

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA - CARDIOLOGIA**

**O ACHATAMENTO DA CURVA DO PULSO DE OXIGÊNIO  
DURANTE O TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR PODE  
DETECTAR ISQUEMIA MIOCÁRDICA EXTENSA EM PACIENTES  
COM CAPACIDADE FUNCIONAL PRESERVADA**

**EVA CANTALEJO MUNHOZ**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia para obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

**PORTO ALEGRE**

**2006**

*“Aos meus pais pela confiança, apoio, dedicação,  
compreensão, exemplo de superação e força na  
concretização dos meus projetos de vida.”*

## **AGRADECIMENTOS**

Meu agradecimento especial ao meu orientador professor Dr. Jorge Pinto Ribeiro por aceitar o meu projeto, pela dedicação, competência e entusiasmo.

Aos meus colaboradores da CIMED - Centro de Imagens Médicas de Curitiba, os médicos Ricardo de Hollanda; João Paulo Vargas; Alberto L. Lemos; Carmem W. Silveira e Ruth M. K. de Hollanda, toda a equipe de enfermagem e de serviços, pela colaboração na execução do projeto.

À Ângela da Matta Silveira Martins pela assistência estatística e na elaboração dos manuscritos.

A professora Helena Godoy e Sr. Roland Döhler pela tradução dos artigos em idioma russo e alemão.

Aos meus colegas, em especial ao Dr Rubens Zenóbio Darwich, por me assistirem com os meus doentes, permitindo assim que minhas atividades assistenciais não fossem interrompidas.

Ao meu grupo de apoio de consultório e da reabilitação pelo suporte, compreensão e por acreditarem no meu projeto.

Aos meus amigos por acreditarem que este projeto era possível.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	iv
<b>RESUMO</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	3
2.1 PACIENTES .....	3
2.2 PROTOCOLO .....	3
2.3 TESTE DE ESFORÇO .....	4
2.4 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA .....	4
2.5 ANÁLISE DAS TROCAS GASOSAS .....	6
2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	6
<b>3 RESULTADOS</b> .....	8
3.1 PACIENTES .....	8
3.2 TESTE DE ESFORÇO .....	10
3.3 EXTENSÃO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.....	12
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	14
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	18
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	19
<b>ANEXOS</b> .....	23
ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO .....	23
ANEXO 2 - RESULTADOS ESTATÍSTICOS.....	24
<b>ARTIGO REDIGIDO EM INGLÊS</b> .....	29

## LISTA DE TABELAS

01 - Características clínicas dos pacientes estratificados pela presença (isquemia) ou ausência (sem isquemia) de isquemia miocárdica esforço-induzida na cintilografia de perfusão miocárdica .....	9
02 - Resultados do teste de exercício dos pacientes estratificados pela presença (isquemia) ou ausência (sem isquemia) de isquemia miocárdica esforço-induzida na cintilografia de perfusão miocárdica .....	10
03 - Características clínicas dos pacientes estratificados pela extensão da isquemia miocárdica na cintilografia de perfusão .....	12
04 - Resultados do teste de exercício dos pacientes estratificados pela extensão da isquemia miocárdica na cintilografia de perfusão .....	13
05 - Antecedentes cardíacos nos pacientes com e sem isquemia .....	24
06 - Eletrocardiograma do exercício nos pacientes com e sem isquemia .....	24
07 - Trocas ventilatórias nos pacientes com e sem isquemia .....	24
08 - Resultado das trocas ventilatórias e eletrocardiograma nos pacientes com e sem isquemia .....	25
09 - Análise estatística das variáveis estudadas .....	25
10 - Estatística descritiva do limiar anaeróbio .....	26
11 - Evolução do pulso de oxigênio - comparação entre os quartis .....	26
12 - Estatística descritiva do pulso de oxigênio, nos quartis .....	26
13 - Análise da evolução das variáveis na situação basal, limiar anaeróbio e máximo esforço .....	27
14 - Análise do pulso de oxigênio nos quartis e nas situações basal, limiar anaeróbio e máximo esforço em relação ao escore de isquemia .....	27

15 - Antecedente de infarto do miocárdio em relação aos escores de isquemia  
e do pulso de oxigênio nos quartis e nas situações basal, limiar anaeróbio  
e máximo esforço ..... 28

## RESUMO

**Introdução** - O achatamento da curva do pulso de oxigênio durante o teste de esforço cardiopulmonar com cargas progressivas tem sido proposto para melhorar a acurácia diagnóstica da isquemia miocárdica induzida pelo esforço. Entretanto, este critério não foi formalmente avaliado em pacientes de baixo risco, para os quais a melhora da acurácia diagnóstica pode ser clinicamente mais relevante.

**Objetivo** - Testar a hipótese de que o achatamento da curva do pulso de oxigênio durante o teste de esforço cardiopulmonar pode detectar isquemia miocárdica extensa, mas não detectar isquemia miocárdica leve, usando como padrão ouro a cintilografia de perfusão miocárdica.

**Métodos** - Oitenta e sete pacientes (idade média  $\pm$  DP de  $57 \pm 11$  anos, 64% do sexo masculino) referidos para cintilografia de perfusão miocárdica com exercício para diagnóstico de isquemia miocárdica foram também avaliados com teste de esforço cardiopulmonar. Um investigador identificou prospectivamente os pacientes que apresentaram defeito transitório de perfusão induzido pelo exercício na cintilografia miocárdica com  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. Outro investigador avaliou a resposta do pulso de oxigênio durante o exercício de cargas progressivas, sem o conhecimento da resposta eletrocardiográfica ou dos achados da cintilografia.

**Resultados** - A cintilografia de perfusão miocárdica com exercício detectou defeitos transitórios de perfusão em 36% dos pacientes. Comparados com os pacientes com estudos de perfusão normal, os pacientes com isquemia

induzida pelo exercício apresentaram duplo produto máximo (Isquemia:  $33060 \pm 5489$ ; Sem Isquemia:  $31826 \pm 5343$ ;  $p=0,17$ ), consumo de oxigênio de pico ( $VO_2$  pico) (Isquemia:  $29 \pm 8$  mL/kg.min; Sem Isquemia:  $30 \pm 8$  mL/kg.min;  $p=0,59$ ) e consumo de oxigênio do limiar anaeróbio (Isquemia:  $64 \pm 12\%$ ; Sem Isquemia:  $61 \pm 13\%$ ;  $p=0,15$ ) similares. O pulso de oxigênio analisado a 25% ( $9,7 \pm 2$  vs  $9,3 \pm 2$  ml/b), 50% ( $11,2 \pm 3$  vs  $10,8 \pm 3$  ml/b), 75% ( $12,5 \pm 3$  vs  $11,9 \pm 3$  ml/b) do  $VO_2$  pico, e no pico do exercício ( $15 \pm 4$  vs  $14 \pm 4$  ml/b), não foram diferentes no grupo com Isquemia e Sem Isquemia, respectivamente. Entretanto, os pacientes com defeitos perfusionais transitórios extensos durante o exercício apresentaram um pulso de oxigênio no pico menor ( $12,8 \pm 3,8$  vs  $16,4 \pm 4,6$  mL/b;  $p=0,035$ ) e demonstraram um achatamento detectável na curva de pulso de oxigênio.

**Conclusão** - A análise da resposta do pulso de oxigênio ao teste de esforço com cargas progressivas não identifica isquemia miocárdica leve. O achatamento do pulso de oxigênio no teste de esforço de cargas progressivas está presente apenas nos pacientes com isquemia miocárdica extensa.



## ABSTRACT

**Background** - Flattening of oxygen pulse curve during incremental cardiopulmonary exercise testing has been proposed for the improvement of diagnostic accuracy of exercise induced myocardial ischemia. However this criterion has not been formally evaluated in low risk patients, for whom the incremental diagnostic accuracy may be clinically relevant.

**Objective** - To test the hypothesis that flattening of oxygen pulse during incremental cardiopulmonary exercise test may detect extensive but not mild myocardial ischemia, using as gold standard myocardial perfusion scintigraphy.

**Methods** - Eighty seven patients (mean  $\pm$  SD age  $57 \pm 11$  years, 63% male) referred to exercise myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis of myocardial ischemia were also evaluated with incremental cardiopulmonary exercise testing. One investigator prospectively identified patients who presented transient exercise-induced perfusion defects on  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi myocardial scintigraphies. Another investigator evaluated the response of oxygen pulse to incremental exercise testing without knowledge of electrocardiographic response or scyntigraphic findings.

