

TESTE CARDIOPULMONAR NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CORONARIANA: ACURÁCIA DA CURVA DO PULSO DE OXIGÊNIO

CARDIOPULMONARY TESTING IN THE DIAGNOSIS OF CORONARY HEART DISEASE: THE ACCURACY OF THE OXYGEN PULSE CURVE

Japy Angelini Oliveira Filho¹
Ana Fátima Salles¹

1. Universidade Federal de São Paulo
UNIFESP/Escola Paulista de Medicina.
São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:
Japy Angelini Oliveira Filho. Rua
Borges Lagoa, 783. Vila Clementino,
São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04038-032.
japyoliveira@uol.com.br

Recebido em 20/10/2018,
Aceito em 27/03/2019.

RESUMO

A isquemia miocárdica induzida por esforço em níveis significativos interferiria no aumento no volume sistólico e levaria à deflexão da curva do PuO_2 . A alteração da resposta curvilínea do PuO_2 , que resulta em achatamento da curva, demonstraria redução do volume sistólico e/ou falha para aumentar a extração de oxigênio. Em revisão não sistemática da literatura, encontramos poucos relatos sobre a deflexão da curva do PuO_2 secundária à isquemia induzida por esforço, totalizando apenas nove estudos em 22 anos, que abrangeram 339 pacientes. A sensibilidade e a especificidade do TE foi de, respectivamente, 46% e 66%; a sensibilidade e a especificidade do TCP atingiram, respectivamente, 51% e 60%, considerando-se a deflexão do PuO_2 . Quando a deflexão do PuO_2 foi associada à relação entre $\text{VO}_2/\text{work rate slope}$, a sensibilidade e a especificidade atingiram 87% e 74%, respectivamente. No subgrupo com isquemia extensa, o pico do PuO_2 foi reduzido em comparação com o subgrupo com isquemia discreta ($12,8 \pm 3,8$ vs. $16,4 \pm 4,6$ - $p < 0,05$), demonstrando que a deflexão da curva de PuO_2 pode estar presente nos casos de isquemia miocárdica extensa. Houve elevação do PuO_2 de 11,76 para 13,27 ml/batimento e do slope de PuO_2 de 7,05 para 9,25 depois de angioplastia coronariana. Há indícios de que a utilização do teste cardiopulmonar no diagnóstico da doença coronariana pode ser útil, rastreando os casos de maior gravidade.

Descritores: Pulso de Oxigênio; Teste Cardiopulmonar; Doença Coronária.

ABSTRACT

Exercise-induced myocardial ischemia, at significant levels, may interfere in the increase of systolic volume and cause deflection of the PuO_2 curve. A change of the curvilinear response of PuO_2 which results in a flattening of the curve, demonstrates a reduction of the systolic volume and/or failure to increase the extraction of oxygen. In a non-systematic literature review, we found few publications about the deflection of the PuO_2 curve, secondary to exercise-induced ischemia, totaling only nine studies over 22 years, and including 339 patients. The sensitivity and the specificity of the ET were 46% and 66%, respectively; the sensitivity and the sensibility of the CPT reached 51% and 60%, respectively, considering the deflection of PuO_2 . When the deflection of PuO_2 was associated with the relationship between $\text{VO}_2/\text{work rate slope}$, the sensibility and specificity reached 87% and 74%, respectively. In the subgroup with extensive ischemia, peak PuO_2 was reduced as compared to the subgroup with mild ischemia (12.8 ± 3.8 vs. 16.4 ± 4.6 - $p < 0.05$), showing that there may be a flattening of the curve in cases with extensive myocardial ischemia. There was an increase in PuO_2 from 11.76 to 13.27 ml/beat and of the slope of PuO_2 from 7.05 to 9.25 following coronary angioplasty. There are indications that the use of cardiopulmonary testing may be useful in the diagnosis of coronary heart disease, detecting more serious cases.

Keywords: Oxygen Pulse; Cardiopulmonary Testing; Coronary Heart Disease.

