicação, presença ou ausência de defeitos de perfusão miocárdica à cintilografia, frequência cardíaca de repouso, variação da frequência cardíaca do repouso para o esforço, e carga de trabalho alcançada, a queda de menos de 12 batimentos no primeiro minuto da recuperação permaneceu com valor preditivo para morte (risco relativo ajustado, 2,0; intervalo de confiança de 95%, 1,5-2,7;  $p < 0,001$ ), demonstrando, dessa forma, ser independente das variáveis mencionadas.

Na avaliação de diabéticos do tipo II, a frequência cardíaca de recuperação no teste ergométrico pode também adicionar informações para a estratificação de risco clínico, além dos fatores de risco convencionais<sup>77</sup>. Dessa forma, e com o objetivo específico de estabelecer o papel prognóstico da frequência cardíaca de recuperação nessa população, Chacko et al.<sup>77</sup> reviram os testes ergométricos de 890 pacientes incluídos em estudo clínico para controle apropriado da pressão arterial. Análise de sobrevida foi empregada para testar a associação da frequência cardíaca de recuperação no primeiro e segundo minutos com mortalidade por todas as causas e de origem cardiovascular, além de eventos cardiovasculares em tempo médio de seguimento de cinco anos. Mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares não-fatais foram mais frequentes no menor quintil ( $< 12$  bpm) de distribuição da frequência cardíaca de recuperação no primeiro minuto comparado ao quarto quintil (23-28 bpm). Comportamento similar foi verificado para o segundo minuto da recuperação, com o menor quintil ( $< 28$  bpm) englobando maior número de eventos em relação ao terceiro quintil (37-42 bpm). Tal diferença permaneceu após ajuste dos fatores de risco convencionais ou clássicos, para a resposta atenuada de frequência cardíaca tanto no primeiro como no segundo minutos.

Na incorporação de novos métodos aos algoritmos de estratificação clínica, há observações da associação entre capacidade física, resposta cronotrópica durante o exercício,

frequência cardíaca de recuperação e risco de aterosclerose coronária subclínica avaliada pela detecção de cálcio por tomografia computadorizada (escore de Agatston)<sup>78</sup>. Com o objetivo de estudar o comportamento das variáveis ergométricas descritas e o risco de calcificação coronária em relação a idade, sexo e fatores de risco clássicos em 3.163 indivíduos da população geral e sem doença coronária conhecida, teste ergométrico em bicicleta e detecção de cálcio por tomografia foram realizados, após avaliação clínica prévia. Houve forte e inversa associação negativa entre capacidade física, resposta cronotrópica, frequência cardíaca de recuperação e escore de cálcio em homens e mulheres quando análise univariada não ajustada foi empregada. No entanto, após análise multivariada, a resposta cronotrópica em homens e a frequência cardíaca anormal na recuperação (queda < 15 bpm no primeiro minuto) em mulheres mantiveram-se associadas com conteúdo de cálcio avaliado pelo escore de Agatston, independentemente dos fatores de risco tradicionais.

Considerando-se a valorização crescente do retorno da frequência cardíaca no primeiro e segundo minutos após a fase de esforço do teste ergométrico, avaliado pela diferença da frequência cardíaca no pico do exercício menos a frequência cardíaca no primeiro e segundo minutos da recuperação (delta FC), sugere-se a inclusão de tais informações nos relatórios para auxílio ao processo de decisão clínica. Ao lado do valor incremental prognóstico, avaliação recente<sup>79</sup>, objetivando determinar a prevalência de achados de alto risco à cintilografia de perfusão do miocárdio em pacientes com resposta anormal da frequência cardíaca de recuperação, incluiu 509 homens encaminhados ao estudo nuclear, mas sem achados de isquemia eletrocardiográfica ou angina durante os testes ergométricos. De maneira geral, 11% apresentaram resposta anormal da frequência cardíaca de recuperação, evidenciando a avaliação semiquantitativa da per-

fusão (somatório dos escores de estresse) e da função ventricular (fração de ejeção) maior frequência de achados de maior gravidade quando comparados à resposta normal da frequência cardíaca de recuperação (Tabela 4).

Em análise multivariada de regressão logística, a resposta atenuada da frequência cardíaca de recuperação foi considerada preditora independente de doença coronária leve a moderada (razão de chances ou OR = 2,4; intervalo de confiança de 95%, 1,4-4,3;  $p = 0,003$ ), doença coronária grave (OR = 5,5; intervalo de confiança de 95%, 2,7-11;  $p < 0,001$ ), e achados compostos de alto risco (fração de ejeção < 40% ou somatório dos escores de estresse > 8) (OR = 4,3; intervalo de confiança de 95%, 2,1-8,6;  $p < 0,001$ ). Dessa forma, propõe-se também que indivíduos que apresentem resposta anormal de frequência cardíaca de recuperação em testes convencionais sejam encaminhados à cintilografia miocárdica para estratificação de risco adicional.