**Results** - Exercise myocardial perfusion scintigraphy detected transient perfusion defects in 36% of the patients. When compared to patients with normal perfusion studies, patients with exercise induced ischemia presented similar peak double product (Ischemia:  $33060 \pm 5489$ ; No Ischemia:  $31826 \pm 5343$ ;  $p=0,17$ ), peak oxygen uptake (Ischemia:  $29 \pm 8$  mL/kg.min; No Ischemia:  $30 \pm 8$  mL/kg.min;  $p=0,59$ ), and anaerobic threshold (Ischemia:

64±12%; No Ischemia: 61±13%; p=0,15). Oxygen pulse at 25% of peak (9,7±2 vs. 9,3±2 mL/b), 50% of peak (11,2±3 vs. 10,8±3 mL/b), 75% of peak (12,5±3 vs. 11,9±3 mL/b), and at peak exercise (13±4 vs. 13±4 mL/b), were not different in exercise induced Ischemia and No Ischemia groups, respectively. However, patients who presented extensive transient perfusion defects during exercise had a lower oxygen pulse at maximum quartile (12,8±3,8 vs. 16,4±4,6 mL/b; p=0,035) and showed a detectable flattening on the oxygen pulse curve.

**Conclusion** - The analysis of the oxygen pulse response to incremental exercise test does not identify mild exercise induced myocardial ischemia. Flattening of oxygen pulse response during incremental exercise is only present with extensive myocardial ischemia.

## 1 INTRODUÇÃO

A acurácia de diagnóstica do teste de esforço convencional através dos dados derivados dos achados eletrocardiográficos e das outras informações clínicas para detectar doença arterial coronária permanece baixa, com média de sensibilidade de 66% e especificidade de 84%, sendo mais pobre para doença de um vaso <sup>(1,2)</sup>. O teste de esforço cardiopulmonar (CPET) tem papel definido na avaliação objetiva do prognóstico e da capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca <sup>(3)</sup>, nas avaliações dos efeitos do treinamento físico ou intervenções farmacológicas <sup>(4)</sup>, na determinação do risco cirúrgico e no diagnóstico diferencial da dispnéia <sup>(5)</sup>. Há várias décadas foi proposto que as informações derivadas do CPET poderiam auxiliar no diagnóstico da isquemia miocárdica esforço-induzida, mas, apesar disto, o CPET tem sido pouco usado na avaliação dos pacientes com doença coronária <sup>(5,6)</sup>.

O pulso de oxigênio, obtido pela divisão do consumo de oxigênio pela frequência cardíaca, deve aumentar durante o exercício de cargas progressivas, refletindo o incremento no volume sistólico e extração de oxigênio. Uma resposta do pulso de oxigênio com achatamento é consequência da redução do volume sistólico reduzido e/ou falência em aumentar a extração de oxigênio <sup>(5)</sup>. O desenvolvimento da isquemia miocárdica durante o exercício pode comprometer o aumento no volume sistólico, e pode resultar então no achatamento da resposta do pulso de oxigênio durante o exercício <sup>(6)</sup>. Poucos estudos avaliaram o valor diagnóstico adicional do achatamento do pulso de oxigênio durante o exercício em pacientes com suspeita de doença arterial coronária e seus resultados são

controversos <sup>(7-11)</sup>. Este critério não foi formalmente avaliado em pacientes de baixo risco, para os quais a melhora na acurácia diagnóstica pode ser clinicamente relevante. Considerando que a resposta cardiopulmonar ao teste de esforço pode se correlacionar com a extensão da isquemia miocárdica esforço-induzida <sup>(12)</sup>, realizamos o presente estudo para testar a hipótese de que o achatamento do pulso de oxigênio durante o CPET com cargas progressivas pode detectar isquemia miocárdica extensa, mas não leve, usando como padrão ouro a cintilografia de perfusão miocárdica.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 PACIENTES

Estudamos prospectivamente pacientes consecutivos referidos para cintilografia de perfusão miocárdica para o diagnóstico ou estratificação de risco de doença arterial coronária. Os critérios de exclusão foram: história de insuficiência cardíaca, doença valvular ou pulmonar; fibrilação ou *flutter* atrial; síndromes coronárias agudas recente (menos que três meses), angioplastia coronária ou cirurgia de revascularização miocárdica recente (menos que seis meses), hipertensão arterial sistêmica ou diabetes sem controle clínico, anemia, bloqueio de ramo esquerdo, marcapasso ou impossibilidade de executar esforço em esteira. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento antes da inclusão no estudo (anexo 1).

### 2.2 PROTOCOLO

Os pacientes executaram um CPET máximo, com cargas progressivas, recebendo injeção de 15 mCi de <sup>99m</sup>Tecnécio sestamibi durante o exercício e 24 horas após, para as imagens de repouso. Medicamentos de uso regular foram suspensos por três dias. Três investigadores (RH, JPV e CWS) identificaram prospectivamente os pacientes que apresentaram defeito transitório esforço-induzido na cintilografia miocárdica. Outro investigador (ECM) avaliou a resposta do pulso de oxigênio no CPET, sem o conhecimento dos achados da cintilografia.

### 2.3 TESTE DE ESFORÇO

O esforço foi realizado em esteira rolante (INBRAMED 10200, Porto Alegre, Brasil) usando protocolo de rampa individualizado. Antes do teste, os pacientes responderam o *Veterans Specific Activity Questionnaire* <sup>(13)</sup> para estimar a capacidade funcional e selecionar as taxas de incrementos na velocidade e inclinação para atingir a fadiga de membros inferiores em aproximadamente 10 minutos. A velocidade inicial foi de 4,0 km/h e a inclinação de zero, com uma margem de inclinação final entre 10 e 14%, segundo a possibilidade de caminhar ou correr, previamente avaliada na anamnese. De acordo com o valor do VO<sub>2</sub> máximo previsto, o programa ajustava, automaticamente a razão de incremento de velocidade e inclinação. Monitorização eletrocardiográfica foi feita continuamente com traçados de 13 derivações (Micromed-Biotecnologia, Brasília, Brasil). Medidas da pressão arterial foram obtidas cada 2 minutos com esfigmomanômetro de mercúrio.

### 2.4 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

Durante o CPET, na etapa final do esforço, próximo do ponto de compensação respiratória, 15 mCi de 99m Tecnécio sestamibi foram injetados e uma segunda injeção foi feita 24 horas após para as imagens de repouso. A aquisição das imagens foi feita com o paciente em posição supina e pronada, começando em projeção oblíqua anterior direita em 45 graus e terminando em oblíqua posterior esquerda em 45 graus. Um total de 60 projeções foram adquiridas com matriz 64 x 64 e *zoom* de 1,28. As imagens foram adquiridas em uma câmara *Varicam* (Elscint, Haifa, Israel), com dois detectores posicionados a 90° e com colimadores para baixa energia de septos paralelos

e alta resolução. Uma janela de 20% foi centrada no fotopico do  $^{99m}\text{Tc}$  (140 keV). As imagens foram adquiridas sincronizadas com o eletrocardiograma, dividindo-se cada ciclo cardíaco em 8 intervalos.

As imagens foram processadas em uma estação de trabalho Entegra (General Electric, Milwaukee, Estados Unidos da América). Pelo método de retroprojeção filtrada, foram criados cortes tomográficos transaxiais, usando filtro, que foram reorientados de acordo com o eixo do coração em relação ao tórax. A partir dos cortes transaxiais, foram criadas três seqüências de cortes (eixo **curto**, eixo maior horizontal e eixo maior vertical). As três seqüências de cortes correspondentes às imagens de exercício e às imagens de repouso foram exibidas na tela da estação de trabalho para análise da perfusão.

Cada estudo foi submetido à análise visual semiquantitativa da perfusão consensual dos três observadores, com o ventrículo esquerdo sendo dividido em 17 segmentos (um segmento para o ápice, quatro segmentos para a porção apical das paredes do ventrículo, seis segmentos para a porção medial, e seis segmentos para a porção basal), como recomendado pela *American Heart Association* <sup>(14)</sup>. Cada segmento teve sua captação de  $^{99m}\text{Tc}$  avaliada de acordo com o seguinte esquema: 0 = normal; 1 = diminuição discreta; 2 = diminuição moderada; 3 = diminuição acentuada, mas ainda presente; 4 = ausência de captação. Três índices foram assim calculados: SSS (*summed stress score*), calculado pela soma dos valores de cada segmento nas imagens de stress, e que representa a magnitude do defeito de perfusão nas imagens de stress; 2) SRS (*summed rest score*), calculado pela soma dos valores de cada segmento nas imagens de repouso, e que representa a magnitude do defeito de perfusão nas imagens de repouso; 3) SDS (*summed difference*

score), calculado subtraindo-se o valor do SRS do SSS, e que representa o grau de reversibilidade observado entre as imagens de stress e repouso <sup>(15)</sup>.