INTRODUÇÃO

Na atualidade, têm surgido estudos que procuram demonstrar a utilidade do Teste Cardiopulmonar (TCP) no diagnóstico da Doença Coronária Aterosclerótica (DCA).

Em 2002, o *American College Cardiology* e a *American Heart Association* publicaram extensa meta-análise,

envolvendo 147 estudos, abrangendo 24047 pacientes, atribuindo ao teste ergométrico (TE) sensibilidade de 68%, especificidade de 77% e acurácia de 73% para o diagnóstico de DAC. Segundo vieses, estes valores variavam, respectivamente, entre 50 a 72%, 69 a 90% e 68 a 75%. Em geral, a acurácia do TE foi maior nos casos sem alterações

de ST ou sobrecarga ventricular esquerda no ECG de controle em repouso, respectivamente, 75% versus 69%, e 74% versus 68%.¹

Estes dados têm estimulado a novos estudos para melhorar o desempenho do TE no diagnóstico da DCA. Uma das propostas foi a utilização da análise das trocas gasosas durante o TE, isto é, o TCP aferindo-se a resposta do Pulso de Oxigênio (PuO₂) durante exercício incremental. (Tabela 1)

Na atualidade, a literatura especializada ainda traz reduzido número de artigos a respeito, estimulando a divulgação dos estudos já existentes.

Tabela 1. Princípio de Fick e estimativa do Volume Sistólico.²

Princípio de Fick: VO ₂ = Débito Cardíaco x C (a-v) _{O₂}
Débito Cardíaco = FC x Volume Sistólico
VO ₂ = FC x Volume Sistólico x C (a-v) _{O₂}
VO ₂ / FC = Volume Sistólico x C (a-v) _{O₂}
PuO ₂ = VO ₂ / FC
PuO ₂ ≈ Volume Sistólico
Exemplo: VO ₂ = 1,20 L/min STPD, FC = 120 batimentos
PuO ₂ = 1,2 x 1000 / 120 = 10 ml STPD/batimento
Volume Sistólico ≈ 10 ml/batimento

VO₂ = Consumo de Oxigênio; FC = Frequência Cardíaca; C (a-v)_{O₂} = Diferença Arteriovenosa de O₂; PuO₂ = Pulso de oxigênio; STPD: Standard Temperature Pressure, Dry (Temperatura = 0°C; Pressão Atmosférica = 760 mmHg (seco)).

BASES FISIOLÓGICAS

O PuO₂ é calculado dividindo-se o consumo de oxigênio (VO₂) pela frequência cardíaca (FC), e expresso em ml/bat., permitindo a estimativa do volume sistólico. A relação VO₂/FC normal é curvilínea, hiperbólica, com rápida elevação em baixas cargas de trabalho e seguida de elevação lenta, representando valores assintóticos, isto é, a taxa de incremento reduz-se gradualmente com a aproximação dos valores máximos.³

Segundo *American Thoracic Society / American College of Chest Physicians*, os valores de pico do PuO₂ podem ser estimados pela fórmula onde altura é dada em cm, e utilizam-se para sexo os valores de 0 (homem) e 1 (mulher).⁴

$$\text{PuO}_{2\text{PICO}} = 0,28 (\text{Altura}) - 3,3 (\text{Sexo}) - 26,7 \pm 2,8$$

O PuO_{2PICO} varia segundo a superfície corporal, idade, sexo, aptidão física e concentração de hemoglobina, podendo atingir 5 ml/bat. (criança de sete anos), ou mesmo a 17ml/batimento (homem de 30 anos, com 1,9m de altura).⁵ Valores de referência para testes em bicicleta estão registrados na Tabela 2. Consideram-se recomendáveis níveis acima de 80% dos valores preditos.³ Valores superiores ao predito para idade/sexo são encontrados em indivíduos com boa aptidão física e em pacientes em uso de betabloqueador.⁵

Durante o exercício incremental, as elevações do débito cardíaco são acompanhadas por aumentos do volume sistólico e da frequência cardíaca; em exercícios moderados a intensos, as elevações do débito cardíaco se devem aos aumentos da frequência cardíaca.³

O PuO₂ se eleva com o exercício incremental devido às elevações do volume sistólico e da extração periférica de oxigênio, aferida pela diferença arteriovenosa de O₂ [C (a-v)O₂].