#### Arritmia ventricular

A prevalência de extrassístolia ventricular frequente durante e após o exercício em assintomáticos é pequena, mas tem sido associada a risco aumentado de morte<sup>80</sup>, podendo representar instabilidade elétrica ou alterações do tônus autonômico. Em um grande estudo de coorte de população encaminhada à realização de teste ergométrico, evidenciou-se que a atividade ectópica ventricular durante a fase de recuperação foi maior preditora de risco que quando a arritmia predominou durante a fase de exercício. Foram avaliados 29.244 indivíduos, 70% do sexo masculino, média de idades de 56 anos (desvio padrão, 11), sendo definida arritmia ventricular frequente como sete ou mais extrassístoles por minuto, bigeminismo ou trigeminismo, episódios pareados, em salva, taquicardia ventricular, *flutter* ventricular, *torsade de pointes* ou fibrilação ventricular. Apenas 945 (3%) de-

**Tabela 4** – Frequência comparativa de alterações à cintilografia miocárdica entre os pacientes que apresentaram resposta anormal vs. normal da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação

|                                       | FCR anormal | FCR normal | p       |
|---------------------------------------|-------------|------------|---------|
| SSS > 4 (alteração discreta/moderada) | 49%         | 27%        | < 0,001 |
| SSS > 8 (alteração grave)             | 36%         | 7%         | < 0,001 |
| Fração de ejeção < 50%                | 25%         | 6%         | < 0,001 |
| SSS > 8 ou fração de ejeção < 40%     | 40%         | 9%         | < 0,001 |

FCR = frequência cardíaca de recuperação; SSS = somatório dos escores de estresse (representa a análise semiquantitativa da perfusão pela cintilografia miocárdica, estimando a área de miocárdio em risco).

envolveram os episódios durante o exercício, sendo 589 (2%) na fase de recuperação e 491 (2%), em ambas as etapas. Houve 1.862 mortes na população total no período médio de seguimento de 5,3 anos, sendo a arritmia durante o exercício preditora de risco aumentado de morte quando comparada à ausência da arritmia (9% vs. 5%;  $p < 0,001$ ), mas de maior poder quando exclusiva da etapa de recuperação (11% vs. 5%;  $p < 0,001$ ), mesmo quando após correção de variáveis de confusão<sup>40</sup>.

Igualmente, dentro da proposta de correlacionar características clínicas e significado prognóstico de extrassístoles ventriculares durante e após a fase de esforço de teste ergométrico, Dewey et al.<sup>81</sup> estudaram 1.847 indivíduos livres de insuficiência cardíaca congestiva que se submeteram a testes limitados por sinais e sintomas, com protocolos de rampa individualizados e assumindo posição supina no período de recuperação, sem caminhada. Batimentos ectópicos frequentes ( $> 10\%$  de todas as despolarizações ventriculares durante registros de 30 segundos ou taquicardia ventricular) ocorreram com prevalência de 3% durante o exercício, 0,5% na fase de recuperação e 1,0% em ambas as etapas. Foram também consideradas classificações alternativas para a caracterização da frequência de arritmia ventricular, com prevalên-

cia maior ou menor que a média na população estudada (frequente e infrequente, respectivamente) ou a utilização dos critérios de Lown para ectopia ventricular grave<sup>82</sup>. Do total avaliado, 850 (46%) apresentaram extrassístoles no exercício (0,43 batimento por minuto) e 620 (33,6%) no período de recuperação (0,60 batimento por minuto), sendo idade, pressão arterial sistólica e presença de extrassístoles em repouso os preditores para arritmia em ambas as etapas do teste ergométrico. Enquanto as extrassístoles ventriculares durante o exercício estiveram associadas à elevação da frequência cardíaca, a ocorrência na fase de recuperação correlacionou-se com a presença de doença arterial coronária e infradesnível de segmento ST. No seguimento médio de 5,4 anos houve 161 (8,7%) mortes, sendo 53 (32,9%) por causas cardíacas. A arritmia exclusiva da fase de recuperação, mas não durante o esforço, associou-se fortemente a maiores taxas ajustadas de mortalidade, reclassificando 33,2% dos indivíduos com escores de risco intermediários em subgrupos de maior risco. Ressalta-se que o prognóstico adverso relacionado às extrassístoles na etapa pós-esforço é independente da presença de arritmia no esforço e similar a achados prévios de estudos de outras coortes clínicas<sup>83</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation*. 2005 Aug 2;112(5):771-6.
2. Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN. Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: a systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 6;140(7):W9-24.
3. Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin*. 2001 Aug;19(3):401-14.
4. Gibbons LW, Mitchell TL, Wei M, Blair SN, Cooper KH. Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men. *Am J Cardiol*. 2000 Jul 1;86(1):53-8.
5. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. 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. *Circulation*. 2002 Oct 1;106(14):1883-92.
6. Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*. 2001 Oct 9;104(15):1863-7.
7. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
8. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic group investigation. *JAMA*. 2001 Jul 11;286(2):180-7.
9. Weintraub WS, Madeira SW Jr, Bodenheimer MM, Seelaus PA, Katz RI, Feldman MS, et al. Critical analysis of the application of Bayes' theorem to sequential testing in the noninvasive diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1984 Jul 1;54(1):43-9.
10. Patterson RE, Eng C, Horowitz SF. Practical diagnosis of coronary artery disease: a Bayes' theorem nomogram