Os pacientes com defeito de perfusão reversível (grupo com isquemia) foram classificados, segundo os escores de isquemia, em isquemia miocárdica extensa quando a soma dos escores de esforço (SSS) esteve acima de 13 (6p; 23,1%) e também quando a soma das diferenças de escores (SDS) esteve acima de 7 (9p; 34,6%) e em isquemia miocárdica leve quando a soma dos escores de esforço (SSS) esteve entre 1 e 13 (20p; 76,9%) e também quando a soma das diferenças de escores (SDS) esteve entre 1 e 7 (17p; 65,4%). Os pacientes que apresentaram SDS zero foram excluídos desta análise de classificação, ressaltando que os cinco pacientes apresentavam infarto prévio e SSS acima de zero.

## 2.5 ANÁLISE DAS TROCAS GASOSAS

As variáveis metabólicas e ventilatórias foram medidas em intervalos de 20 segundos, através de um analisador metabólico (*Total Metabolic Analysis System, TEEM 100, Aero Sport, Ann Arbor, Michigan*) previamente validado <sup>(16,17)</sup>. O consumo de oxigênio de pico ( $VO_2$  pico) foi considerado o maior valor do consumo de oxigênio medido no intervalo de 20 segundos do exercício. O limiar anaeróbio foi determinado pela perda da linearidade entre a ventilação minuto (VE) e o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), observada a partir do equivalente ventilatório do oxigênio ( $VE/VO_2$ ) e pelo menor valor dos equivalentes ventilatórios. Os dados estão apresentados de acordo com os valores normais, ajustados para o sexo, idade e peso corporal <sup>(17)</sup>.



## 2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados descritivos estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP). Para a comprovação do objetivo neste trabalho, os grupos foram comparados através dos testes paramétrico “t de Student” para variáveis contínuas e os não-paramétricos “Mann-Whitney”, “Comparação entre duas Proporções”, “Qui-Quadrado” e “Exato de Fisher” para variáveis categóricas. As respostas do pulso de oxigênio ao exercício foram comparadas pela análise de variância para medidas repetidas de dupla entrada, ajustando a resposta de acordo com as porcentagens do consumo de oxigênio pico (basal, 25%, 50%, 75% do  $VO_2$  pico e  $VO_2$ ). Além disso, as respostas também foram comparadas ajustando ao limiar anaeróbio (basal, limiar anaeróbio e  $VO_2$  pico). O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 PACIENTES

Oitenta e oito pacientes referidos para cintilografia do miocárdio de esforço foram avaliados. Um paciente foi excluído pela presença de bloqueio de ramo esquerdo induzido pelo esforço, então 87 pacientes foram incluídos para análise. De acordo com a interpretação do estudo de perfusão, 31 apresentavam defeito transitório de perfusão consistente com isquemia miocárdica esforço-induzida e 56 não apresentavam defeitos transitórios de perfusão. As características clínicas estratificadas pela presença ou ausência de isquemia miocárdica esforço-induzida estão apresentadas na Tabela 1. Comparado com os pacientes sem isquemia, os pacientes com isquemia eram mais freqüentemente do sexo e com idade um pouco maior, apresentavam maior prevalência de infarto do miocárdio prévio e maior número de coronariografias, angioplastias e cirurgias de revascularização miocárdica prévias. A prevalência de fatores de risco para doença arterial coronária não foi significativamente diferente entre os grupos, exceto por uma maior prevalência de dislipidemia nos pacientes com isquemia miocárdica esforço-induzida. Nenhum paciente apresentou angina durante o teste de esforço.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES ESTRATIFICADOS PELA PRESENÇA (ISQUEMIA) OU AUSÊNCIA (SEM ISQUEMIA) DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA ESFORÇO-INDUZIDA NA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

CARACTERÍSTICAS	SEM ISQUEMIA (n = 56)	ISQUEMIA (n = 31)	p
Gênero Masculino, %	81	55	0,03
Idade, anos (média±DP)	56 ± 11	60 ± 10	0,03
Índice de Massa Corporal, kg/m <sup>2</sup> (média±DP)	27 ± 3	26 ± 3	0,37
Sintomas, %			
Assintomáticos	66	77	0,24
Dor Torácica	27	13	0,22
Diagnóstico de Doença Arterial Coronária, %			
Infarto do Miocárdio Prévio	2	48	<0,0001
Coronariografia Prévia	32	100	<0,0001
Angioplastia Coronária Prévia	21	58	0,001
Cirurgia de Revascularização Prévia	2	26	0,002
Fatores de Risco, %			
Hipertensão	56	62	0,81
Dislipidemia	29	62	0,01
Diabetes	6	4	0,55
Tabagismo	12	15	0,90
Obesidade	14	23	0,45

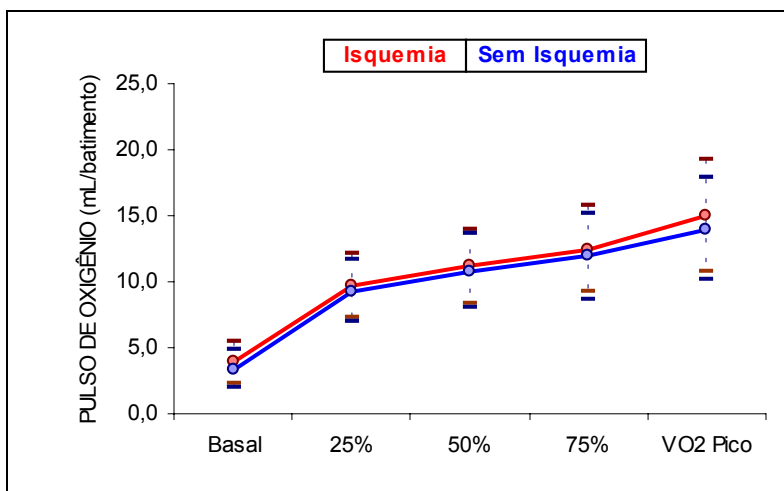
TABELA 2 - RESULTADOS DO TESTE DE ESFORÇO DOS PACIENTES ESTRATIFICADOS PELA PRESENÇA (ISQUEMIA) OU AUSÊNCIA (SEM ISQUEMIA) DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA ESFORÇO-INDUZIDA NA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

	SEM ISQUEMIA (n = 56)		ISQUEMIA (n = 31)		p
<b>Cintilografia de perfusão de esforço</b>					
Frequência Cardíaca na injeção, batimentos por minuto	157 ±	19	153 ±	17	0,19
Frequência Cardíaca na injeção, % da prevista	95 ±	10	95 ±	8	0,74
Pressão Arterial Sistólica em repouso, mmHg	125 ±	13	127 ±	11	0,38
Pressão Arterial Diastólica em repouso, mmHg	79 ±	6	79 ±	4	0,34
Pressão Arterial Sistólica no pico, mmHg	195 ±	19	204 ±	25	0,009
Duplo Produto no Pico	31826 ±	5343	33060 ±	5489	0,17
<b>Teste de esforço cardiopulmonar</b>					
Limiar anaeróbio, ml/kg.min	18 ±	4	18 ±	4	0,58
Limiar anaeróbio, % VO <sub>2</sub> pico	61 ±	12	64 ±	12	0,15
Frequência cardíaca pico, batimentos por minuto	163 ±	19	163 ±	16	0,95
Frequência cardíaca pico, % da prevista	102 ±	12	104 ±	8	0,24
Ventilação minuto pico, l/min	68 ±	19	73 ±	22	0,15
Equivalente ventilatório do dióxido de carbono no pico	29 ±	4	30 ±	6	0,22
Razão de troca respiratória no pico	1,12 ±	0,15	1,10 ±	0,18	0,46
Pulso de oxigênio no pico, ml/batimento	13 ±	4	13 ±	4	0,55
VO <sub>2</sub> pico, ml/kg.min	30 ±	8	29 ±	8	0,59
VO <sub>2</sub> pico, % do previsto	96 ±	17	98 ±	18	0,49

### 3.2 TESTE DE ESFORÇO

A tabela 2 representa os resultados do CPET e da cintilografia de perfusão miocárdica. Durante o esforço, o radioisótopo foi injetado próximo do pico da frequência cardíaca em ambos grupos e eles atingiram elevados e similares duplos produtos. A pressão sistólica de pico foi significativamente maior nos pacientes com isquemia esforço-induzida. O esforço foi também similar nos dois grupos, caracterizado por variáveis compatíveis com esforço máximo. O VO<sub>2</sub> pico, limiar anaeróbio e o pulso de oxigênio pico foram similares nos dois grupos.

FIGURA 1 - RESPOSTA DO PULSO DE OXIGÊNIO AO EXERCÍCIO DE CARGAS PROGRESSIVAS



NOTA: Média  $\pm$  DP expressa como porcentagem do  $VO_2$  pico, de acordo com a presença (vermelho) ou ausência (azul) de isquemia miocárdica esforço-induzida na cintilografia de perfusão. Medidas repetidas ANOVA: efeito tempo  $<0,05$ ; efeito grupo  $>0,05$ ; interação  $>0,05$ .