Tabela 2. Valores de referência para teste ergométrico máximo em bicicleta, incluindo o pulso de oxigênio, segundo ATS/ACCP.^{2, 4, 24, 25}

Variáveis	Equações
VO ₂ (ml/min) – homem	P x (50,75 - 0,372 I)
VO ₂ (ml/min) – mulher	(P + 43) x (22,78 - 0,17 I)
FC (bat/min)	210 - 0,65 I
PuO ₂ (ml/bat.)	VO _{2pico predito} / FC _{pico predito}
Limiar Anaeróbio	40% VO _{2pico predito}

I = Idade em anos; P = Peso em kg; A = altura em cm. Peso Predito = 0,79 x A - 60,7 (homem); Peso Predito = 0,65 x A - 42,8 (mulher).

Os valores máximos de extração periférica de O₂ atingem a 75% do conteúdo arterial de O₂ em indivíduos aparentemente sadios não atletas. No pico do esforço, a C(a-v) O₂ mantém-se constante e assume-se que as alterações do PuO₂ refletem alterações do volume sistólico.³

A curva do PuO₂ em *plateau*, apresentando valores inalterados com o aumento da carga de trabalho pode ser interpretada como redução do volume sistólico e ou valores insuficientes da extração de oxigênio pela musculatura esquelética. Estes achados podem refletir descondicionamento físico, doença cardiovascular ou limitações que ocorrem na fase inicial do exercício motivada por sintomas ou distúrbios ventilatórios.³

CURVA DO PULSO DE OXIGÊNIO E ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Tem-se demonstrado pelo ecocardiograma que a isquemia miocárdica regional e reversível altera a contratilidade e o espessamento sistólico regionais, os quais podem ser abolidos; após recuperação, estas variáveis retornam ao normal. A redução do espessamento sistólico regional ocorre tão precocemente quanto a redução do dP/dt da contração, antes das alterações do segmento ST.⁶

A isquemia esforço induzida, em níveis significativos, interferiria no aumento no volume sistólico e causaria a inflexão da curva do PuO₂ durante exercício incremental. Inbar et al. relataram elevações do VO_{2PICO} de 17,49 a 20,75 ml/kg/min, do limiar anaeróbio de 12,15 a 14,39 ml/kg/min, do PuO₂ de 11,76 a 13,27 ml/bat. e do *slope* de PuO₂ de 7,05 a 9,25, após angioplastia coronária.⁹ Castro et al. verificaram em pacientes com DCA, que a pyridostigmina, um agente anticolinesterásico, elevou significativamente o VO_{2PICO} e o PuO_{2PICO}, comparada a placebo (24,8 vs. 23,6 ml/kg/min e 13,6 vs. 12,9 ml/bat.).

Em revisão não sistemática da literatura especializada encontramos escassos relatos sobre a deflexão da curva do PuO₂ secundária à isquemia esforço induzida, totalizando apenas 310 pacientes estudados e publicados em período de 10 anos.¹¹⁻¹⁷

Em 2002, Klainman et al. estudaram 46 pacientes com DCA utilizando TCP e a ventriculografia radioisotópica com (99m)Tc. Classificaram as curvas de resposta do PuO₂, em quatro categorias: 1) Tipo A, curva normal, de aspecto curvilíneo, ao qual atribuíram escore de 10 pontos; 2) Tipo B, curva de aspecto curvilíneo, com valores reduzidos de PuO₂, ao qual atribuíram escore de oito pontos; 3) Tipo C, curva com valores reduzidos de PuO₂, inflexão, terminando em *plateau*, ao qual atribuíram escore de cinco pontos; 4) Tipo D, curva descendente de PuO₂, ao qual atribuíram escore de

dois pontos. Relataram alta correlação ($p < 0,001$; $R = -0,89$) entre o escore de PuO_2 e a presença de isquemia e disfunção ventricular, concluindo que a curva de resposta do PuO_2 se constituía em útil procedimento não invasivo capaz de discriminar os pacientes com DCA e disfunção ventricular. No entanto, o escore da curva de PuO_2 não permitiu detectar valor de corte para aplicação clínica.¹¹