- to correlate clinical data with noninvasive exercise tests. *Am J Cardiol.* 1984 Jan 1;53(1):252-6.
11. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med.* 1998 Jun 15;128(12 Pt 1):965-74.
  12. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jul;30(1):260-311.
  13. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1979 Jun 14;300(24):1350-8.
  14. Iskandrian AS, Wasserman LA, Anderson GS, Hakki H, Segal BL, Kane S. Merits of stress thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with inconclusive exercise electrocardiograms: correlation with coronary arteriograms. *Am J Cardiol.* 1980 Oct;46(4):553-8.
  15. Iskandrian AS, Segal BL. Value of exercise thallium-201 imaging in patients with diagnostic and nondiagnostic exercise electrocardiograms. *Am J Cardiol.* 1981 Aug;48(2):233-8.
  16. Mastrocolla LE, Oliveira CAR, Smanio PEP, Duarte OS. Interpretação atual do teste ergométrico – participação no processo de decisão clínica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2001;11(3):529-49.
  17. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1993 Jan 15;118(2):81-90.
  18. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1991 Sep 19;325(12):849.
  19. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, Kesler KL, DeLong ER, Harrell FE Jr, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation.* 1998 Oct 20;98(16):1622-30.
  20. Poornima IG, Miller TD, Christian TF, Hodge DO, Bailey KR, Gibbons RJ. Utility of myocardial perfusion imaging in patients with low-risk treadmill scores. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jan 21;43(2):194-9.
  21. Chaitman BR. Exercise Stress Testing. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Disease.* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 140-1.
  22. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis.* 1989 Nov;32(3):173-206.
  23. Rautaharju PM, Prineas RJ, Eifler WJ, Furberg CD, Neaton JD, Crow RS, et al. Prognostic value of exercise electrocardiogram in men at high risk of future coronary heart disease: Multiple Risk Factor Intervention Trial experience. *J Am Coll Cardiol.* 1986 Jul;8(1):1-10.
  24. Ekelund LG, Suchindran CM, McMahon RP, Heiss G, Leon AS, Romhilt DW, et al. Coronary heart disease morbidity and mortality in hypercholesterolemic men predicted from an exercise test: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Sep;14(3):556-63.
  25. Katznel LI, Sorkin JD, Goldberg AP. Exercise-induced silent myocardial ischemia and future cardiac events in healthy, sedentary, middle-aged and older men. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Aug; 47(8):923-9.
  26. Bruce RA, DeRouen TA, Hossack KF. Value of maximal exercise tests in risk assessment of primary coronary heart disease events in healthy men. Five years experience of the Seattle heart watch study. *Am J Cardiol.* 1980 Sep;46(3):371-8.
  27. Mastrocolla LE, Meneghelo RS, Barreto ACP. Apoio do teste ergométrico à decisão clínica. *Arq Bras Cardiol.* 1996;67(1):69-75.
  28. Miller TD, Hodge DO, Christian TF, Milavetz JJ, Bailey KR, Gibbons RJ. Effects of adjustment for referral bias on the sensitivity and specificity of single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Med.* 2002 Mar;112(4):290-7.
  29. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Sep;30(3):641-8.
  30. Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS. The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul

- 21;44(2):423-30.
31. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2002 Oct 15;90(8):848-52.
32. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999 Oct 28;341(18):1351-7.
33. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med.* 2003 Feb 27;348(9):781-90.
34. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007;116(3):329-43.
35. Erikssen G, Bodegard J, Bjornholt JV, Liestol K, Thelle DS, Erikssen J. Exercise testing of healthy men in a new perspective: from diagnosis to prognosis. *Eur Heart J.* 2004 Jun;25(11):978-86.
36. Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham risk score. *Circulation.* 2004;110(14):1920-5.
37. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA.* 1999 Oct 27;282(16):1547-53.
38. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood E. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002;346:793-801.
39. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation.* 1978;57:64-70.
40. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:641-8.
41. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Prediction of long-term prognosis in 12,169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation.* 2002;106:666-71.
42. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2139-43.
43. Hsieh E, Gorodeski EZ, Starling RC, Blackstone EH, Ishwaran H, Lauer MS. Importance of treadmill exercise time as an initial prognostic screening tool in patients with systolic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2009;119:3189-97.
44. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metaanalysis of predischARGE risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol.* 1996;78:1327-37.
45. Chaitman BR, McMahon RP, Terrin M, Younis LT, Shaw LJ, Weiner DA, et al. Impact of treatment strategy on predischARGE exercise test in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Trial. *Am J Cardiol.* 1993;71:131-8.
46. Villella A, Maggioni AP, Villella M, Giordano A, Turazza FM, Santoro E, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data-base: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto. *Lancet.* 1995;346:523-9.
47. Peterson PN, Magid DJ, Ross C, Ho M, Rumsfeld JS, Lauer MS, et al. Association of exercise capacity on treadmill with future cardiac events in patients referred for exercise testing. *Arch Intern Med.* 2008;168(2):174-9.
48. Myers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med.* 1991;115:377-86.
49. de Jonge N, Kirkels JH, Klöpping C, Lahpor JR, Caliskan K, Maat APWM, et al. Balk Guidelines for heart transplantation. *Neth Heart J.* 2008;16:79-87.
50. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119:1977-2016.
51. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:439-45.

52. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA*. 2003 Sep 24;290(12):1600-7.
53. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):468-75.
54. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003 Sep 30;108(13):1554-9.
55. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation*. 1989 Aug;80(2):314-23.
56. Robergs RA, Landwehr R. The surprising history of the "HRmax=220-age" Equation. *Journal of Exercise Physiology online*. ISSN 1097-9751 Volume 5 Number 2 May 2002.
57. Mastrocolla LE, Brito AX, Brito FS, Castro I, Godoy M, Meneghelo RS, et al. Consenso Nacional de Ergometria. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(2):191-211.
58. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):153-6.
59. Karvonen JJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on the heart rate, a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957;35:307.
60. Lange Andersen H, Shephard RJ, Denolin H, Varnauskas V, Masironi R. *Fundamentals of Exercise Testing*. Geneva: WHO, 1971.
61. Fox III SM, Naughton JP, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Ann Clin Res*. 1971;3:404-32.
62. Carreira MAMQ. *Fisiologia do Exercício*. In: Costa RVC, Carreira MAMQ, editors. *Ergometria, Ergoespirometria, Cintilografia e Ecocardiografia de Esforço*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2007. p. 5-10.
63. Inbar O, Oten A, Scheinowitz M, Rotstein A, Dlin R, Casaburi R. Normal cardiopulmonary responses during incremental exercise in 20-70-yr-old men. *Med Sci Sport Exerc*. 1994;26(5):538-46.
64. Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2,700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation*. 1975 Feb;51(2):363-9.
65. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16;40(8):1531-40.
66. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;93:1520-6.
67. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999;281:524-9.
68. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Apr;14(2):215-21.
69. Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham risk score. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1920-5.
70. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Nov 15;24(6):1529-35.
71. O'Leary D. Autonomic mechanism of muscle metaboreflex control of heart rate. *J Appl Physiol*. 1993;74:1748-54.
72. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol*. 1989;256:H132-H141.
73. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999 Oct 28;341(18):1351-7.
74. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1980-7.
75. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2002 Oct 15;90(8):848-52.

76. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341:1351-7.
  77. Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, Dixon JA, Schrier RW, Estacio RO. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Feb;40(2):288-95.
  78. Möhlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Roggenbuck U, Moebus S, Dragano N, et al. Association of exercise capacity and the heart rate profile during exercise stress testing with subclinical coronary atherosclerosis: data from the Heinz Nixdorf Recall study. *Clin Res Cardiol.* 2009 Aug 20. [Epub ahead of print]
  79. Gera N, Taillon LA, Ward RP. Usefulness of abnormal heart rate recovery on exercise stress testing to predict high-risk findings on single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in men. *Am J Cardiol.* 2009 Mar 1;103(5):611-4. Epub 2009 Jan 12.
  80. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med.* 2003 Feb 27;348(9):781-90.
  81. Dewey FE, Kapoor JR, Williams RS, Lipinski MJ, Ashley EA, Hadley D, et al. Ventricular arrhythmias during clinical treadmill testing and prognosis. *Arch Intern Med.* 2008;168(2):225-34.
  82. Lown B, Calvert AF, Armington R, Ryan M. Monitoring for serious arrhythmias and high risk of sudden death. *Circulation.* 1975;52(6 Suppl):III189-III198.
  83. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death [published correction appears in *N Engl J Med.* 2003;348(15):1508]. *N Engl J Med.* 2003;348(9):781-90.
-