A figura 1 mostra a resposta do pulso de oxigênio ao exercício de cargas progressivas, expresso como porcentagem do  $VO_2$  pico. Os grupos apresentaram um aumento contínuo e similar no pulso de oxigênio durante o exercício. Quando expressos de acordo com o limiar anaeróbio e o máximo esforço ( $VO_2$  pico), a resposta do pulso de oxigênio ao esforço foi também similar nos dois grupos (medidas repetidas ANOVA: efeito tempo  $<0,05$ ; efeito grupo  $>0,05$ ; interação  $>0,05$ ). Pacientes sem isquemia miocárdica aumentaram significativamente o pulso de oxigênio da condição basal para o limiar anaeróbio ( $5,7 \pm 2,1$  para  $11,0 \pm 3,2$  mL/batimento) e para  $VO_2$  pico ( $13,0 \pm 3,9$  mL/batimento). Da mesma forma, pacientes com isquemia miocárdica esforço-induzida aumentaram significativamente o pulso de oxigênio do basal para o limiar anaeróbio ( $6,1 \pm 1,5$  para  $11,7 \pm 3,0$  mL/batimento) e para o  $VO_2$  pico ( $13,4 \pm 4$  mL/batimento).

### 3.3 EXTENSÃO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Pacientes com isquemia miocárdica esforço-induzida, defeito reversível de perfusão na cintilografia, foram estratificados adicionalmente de acordo com o escore SDS como os que desenvolveram isquemia miocárdica extensa (9 pacientes) ou leve (17 pacientes). Cinco pacientes, que apresentavam escore SDS igual a zero foram excluídos desta análise. A tabela 3 apresenta as características clínicas e a tabela 4 os resultados do teste de esforço cardiopulmonar dos pacientes estratificados de acordo com a extensão da isquemia na cintilografia miocárdica.

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES ESTRATIFICADOS PELA EXTENSÃO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA NA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO

CARACTERÍSTICAS	ISQUEMIA LEVE (n = 17)		ISQUEMIA EXTENSA (n = 09)		p <sup>(1)</sup>
Gênero Masculino, %	82		67		0,332 <sup>(2)</sup>
Idade, anos (média±DP)	60	± 9	58	± 14	0,533
Índice de Massa Corporal, kg/m <sup>2</sup> (média±DP)	28	± 3	25	± 3	0,002
Dor Torácica, %	24		0,0		0,159 <sup>(3)</sup>
Diagnóstico de Doença Arterial Coronária, %					
Infarto do Miocárdio Prévio	35		44		0,976
Coronariografia Prévia	100		100		-
Esforço Máximo - R ≥ 1,09, %	53		79		0,210

(1) t de Student; (2) Qui-Quadrado; (3) Comparação entre duas proporções.

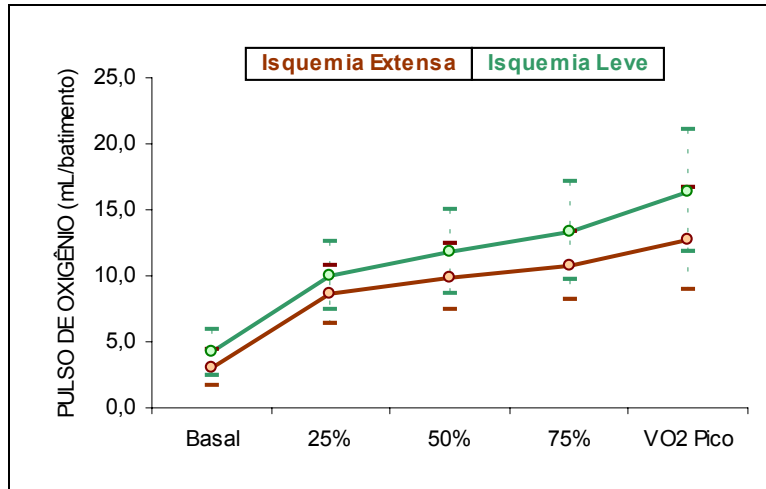
TABELA 4 - RESULTADOS DO TESTE DE EXERCÍCIO DOS PACIENTES ESTRATIFICADOS PELA EXTENSÃO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA NA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO

	ISQUEMIA LEVE (n = 17)		ISQUEMIA EXTENSA (n = 09)		p <sup>(1)</sup>
Cintilografia de perfusão de esforço					
Frequência Cardíaca na injeção, batimentos por minuto	153 ±	18	154 ±	19	0,901
Frequência Cardíaca na injeção, % da prevista	95 ±	10	94 ±	7	0,732
Pressão Arterial Sistólica no pico, mmHg	208 ±	27	199 ±	24	0,270
Duplo Produto no Pico	33151 ±	5853	32776 ±	5822	0,833
Teste de esforço cardiopulmonar					
Limiar anaeróbio, VO <sub>2</sub> , mL/kg.min	19 ±	5	18 ±	3	0,381
Limiar anaeróbio, % VO <sub>2</sub> pico	65 ±	11	64 ±	15	0,681
Pulso de oxigênio no limiar anaeróbio, mL/kg.min	11,1 ±	3,4	12,9 ±	2,7	0,072
Pulso de oxigênio no limiar anaeróbio, % máximo	88 ±	15	93 ±	22	0,349
Frequência cardíaca máxima, batimentos por minuto	159 ±	17	170 ±	15	0,029
Frequência cardíaca máxima, % da prevista	104 ±	9	103 ±	8	0,791
Ventilação minuto pico, l/min	74 ±	26	70 ±	20	0,618
Equivalente ventilatório do dióxido de carbono no pico	30 ±	7	31 ±	7	0,591
Pulso de oxigênio no pico, ml/batimento	12,9 ±	4,5	14,7 ±	4,3	0,189
VO <sub>2</sub> pico, ml/kg.min	30 ±	8	27 ±	8	0,176
VO <sub>2</sub> pico, % do previsto	102 ±	21	87 ±	6	0,009
Duração do exercício	11'17" ±	2'22"	10'04" ±	1'46"	0,072

(1) Mann-Whitney

A figura 2 mostra a resposta média ao exercício, do pulso de oxigênio expresso como porcentagem do VO<sub>2</sub> pico. Como pode ser observada, a resposta do pulso de oxigênio em ambos grupos foi similar até 75% do VO<sub>2</sub> pico, mas no pico do exercício, os pacientes com isquemia miocárdica extensa apresentaram um valor de pulso de oxigênio menor (isquemia leve 16,4±4,6 mL/batimento x isquemia extensa 12,8±3,8 mL/batimento, p<0,05). A análise da resposta do pulso de oxigênio em relação ao limiar anaeróbio e VO<sub>2</sub> pico, ambos os grupos apresentaram respostas similares.

FIGURA 2 - RESPOSTA DO PULSO DE OXIGÊNIO AO EXERCÍCIO DE CARGAS PROGRESSIVAS DE ACORDO COM A EXTENSÃO DE ISQUEMIA



NOTA: Média  $\pm$  DP expressa como porcentagem do VO<sub>2</sub> pico, de acordo com a presença de isquemia miocárdica esforço-induzida na cintilografia de perfusão, extensa (vermelho) ou leve (verde). Medidas repetidas ANOVA: efeito tempo  $<0,05$ ; efeito grupo  $>0,05$ ; interação  $>0,05$ ; comparações múltiplas  $p<0,05$  para o pico do exercício.

Componentes do banco de dados que fizeram parte da análise, bem como os achados eletrocardiográficos, estão apresentados nas tabelas do anexo 2.



## 4 DISCUSSÃO

O teste de esforço convencional persiste com baixa acurácia para o diagnóstico da doença arterial coronária, particularmente para os pacientes de baixo risco. A medida das trocas gasosas tem sido proposta para melhorar a acurácia diagnóstica, particularmente em relação à resposta do pulso de oxigênio ao exercício de cargas progressivas<sup>(7-11)</sup>. No presente estudo, demonstramos que, no geral, a resposta do pulso de oxigênio com achatamento durante o exercício não foi capaz de identificar pacientes com isquemia miocárdica esforço-induzida, confirmada pela cintilografia de perfusão miocárdica. Entretanto, pacientes com isquemia miocárdica esforço-induzida extensa podem apresentar achatamento no pulso de oxigênio durante o exercício, sugerindo que o pulso de oxigênio pode não detectar isquemia miocárdica, mas pode estratificar isquemia miocárdica, uma contribuição importante para o prognóstico. Estas observações foram feitas em uma série de pacientes, referidos para cintilografia de perfusão miocárdica de esforço, com capacidade funcional preservada, demonstrada pelos valores de  $VO_2$  pico próximo dos valores previstos e, também, os pacientes atingiram o esforço máximo, demonstrado pela frequência cardíaca próxima dos valores máximos previstos e pela razão de troca respiratória elevada.