Em 2003, Belardinelli et al. em pesquisa pioneira, estudaram 202 pacientes com DCA comprovada, 173 homens, $55,7 \pm 10,8$ anos, que foram submetidos ao TCP e à cintilografia de perfusão do miocárdio, a qual foi considerada padrão ouro. Neste relato, a sensibilidade e a especificidade do TE foi de, respectivamente, 46% e 66%, considerando-se a análise do segmento ST; a sensibilidade e a especificidade do TCP atingiu a, respectivamente 51% e 60%, considerando-se a deflexão do PuO_2 . Quando a deflexão do PuO_2 foi associada à relação entre $\text{VO}_2/\text{work rate slope}$, a sensibilidade e especificidade atingiram a, respectivamente, 87% e 74%.¹²

Em 2007, Munhoz et al. não encontraram alterações significativas nas curvas de PuO_2 , em 87 pacientes, de meia idade, 56 homens, encaminhados à cintilografia de perfusão miocárdica. Durante o exercício, os pacientes atingiram valores de PuO_2 semelhantes nos grupos com e sem isquemia, respectivamente: 25% VO_2 pico, $9,7 \pm 2$ vs. $9,3 \pm 2$ ml/bat.; 50% VO_2 pico, $11,2$ vs. $10,8 \pm 3$ ml/bat.; 75% VO_2 do pico, $12,5 \pm 3$ vs. $11,9 \pm 3$ ml/bat.; VO_2 pico, 13 ± 4 vs. $13,4$ ml/bat. ($p = \text{NS}$). Entretanto, no subgrupo com isquemia extensa (SSS, *summed stress score* > 13 e SDS, *summed difference score* > 7), o pico do PuO_2 foi reduzido em comparação ao subgrupo com isquemia discreta ($12,8 \pm 3,8$ vs. $16,4 \pm 4,6$ - $p < 0,05$), demonstrando que a deflexão da curva de PuO_2 pode estar presente apenas nos casos com isquemia miocárdica extensa.¹³

Exemplos típicos de curva deprimida de PuO_2 têm sido publicados como relato de caso por alguns autores.¹⁴⁻¹⁷

Contini et al. descreveram caso de homem de meia idade, que referiu sensação de discreto desconforto precordial após atividade física intensa. O teste ergométrico foi normal e o TCP revelou deflexão da curva de PuO_2 . Constatada lesão de artéria coronária direita, o paciente submeteu-se a angioplastia transcateter com implante de *stent*, normalizando-se a curva de PuO_2 em TCP subsequente.¹⁴

Chaudry et al. relataram caso de mulher de 68 anos, fumante, portadora de hipertensão arterial e dislipidemia. Durante o TCP, a partir de 93bpm ocorreu redução do PuO_2 , mantendo-se o ECG sem anormalidades. A angiografia coronária mostrou oclusão $> 95\%$ da artéria coronária direita.¹⁵

Chaudhry et al. relataram caso de homem assintomático de 36 anos, portador de dislipidemia, o qual apresentava curva deprimida de PuO_2 , que regrediu em CPT repetido em três anos, após tratamento agressivo dos níveis de colesterol.¹⁶

Chaudhry et al. relataram caso de mulher, 56 anos, tabagista, portadora de hipertensão arterial com desconforto torácico e resposta deprimida de PuO_2 . Os exames cardiológicos - ecocardiograma, cintilografia de perfusão do miocárdio e coronariografia foram normais. A resposta anormal de PuO_2 foi abolida após uso de ranolazine, sendo o caso diagnosticado como suspeita de isquemia microvascular.¹⁷

No entanto, Pakulin et al. realizaram TCP em pacientes com DCA e grupo controle; os pacientes com DCA apresentaram

$\text{VO}_{2\text{PICO}}$, limiar anaeróbio inferiores aos controles e valores de PuO_2 similares em ambos os grupos.¹⁸

A resposta do PuO_2 está relacionada ao volume sistólico e à extração periférica de O_2 . O Volume Sistólico está ligado ao comportamento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A extração periférica de O_2 , avaliada pela diferença arteriovenosa de O_2 [$\text{C(a-v)}_{\text{O}_2}$], seria capaz de compensar reduções menores do volume sistólico, mantendo-se o equilíbrio aeróbio.