A resposta do pulso de oxigênio ao exercício em pacientes com doença arterial coronária suspeitada ou documentada foi avaliada previamente em poucos estudos<sup>(7-11)</sup> e seus resultados são controversos. Pakulin e Cols<sup>(7)</sup> compararam pacientes que realizaram CPET, com e sem doença arterial coronária. Apesar de carga de trabalho, frequência cardíaca, duplo produto no pico do exercício, limiar anaeróbio e  $VO_2$  pico menores, o pulso de oxigênio de

pico foi similar nos dois grupos. Klainman e Cols <sup>(8)</sup> estudaram 58 pacientes com CPET e ventriculografia radioisotópica e demonstraram diferenças significativas no pulso de oxigênio de pico apenas em pacientes com isquemia miocárdica sintomática. O mesmo grupo de investigadores <sup>(9)</sup> publicou, mais tarde, um estudo com 46 pacientes com doença arterial coronária, empregando ventriculografia radioisotópica e CPET, através de uma análise quantitativa da resposta do pulso de oxigênio ao exercício, de acordo com um sistema de escore. Naquele estudo, uma alta correlação foi encontrada entre a resposta da função ventricular esquerda ao exercício e as características da resposta do pulso de oxigênio. Winter e Cols <sup>(10)</sup> demonstraram pulso de oxigênio de pico menor em pacientes com doença arterial coronária, particularmente quando ocorreu angina antes do limiar anaeróbio e em pacientes com anormalidades na função ventricular esquerda no ecocardiograma de repouso. Nosso estudo não encontrou a correlação entre a extensão da isquemia miocárdica e o limiar anaeróbio demonstrado por Zafir e Cols <sup>(12)</sup> em um estudo de perfusão com Tálío. Mais recentemente, Belardinelli e Cols <sup>(11)</sup> publicaram a maior série de pacientes, avaliando a resposta do pulso de oxigênio em conjunto com a cintilografia de perfusão miocárdica. Em 202 pacientes consecutivos, os autores encontraram que a duração do achatamento do pulso de oxigênio, calculado do início do achatamento ao pico do exercício, tinha uma sensibilidade de 51% e especificidade de 60% para detectar a isquemia miocárdica induzida ao exercício. Portanto a acurácia diagnóstica deste método, protocolo-dependente, não foi melhor que a avaliação do infradesnível do segmento ST induzido pelo exercício.

As informações obtidas de estudos prévios sugerem que a avaliação da resposta do pulso de oxigênio adicionou pouco à acurácia do teste de esforço

convencional. Entretanto, algumas observações sugeriram que a resposta do pulso de oxigênio ao exercício estava associada com a extensão da isquemia miocárdica esforço-induzida <sup>(9-11)</sup>. Levantamos a hipótese de que a resposta do pulso de oxigênio ao exercício de cargas progressivas com achatamento, poderia detectar isquemia miocárdica extensa, mas não poderia detectar isquemia miocárdica leve. Usando como padrão ouro a cintilografia de perfusão miocárdica, demonstramos que, de fato, a resposta do pulso de oxigênio ao exercício é similar nos pacientes com e sem isquemia miocárdica induzida pelo exercício, ajustando as resposta ao percentual do  $\text{VO}_2$  pico e ao limiar anaeróbio. Esta falta de diferença foi particularmente impressionante, considerando que os dois grupos se sobrepunham em relação à capacidade funcional máxima e submáxima, bem como, a resposta hemodinâmica ao exercício. Entretanto, pacientes com isquemia miocárdica reversível e extensa, identificada pelo escore SDS, apresentaram achatamento do pulso de oxigênio durante o exercício de cargas progressivas (Figura 2).

Nossos achados estão de acordo com o conceito fisiológico de que a resposta do pulso de oxigênio ao exercício de carga progressiva está associada, pelo menos em parte, com a resposta do volume sistólico <sup>(6)</sup>. De fato, não esperaríamos que uma isquemia miocárdica que comprometa uma pequena área de miocárdio resultasse em alterações significativas no volume sistólico. Além disto, uma vez que o pulso de oxigênio reflete também a extração periférica de oxigênio, que pode compensar a resposta do volume sistólico reduzido, o achado de que o achatamento da curva de pulso de oxigênio não poderia detectar isquemia miocárdica leve não surpreende.

Este estudo tem várias limitações. Primeiro, selecionamos a cintilografia de perfusão miocárdica, um método não-invasivo, como padrão ouro para isquemia miocárdica induzida pelo exercício. Um método como a tomografia por emissão de pósitrons poderia ter melhorado a acurácia para detectar isquemia miocárdica ao exercício. Entretanto, é menos provável que um resultado falso positivo possa ter ocorrido, uma vez que tínhamos a informação da anatomia coronária em todos os pacientes com isquemia miocárdica induzida pelo exercício. Além do mais, com o uso da cintilografia de perfusão miocárdica foi possível quantificar a extensão da isquemia <sup>(15)</sup>, o que ajudou a compreender os possíveis mecanismos envolvidos. Segundo, avaliamos pacientes consecutivos referidos para a cintilografia de perfusão miocárdica de esforço, o que trás um viés de seleção, uma vez que todos os pacientes tinham indicação para o teste. Contudo, os grupos com e sem isquemia induzida pelo exercício apresentaram respostas hemodinâmicas e cardiopulmonares ao exercício muito similares. Terceiro, não avaliamos a função ventricular derivada do estudo de perfusão porque os dados de perfusão correspondem ao momento da injeção do radiofármaco, mas os dados de função correspondem ao momento da aquisição, ou seja, entre uma hora e uma hora e meia após a injeção do radiofármaco, prejudicando a avaliação da fração de ejeção e estudos prévios, com ventriculografia radioisotópica demonstraram alterações significativas da fração de ejeção no período da recuperação <sup>(18-20)</sup>. Finalmente, nossos pacientes apresentaram capacidade funcional preservada e, por isto, nossos resultados não podem ser aplicados em pacientes com capacidade reduzida ao exercício e disfunção ventricular esquerda grave.

## 5 CONCLUSÃO

Nossos dados indicam que a análise da resposta do pulso de oxigênio ao exercício de carga progressiva não identifica isquemia miocárdica esforço-induzida leve. A resposta do pulso de oxigênio, com achatamento durante o exercício com carga progressiva, está associado com isquemia miocárdica esforço-induzida extensa. Pacientes referidos para CPET com suspeita de doença arterial coronária, que apresentam uma resposta ao exercício com achatamento no pulso de oxigênio deveriam ser submetidos a uma investigação adicional, para excluir doença arterial coronária avançada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iskandrian AS, Heo J, Lemlek J, et al. Identification of high-risk patients with left main and three-vessel coronary artery disease using stepwise discriminant analysis of clinical, exercise, and tomographic thallium data. *Am Heart J* 1983; 125:221-5.
2. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 1989; 80:87-98.
3. Ribeiro JP, Stein R, Chiappa GR. New prognostic markers from gas exchange exercise tests in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehab* 2006;26:63-71.
4. Ribeiro JP, Hartley LH, Colucci WS. Effects of acute and chronic pharmacologic interventions on exercise performance in patients with congestive heart failure. *Heart Fail* 1985;1:102-111.
5. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing [published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1451-1452]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-277.
6. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Resp Dis* 1975;112:219-249.
7. Pakulin AI; Suvorov IA; Semin SN; Sedov VP, Sidorenko BA. Selection of the optimal criteria of evaluation of the results of spiroergometry in patients with ischemic heart disease. *Kardiologia (URSS)* 1991;31:26-29.

8. Klainman E, Kusniec J, Stern J, Fink G, Farbstein H. Contribution of cardiopulmonary indices in the assessment of patients with silent and symptomatic ischemia during exercise testing. *Int J Cardiol* 1996; 53:257-263.
9. 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: 841- 845.
10. Winter UJ, Gitt AK, Blaum M, et al. Kardiopulmonale leistungsfähigkeit bei patienten mit koronarer herzkrankheit. *Z Kardiol* 1994; 83 (suppl 3): 73-82.
11. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusanio. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J* 2003; 24:1304-1313.
12. Zafrir N, Fink G, Klainman E, Sulkes J, Spitzer S. Relation between aerobic capacity and extent of myocardial ischemia in patients with normal cardiac function. *Am Heart J* 1999; 138:1088-1992.
13. Myers J, Do D, Herbert W, Ribisl P, Froelicher V. A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. *Am J Cardiol* 1994; 73: 591-596.
14. Cerqueira MD, Weissmann NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int Cardio Imaging* 2002; 18: 539-542.

15. Berman DS, Abidov A, Kang X, et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:414-423.
16. Novitsky S, Segal KR, Chatr-Aryamontri B, Guvakov D, Katch VL. Validity of a new portable indirect calorimeter: the AeroSport TEEM 100. *Eur J Appl Physiol* 1995; 70:104-106.
17. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp JB, Casaburi R. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998.
18. Koike A, Itoh H, Doi M et al. Beat-to-beat evaluation of cardiac function during recovery from upright bicycle exercise in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1990;120:316-323.
19. Pavia L; Myers J and Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest* 1999; 116:808-813.
20. Plotnick GD; Becker LC; Fisher ML. Changes in left ventricular function during recovery from upright bicycle exercise in normal persons and patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986; 58:247-51.