Ponkan et al. estudaram o comportamento da FEVE em testes incrementais. Em atletas, a FEVE se elevou até o segundo limiar de lactato, quando tendeu a valores constantes. Em indivíduos normais, não atletas, a FEVE se elevou até o segundo limiar de lactato, com queda a seguir. Em teste incremental, 59 ± 7 dias após infarto do miocárdio, os valores de FEVE foram de $47 \pm 3\%$ (repouso), $50 \pm 1\%$ (Fase I, até o primeiro limiar de lactato), $51 \pm 2\%$ (Fase II, até o segundo limiar de lactato) e $45 \pm 2\%$ (Fase III, após o segundo limiar de lactato).¹⁹

Foster et al. demonstraram que a fração de ejeção de ventrículo esquerdo se reduz durante teste incremental em pacientes com isquemia esforço induzida. Os valores da fração de ejeção nos grupos 1 (DCA com isquemia), 2 (DCA sem isquemia) e 3 (controle), em repouso e no pico do esforço, atingiram, respectivamente: 58% e 54% versus 43% e 51% versus 59% e 61%.²⁰

Hsi et al. demonstraram que o PuO_2 corrigido pelo peso corporal apresentou correlação significativa com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada por ventriculografia radioisotópica em pacientes pós-infarto do miocárdio.²¹

PULSO DE OXIGÊNIO E DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

A Síndrome de Deficiência de Hormônio do Crescimento (GHD) caracteriza-se por alterações lipídicas (aumento do colesterol total e LDL-colesterol, hipertrigliceridemia e redução do HDL-colesterol), resistência à insulina, obesidade visceral, redução da capacidade aeróbia e maior incidência de aterosclerose, afecções cardiovasculares, as quais têm papel importante no prognóstico.²²

Em pacientes com GHD, Conceição et al. observaram redução do $\text{VO}_{2\text{PICO}}$ e do $\text{PuO}_{2\text{PICO}}$ em respectivamente 92% e 69% dos casos. A redução do $\text{VO}_{2\text{PICO}}$ foi de $59,9 \pm 9,9\%$ em relação ao predito. Os valores do $\text{PuO}_{2\text{PICO}}$ atingiram $8,4 \pm 2,8$ ml/bat. Descreveram-se correlações entre PuO_2 e nível sérico de IGF-1 ($p=0,002$), e PuO_2 e índice de massa corpórea ($p=0,007$).²³ Shahi et al. relataram correlação entre IGF-1 e massa de ventrículo esquerdo ($r = 0,45$, $p < 0,02$).²⁴ Beshiah et al. verificaram que a reposição hormonal aumentou a tolerância ao exercício; no entanto, não ocorreram alterações nas dimensões ventriculares e fração de ejeção de ventrículo esquerdo.²⁵

CONCLUSÃO

A isquemia miocárdica restrita a pequenas áreas parece não alterar os valores picos do PuO_2 ; entretanto, as áreas de isquemia extensas poderiam interferir no Volume Sistólico, reduzindo o $\text{PuO}_{2\text{PICO}}$ e se constituindo em marcadores de mau prognóstico.

Desta forma, a resposta do PuO_2 no TCP embora útil em alguns casos, parece agregar pouco valor à acurácia do TCP na detecção de isquemia esforço induzida. Sua utilidade se restringiria aos casos com extensas áreas de isquemia.

A literatura existente é ainda insuficiente, abrangendo poucos relatos e muito reduzido número de pacientes. Novos estudos serão necessários para esclarecer o real valor da curva de PuO_2 na avaliação da isquemia miocárdica

esforço induzida na DCA, determinando em definitivo sua sensibilidade e especificidade.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Ambos os autores participaram da revisão bibliográfica e da preparação do artigo.