## ANEXOS

### ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO

***Eva Cantalejo Munhoz***  
CARDIOLOGIA - CLÍNICA MÉDICA

#### Termo de Consentimento para o Teste de Esforço Cardiopulmonar

1. Farei uma prova de esforço em esteira rolante para diagnosticar meu estado físico e a natureza e medida de problema circulatório, pulmonar ou cardíaco.
2. Os equipamentos a serem empregados serão mostrados a mim antes do início do teste.
3. A prova verificará o ar (oxigênio e dióxido de carbono) que saem dos meus pulmões enquanto me exercito na esteira. Também um monitor eletrocardiográfico indicará ao médico examinador os batimentos do meu coração; e minha pressão arterial será medida frequentemente e um aparelhinho será aderido à ponta de um dos meus dedos para registrar a saturação de oxigênio do meu sangue.
4. Respirarei por meio de um bocal, que será colocado entre os lábios e os dentes, enquanto realizar o exercício e também será colocado um clip nasal, para impedir que o ar escape pelos orifícios do meu nariz.
5. O médico examinador poderá decidir extrair amostras de sangue para análise, por meio de um acesso que seria inserido em minha artéria, mas também devo concordar com este item do exame separadamente.
6. No máximo esforço receberei uma injeção de sestamibi marcado com Tecnécio-99m. Este medicamento se concentrará no músculo cardíaco e permitirá a realização da cintilografia miocárdica para detectar áreas com irrigação de sangue diminuídas no coração. Este medicamento não é um contraste de raio-x e não acarreta reações alérgicas graves. Emite radiação ionizante, mas a dose recebida será pequena (menor que a recebida em uma tomografia), e o risco é mínimo.
7. Durante o exercício, a carga de trabalho será aumentada de forma progressiva, lentamente, até onde eu possa tolerar. Por outro lado, posso solicitar o término do exame em qualquer momento em que não me sinta bem e o médico também poderá interromper a prova, por critérios médicos.
8. Depois do exercício, sentirei cansaço físico, com os músculos muito cansados e até podem estar doloridos, porque a proposta inicial será realizar o meu máximo esforço, que naturalmente será desconfortável, quanto ao cansaço.
9. Entendo perfeitamente qual o objetivo deste teste e sei também como ele será realizado, porque será explicado em detalhes, e tenho conhecimento dos seus riscos.
10. Estou de acordo em fazer o Teste de Esforço Cardiopulmonar no Laboratório de Exercício sob a responsabilidade da médica Eva Cantalejo Munhoz - CRM / PR 9946, localizado na Rua Visconde do Rio Branco, 1.335 - Salas 93 e 94 (9º andar) e, estou ciente de que poderei entrar em estudos clínicos, mantendo entretanto os princípios de ética que regem a relação médico-paciente, estabelecidos pelo Conselho Regional e Federal de Medicina.

DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

ASSINATURA DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

NOME DO MÉDICO: **Eva Cantalejo Munhoz**

ASSINATURA DO MÉDICO: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2 - RESULTADOS ESTATÍSTICOS

TABELA 5 - ANTECEDENTES CARDÍACOS NOS PACIENTES COM E SEM ISQUEMIA

ANTECEDENTES CARDÍACOS	ISQUEMIA (n = 31)		SEM ISQUEMIA (n = 56)		TOTAL (n = 87)		VALOR DE p <sup>(1)</sup>
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
IAM	15	48,4	01	1,8	16	18,4	<0,0001
Cinecoronariografia							
• Prévia	26	83,9	18	32,1	44	50,6	<0,0001
• Após Estudo de Perfusão	24	77,4	01	1,8	25	28,7	<0,0001
Angioplastia	18	58,1	12	21,4	30	34,5	0,001
Cirurgia de Revascularização Miocárdica	08	25,8	01	1,8	09	10,3	0,002

(1) Comparação entre duas Proporções.

TABELA 6 - ELETROCARDIOGRAMA DO EXERCÍCIO NOS PACIENTES COM E SEM ISQUEMIA

ELETROCARDIOGRAMA	ISQUEMIA		SEM ISQUEMIA		TOTAL		VALOR DE p <sup>(1)</sup>
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Resposta Normal	14	58,3	35	74,5	49	69,0	0,263
Resposta Isquêmica	10	41,7	12	25,5	22	31,0	
TOTAL	24	100,0	47	100,0	71	100,0	

(1) Qui-Quadrado.

NOTAS: 1 - Excluídos eletrocardiogramas com alterações basais (n=16).

2 - Sensibilidade = 41,7%; Especificidade = 74,5%; Valor Preditivo Positivo = 45,5%;  
Valor Preditivo Negativo = 71,4%.

TABELA 7 - TROCAS VENTILATÓRIAS NOS PACIENTES COM E SEM ISQUEMIA

TROCAS VENTILATÓRIAS	ISQUEMIA		SEM ISQUEMIA		TOTAL		VALOR DE p <sup>(1)</sup>
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Normal	18	58,1	33	58,9	51	58,6	0,882
Anormal <sup>(2)</sup>	13	41,9	23	41,1	36	41,4	
TOTAL	31	100,0	56	100,0	87	100,0	

(1) Qui-Quadrado.

(2) Análise de rotina para elaboração do laudo, baseado em todos os dados: achatamento do pulso de oxigênio, não atingir 85,0% do VO<sub>2</sub> máximo previsto, anormalidade no limiar anaeróbio ou equivalentes ventilatórios.

Sensibilidade = 41,9%; Especificidade = 58,9%; Valor Preditivo Positivo = 36,1%; Valor Preditivo Negativo = 64,7%.

TABELA 8 - RESULTADO DAS TROCAS VENTILATÓRIAS E ELETROCARDIOGRAMA NOS PACIENTES COM E SEM ISQUEMIA

RESULTADO	ISQUEMIA		SEM ISQUEMIA		TOTAL		VALOR DE p <sup>(1)</sup>
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Normal	13	54,2	31	66,0	44	62,0	0,478
Anormal	11	45,8	16	34,0	27	38,0	
TOTAL	24	100,0	47	100,0	71	100,0	

(1) Qui-Quadrado.

NOTAS: 1 - Excluídos eletrocardiogramas com alterações basais (n=16).

2 - Sensibilidade = 45,8%; Especificidade = 66,0%; Valor Preditivo Positivo = 40,7%;

Valor Preditivo Negativo = 70,5%.

TABELA 9 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS

VARIÁVEIS	TOTAL GERAL (n = 87)		ISQUEMIA (n = 31)		SEM ISQUEMIA (n = 56)		ANÁLISE ESTATÍSTICA	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Valor de p <sup>(1)</sup>	Signifi- cância
VO <sub>2</sub> Máximo (ml/kg.min)								
• Avaliado	29,8	7,6	29,4	7,8	30,1	7,6	0,585	NS
• Percentual	96,6	17,3	97,9	17,6	95,9	17,3	0,492	NS
FC Máxima (bpm)								
• Avaliado	162,6	17,8	162,7	15,7	162,5	19,0	0,947	NS
• Percentual	102,3	10,5	103,7	8,0	101,6	11,7	0,235	NS
VE Máximo (l/min)								
• Avaliado	69,9	20,0	73,0	21,6	68,2	19,1	0,154	NS
• Percentual	66,3	11,4	66,8	12,1	66,0	11,1	0,676	NS
VE / VCO <sub>2</sub> Máximo Esforço	29,2	4,7	30,4	6,2	28,6	3,5	0,022	S
R (Máximo Esforço)	1,11	0,16	1,10	0,18	1,12	0,15	0,458	NS
VO <sub>2</sub> / FC Máx (ml/b)	13,1	4,0	13,4	4,1	13,0	3,9	0,547	NS
Duração da Prova (min)	10:34	2:00	10:38	2:12	10:31	1:54	0,813	NS
Duplo Produto Máximo (bpmxmmHg)	32 265,7	5 396,3	33 060,1	5 489,2	31 826,0	5 342,8	0,173	NS
Injeção de Radiofármaco								
• FC (bpm)	155,5	18,2	152,9	17,0	156,9	18,8	0,190	NS
• % FC Máxima Atingida	95,2	9,1	94,9	8,0	95,4	9,6	0,741	NS
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)								
• Pré Esforço	125,8	12,2	127,0	10,6	125,2	13,1	0,381	NS
• Máximo Esforço	198,0	21,6	204,1	24,6	194,6	19,2	0,009	S
• Variação	72,1	21,1	77,0	23,3	69,4	19,4	0,031	S
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)								
• Pré Esforço	78,8	5,6	79,4	3,9	78,5	6,4	0,341	NS
• Máximo Esforço	82,5	8,9	84,6	11,4	81,3	7,0	0,027	S
• Variação <sup>(2)</sup>	3,7	7,8	5,3	10,1	2,8	6,0	0,684	NS

(1) Aplicado o teste paramétrico "t de Student". (2) O valor da mediana para os grupos com e sem isquemia e total geral é de 0,0. Aplicado o teste não-paramétrico "Mann-Whitney".