REFERÊNCIAS

- 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;40(8):1531-40.
- Andersen KL, Shepard RJ, Denolin H, Varnauskas E, Masironi R. Fundamentals of exercise testing. Geneva: World Health Organization; 1971.
- American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2): 211-77.
- Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131(5): 700-8.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Xing-Guo S, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 2nd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1994.
- Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2 Pt 2):S49-55.
- Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1973;85(4):546-62.
- Distante A, Picano E, Moscarelli E, Palomo C, Benassi A, L'Abbate A. Echocardiographic versus hemodynamic monitoring during attacks of variant angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1985;55(1): 1319 - 22.
- Inbar O, Yamin C, Bar-On I, Nice S, David D. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty in cardiopulmonary responses during exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. 2008;48(2):235-45.
- Castro RR, Porphirio G, Serra SM, Nóbrega AC. Cholinergic stimulation with pyrisostigmine protects against exercise induced myocardial ischemia. *Heart*. 2004;90(10): 1119-23.
- Klainman E, Fink G, Lebzelter J, Krelbaum T, Kramer MR. The relationship between left ventricular function assessed by multigated radionuclide test and cardiopulmonary exercise test in patients with ischemic heart disease. *Chest*. 2002;121(3): 841-5.
- Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003;24(14): 1304-13.
- Munhoz EC, Hollanda R, Vargas JP, Silveira CW, Lemos AL, Hollanda RM, et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1221-6.
- Contini M, Andreini D, Agostoni P. Cardiopulmonary exercise test evidence of isolated right coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2006;113(2):281-2.
- Chaudhry S, Arena R, Wasserman K, Hansen JE, Lewis GD, Myers J, et al. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Am J Cardiol*. 2009;103(5):615-9.
- Chaudhry S, Arena RA, Hansen JE, Lewis GD, Myers JN, Sperling LS, et al. Mayo Clin Proc. 2010;85(10):928-32.
- Chaudhry S, Arena R, Wasserman K, Hansen JE, Lewis GD, Myers J, et al. The utility of cardiopulmonary exercise testing in the assessment of suspected microvascular ischemia. *Int J Cardiol*. 2011;148(1): e7-9.
- Pakulin IA, Suvorov IA, Semin SN, Sedov VP, Sidorenko BA. Selection of the optimal criteria of evaluation of results of spiroergometry in patients with ischemic heart disease. *Kardiologia*. 1991; 31(3):26-9.
- Ponkan R, Hofmann P, Von Duvillard SP, Beaufort F, Schumacher M, Fruhwald FM, et al. Left ventricular function in response to the transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Med Sci Sports Exerc*. 1977; 29(8):1040-7.
- Foster C, Gal RA, Murphy P, Port SC, Schmidt DH. Left ventricular function during exercise testing and training. *Med Sci Sports Exerc*. 1997; 29(3):297-305.
- Hsi WL, Wong PL, Lai JS. Submaximal oxygen pulse divided by body weight during incremental exercise test. *Am J Phys Med Rehabil*. 1997;76(4): 297-303.
- Bengtsson BA. The consequences of growth hormone deficiency in adults. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;128(Suppl.2):2-5.
- Conceição FL, Martins AF, Xavier SS, Brasil RROL, Vaisman M. Análise das alterações cardiovasculares em adultos com deficiência de hormônio de crescimento através da dopplercardiografia e do teste de esforço cardiopulmonar. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45(6): 540-6.
- Shahi M, Beshyah SA, Hackett D, Sharp PS, Johnston DG, Foale RA. Myocardial dysfunction in treated adult hypopituitarism: a possible explanation for increased cardiovascular mortality. *Br Heart J*. 1992;67(2):92-6.
- Beshyah SA, Shahi M, Foale R, Johnston DG. Cardiovascular effects of prolonged growth hormone replacement in adults. *J Intern Med*. 1995; 237(1): 35-42.