TABELA 10 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO LIMIAR ANAERÓBIO

VARIÁVEIS	TOTAL GERAL (n = 87)		ISQUEMIA (n = 31)		SEM ISQUEMIA (n = 56)		ANÁLISE ESTATÍSTICA	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Valor de p <sup>(1)</sup>	Signifi- cância
FC (bpm)	118,9	18,1	120,0	15,4	118,3	19,5	0,576	NS
% FC Máxima	71,4	9,0	71,8	7,9	71,1	9,6	0,643	NS
VO <sub>2</sub> Relativo (ml/kg.min)	18,0	4,3	18,3	4,5	17,9	4,2	0,579	NS
% VO <sub>2</sub> Máximo	62,0	12,5	63,9	12,4	60,9	12,5	0,152	NS
VO <sub>2</sub> / FC (ml/batimento)	11,3	3,1	11,7	3,0	11,0	3,2	0,459	NS
% VO <sub>2</sub> / FC	88,4	17,1	90,3	17,5	87,3	17,0	0,297	NS
VE (l/min)	28,7	8,4	30,4	8,9	27,8	8,1	0,066	NS
VCO <sub>2</sub> <sup>(2)</sup>	1,15	0,36	1,18	0,38	1,13	0,35	0,408	NS
VE / VCO <sub>2</sub>	25,4	3,5	26,3	4,4	24,9	2,8	0,017	S
Velocidade (km/h)	4,5	1,2	4,6	1,3	4,5	1,1	0,611	NS
Inclinação (%) <sup>(2)</sup>	8,2	3,0	7,8	3,7	8,5	2,6	0,170	NS

(1) Aplicado o teste paramétrico "t de Student". (2) O valor da mediana para os grupos com e sem isquemia e total geral para VCO<sub>2</sub> foi: 1,04; 1,17; 1,03 e para a Inclinação de 8,5%. Aplicado o teste não-paramétrico "Mann-Whitney".

TABELA 11 - EVOLUÇÃO DO PULSO DE OXIGÊNIO - COMPARAÇÃO ENTRE OS QUARTIS

QUARTIS	ISQUEMIA		SEM ISQUEMIA	
	Valor de p <sup>(1)</sup>	Signifi- cância	Valor de p <sup>(1)</sup>	Signifi- cância
Mínimo x Q1 (25%)	< 0,0001	S	< 0,0001	S
Q1 (25%) x Q2 (50%)	0,027	S	0,003	S
Q2 (50%) x Q3 (75%)	0,094	NS	0,055	NS
Q3 (75%) x Máximo (100%)	0,012	S	0,002	S

(1) Aplicado Análise de Variância (ANOVA).

TABELA 12 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO PULSO DE OXIGÊNIO, NOS QUARTIS

QUARTIL	ISQUEMIA (n = 31)			SEM ISQUEMIA (n = 56)			VALOR DE p <sup>(1)</sup>
	Média ± Desvio Padrão	Mediana		Média ± Desvio Padrão	Mediana		
Mínimo	3,9 ± 1,6	3,6		3,4 ± 1,4	3,3		0,133
Q1	9,7 ± 2,4	-		9,3 ± 2,4	-		0,459
Q2	11,2 ± 2,8	-		10,8 ± 2,8	-		0,525
Q3	12,5 ± 3,2	-		11,9 ± 3,2	-		0,405
Máximo	15,0 ± 4,3	-		14,0 ± 3,9	-		0,273

(1) Aplicado Análise de Variância (ANOVA).

TABELA 13 - ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DAS VARIÁVEIS NA SITUAÇÃO BASAL, LIMIAR ANAERÓBIO E MÁXIMO ESFORÇO

VARIÁVEIS	ISQUEMIA (n = 31)			SEM ISQUEMIA (n = 56)			VALOR DE p <sup>(1)</sup>		
	Basal	Limiar	Máximo	Basal	Limiar	Máximo	Basal	Limiar	Máximo
Pulso de Oxigênio (VO <sub>2</sub> / FC)							0,212	0,183	0,547
• Média	6,1	11,7	13,4	5,7	11,0	13,0			
• Desvio Padrão	1,5	3,0	4,1	2,1	3,2	3,9			
• Mínimo	1,8	5,4	7,0	2,0	7,1	7,2			
• Máximo	9,1	17,9	21,5	12,1	20,6	22,2			
• Mediana	-	-	-	5,7	-	-			
VO <sub>2</sub> Relativo							0,588	0,579	0,585
• Média	7,6	18,3	29,4	7,4	17,9	30,1			
• Desvio Padrão	1,8	4,5	7,8	2,4	4,2	7,6			
• Mínimo	3,6	10,9	17,2	3,3	8,9	17,8			
• Máximo	13,6	33,2	44,1	13,8	29,7	52,1			
• Mediana	-	-	-	7,6	-	-			
Frequência Cardíaca							0,869	0,576	0,947
• Média	94,9	120,0	162,7	95,3	118,3	162,5			
• Desvio Padrão	13,9	15,4	15,7	14,9	19,5	19,0			
• Mínimo	64,0	82,0	134,0	66,0	72,0	121,0			
• Máximo	120,0	152,0	188,0	125,0	172,0	213,0			

NOTA: **Isquemia**: Basal x Limiar → p<0,0001; Limiar x Máximo → p=0,067; **Sem Isquemia**: Basal x Limiar → p<0,0001; Limiar x Máximo → p=0,004.

(1) Aplicado o teste paramétrico "t de Student".

TABELA 14 - ANÁLISE DO PULSO DE OXIGÊNIO NOS QUARTIS E NAS SITUAÇÕES BASAL, LIMIAR ANAERÓBIO E MÁXIMO ESFORÇO EM RELAÇÃO AO ESCORE DE ISQUEMIA

VARIÁVEIS	ISQUEMIA LEVE			ISQUEMIA EXTENSA			VALOR DE p <sup>(1)</sup>
	Média ± Desvio Padrão	Mediana		Média ± Desvio Padrão	Mediana		
<b>ESCORE SSS</b>	n = 20			n = 06			
• Quartil							
• Mínimo	3,9 ± 1,7	3,6	3,5 ± 1,3	3,4	0,715		
• Q1	9,6 ± 2,7	-	9,3 ± 2,0	-	1,000		
• Q2	11,3 ± 3,3	-	10,6 ± 2,2	-	0,648		
• Q3	12,8 ± 3,8	-	11,3 ± 2,5	-	0,523		
• Máximo	15,8 ± 4,8	15,4	13,2 ± 3,7	-	0,201		
• Situação							
• Basal	5,8 ± 1,6	-	6,2 ± 1,1	-	0,522		
• Limiar Anaeróbio	11,9 ± 3,5	-	11,4 ± 2,1	-	0,855		
• Máximo Esforço	13,9 ± 4,5	13,6	12,3 ± 4,1	10,9	0,465		
<b>ESCORE SDS</b>	n = 17			n = 09			
• Quartil							
• Mínimo	4,2 ± 1,7	4,1	3,0 ± 1,4	2,9	0,117		
• Q1	10,0 ± 2,6	-	8,6 ± 2,2	-	0,245		
• Q2	11,8 ± 3,2	-	9,9 ± 2,5	-	0,124		
• Q3	13,4 ± 3,7	-	10,8 ± 2,6	-	0,094		
• Máximo	16,4 ± 4,6	-	12,8 ± 3,8	-	0,035		
• Situação							
• Basal	6,1 ± 1,4	-	5,6 ± 1,8	6,3	0,935		
• Limiar Anaeróbio	12,3 ± 3,5	-	10,7 ± 2,5	-	0,280		
• Máximo Esforço	14,4 ± 4,4	13,9	12,0 ± 4,2	10,1	0,177		

(1) Aplicado o teste não-paramétrico "Mann-Whitney".

TABELA 15 - ANTECEDENTE DE INFARTO DO MIOCÁRDIO EM RELAÇÃO AOS ESCORES DE ISQUEMIA E DO PULSO DE OXIGÊNIO NOS QUARTIS E NAS SITUAÇÕES BASAL, LIMIAR ANAERÓBIO E MÁXIMO ESFORÇO

VARIÁVEIS	SEM INFARTO PRÉVIO (n = 16)			COM INFARTO PRÉVIO (n = 10)			VALOR DE p <sup>(1)</sup>
	Média ± Desvio Padrão	Mediana		Média ± Desvio Padrão	Mediana		
<b>ESCORE</b>							
• SSS	9,2 ± 8,1	7,0		11,4 ± 6,4	10,0		0,267
• SDS	6,6 ± 4,0	6,0		8,5 ± 6,1	6,5		0,508
<b>QUARTIL</b>							
• Mínimo	3,7 ± 1,8	3,3		4,1 ± 1,3	4,0		0,292
• Q1	9,0 ± 2,6	-		10,4 ± 2,2	-		0,196
• Q2	10,7 ± 3,2	-		11,9 ± 2,8	-		0,414
• Q3	12,1 ± 3,6	11,3		13,2 ± 3,4	-		0,370
• Máximo	14,7 ± 5,1	13,9		16,0 ± 4,0	-		0,399
<b>SITUAÇÃO</b>							
• Basal	5,6 ± 1,8	5,7		6,4 ± 0,7	-		0,154
• Limiar Anaeróbio	11,3 ± 3,5	11,1		12,4 ± 2,8	-		0,510
• Máximo Esforço	12,8 ± 4,8	10,9		14,7 ± 3,7	-		0,206

(1) Aplicado o teste não-paramétrico "Mann-Whitney".

**Flattening of oxygen pulse during  
cardiopulmonary exercise testing may detect  
extensive but not mild myocardial ischemia in  
patients with preserves functional capacity**

Eva C. Munhoz, M.D., M.Sc., Ricardo Hollanda, M.D.,  
João P. Vargas, M.D., Carmem W. Silveira, M.D., Alberto L. Lemos, MD,  
Ruth M.K. Hollanda, M.D, and Jorge P. Ribeiro, M.D., Sc.D.

*From the Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ECM, JPR) and  
Department of Medicine, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul  
(JPR), Porto Alegre, Brazil; and Centro de Imagens Médicas Curitiba, Curitiba, Brazil  
(RH, JPV, CWS, ALL, RMKH).*

Short title: Oxygen pulse in the diagnosis of myocardial ischemia

Address for correspondence:

Jorge P. Ribeiro, MD, ScD  
Associate Professor and Chief of Non-invasive Cardiology  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350  
90035-007, Porto Alegre, RS, Brazil  
Phone: +55 51 2101 8344  
FAX: +55 51 2101 8657  
E-mail: [jpribeiro@cpovo.net](mailto:jpribeiro@cpovo.net)

## **Abstract**

**Background** - Flattening of oxygen pulse curve during incremental cardiopulmonary exercise testing has been proposed for the improvement of diagnostic accuracy of exercise induced myocardial ischemia. However this criterion has not been formally evaluated in low risk patients, for whom the incremental diagnostic accuracy may be clinically relevant.

**Objective** - To test the hypothesis that flattening of oxygen pulse during incremental cardiopulmonary exercise test may detect extensive but not mild myocardial ischemia, using as gold standard myocardial perfusion scintigraphy.

**Methods** - Eighty seven patients (mean  $\pm$  SD age  $57 \pm 11$  years, 63% male) referred to exercise myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis of myocardial ischemia were also evaluated with incremental cardiopulmonary exercise testing. One investigator prospectively identified patients who presented transient exercise-induced perfusion defects on  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi myocardial scintigraphies. Another investigator evaluated the response of oxygen pulse to incremental exercise testing without knowledge of electrocardiographic response or scyntigraphic findings.

**Results** - Exercise myocardial perfusion scintigraphy detected transient perfusion defects in 36% of the patients. When compared to patients with normal perfusion studies, patients with exercise induced ischemia presented similar peak double product (Ischemia:  $33,060 \pm 5,489$ ; No Ischemia:  $31,826 \pm 5,343$ ;  $p = 0.17$ ), peak oxygen uptake (Ischemia:  $29 \pm 8$  mL/kg.min; No Ischemia:  $30 \pm 8$  mL/kg.min;  $p=0.59$ ), and anaerobic threshold (Ischemia:  $64 \pm 12\%$ ; No Ischemia:  $61 \pm 13\%$ ;  $p=0.15$ ). Oxygen pulse at 25% of peak ( $9.7 \pm 2$  vs.  $9.3 \pm 2$  mL/b), 50% of peak ( $11.2 \pm 3$  vs.  $10.8 \pm 3$  mL/b), 75% of peak ( $12.5 \pm 3$  vs.  $11.9 \pm 3$  mL/b), and at peak



exercise ( $13\pm 4$  vs.  $13\pm 4$  mL/b), were not different in exercise induced ischemia and normal groups, respectively. However, patients who presented extensive transient perfusion defects during exercise had a lower peak oxygen pulse ( $12.8\pm 3,8$  vs.  $16.4\pm 4,6$  mL/b;  $p=0.035$ ) and showed a detectable flattening on the oxygen pulse curve.

**Conclusion** The analysis of the oxygen pulse response to incremental exercise test does not identify mild exercise induced myocardial ischemia. Flattening of oxygen pulse response during incremental exercise is only present with extensive myocardial ischemia.

**Key Words:** coronary artery disease ■ diagnostic accuracy ■ myocardial perfusion scintigraphy

## Introduction

The diagnostic yield of standard exercise testing using electrocardiographic as well as other clinical information to detect coronary artery disease remains low, with average sensitivity of 66% and specificity of 84%, with even poorer performance for one vessel coronary artery disease <sup>(1,2)</sup>. Currently, cardiopulmonary exercise testing (CPET) has a defined role in the objective evaluation of functional capacity and prognosis of patients with heart failure <sup>(3)</sup>, in the assessment of the effects of exercise training or pharmacological interventions <sup>(4)</sup>, in the evaluation surgical risk, and in the differential diagnosis of dyspnea <sup>(5)</sup>. Despite the fact that several decades ago it was proposed that information derived from CPET could help in the diagnosis of exercise-induced myocardial ischemia <sup>(6)</sup>, CPET has had little use in the evaluation of patients with coronary artery <sup>(5)</sup>.

The oxygen pulse (i.e. the ratio of oxygen uptake to heart rate) normally increases with incremental exercise, reflecting the increments in stroke volume and oxygen extraction. The flattening of the oxygen pulse response to incremental exercise results from a reduced stroke volume and/or as a failure to increase oxygen extraction <sup>(5)</sup>. The development of myocardial ischemia during exercise may compromise the increment in stroke volume and, therefore, may result in flattening of the oxygen pulse response to exercise <sup>(6)</sup>. Few studies have evaluated the incremental diagnostic value of the flattening of the oxygen pulse response to exercise in patients with suspected coronary artery disease and their results are controversial <sup>(7-11)</sup>. Moreover, this criterion has not been formally evaluated in low risk patients, for whom the incremental diagnostic accuracy may be clinically relevant. Since cardiopulmonary responses to exercise testing may correlate with the extent of exercise-induced myocardial ischemia <sup>(12)</sup>, we conducted the present study to test the hypothesis that flattening of oxygen pulse

during incremental cardiopulmonary exercise test may detect extensive but not mild myocardial ischemia, using as gold standard myocardial perfusion scintigraphy.

## **Methods**

**Patients** We prospectively studied consecutive patients who were referred to exercise myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis or risk stratification of coronary artery disease. Exclusion criteria were: history of heart failure, valvular heart disease or pulmonary disease, atrial fibrillation or flutter, recent (less than 3 months) acute coronary syndrome, recent (less than 6 months) percutaneous or surgical revascularization, uncontrolled hypertension or diabetes, anemia, left bundle branch block, pacemaker or inability to exercise. The protocol was approved by the institution's Research Ethics Committee, and all patients signed an informed consent form before inclusion in the study.

**Protocol** Patients performed a maximal incremental CPET, receiving a 15 mCi of <sup>99m</sup>Tc-sestamibi doses during exercise. Stress images were obtained one to one hour and half later, and 24 hours after they received the second 15 mCi of <sup>99m</sup>Tc-sestamibi doses to perform the rest images. Regular medications were suspended at least for 3 days. Nuclear medicine investigators (RH, JPV and CWS) prospectively identified patients who presented transient exercise-induced perfusion defects on <sup>99m</sup>Tc-sestamibi myocardial scintigraphies. Another investigator (ECM) evaluated the response of oxygen pulse to incremental exercise testing without knowledge of scintigraphic findings.

**Exercise Testing** The exercise test were performed on a motor driven treadmill (INBRAMED 10200, Porto Alegre, Brazil) using a ramp protocol. Before the test, patients answered the Veterans Specific Activity Questionnaire <sup>(13)</sup> in order to estimate the functional capacity and to select the rate of increment in speed and inclination,

individually, to reach volitional fatigue at approximately 10 minutes. The exercise begun with 4,0 km/h and inclination zero and at final exercise the inclination could be between 10 and 14%, according the walking or running possibility suggested by anamnesis. Once the maximum predicted  $VO_2$  was calculated, the software adjusted automatically the velocity and inclinations rates. Twelve-lead and MC5 lead electrocardiographic tracings continuously monitored (Micromed-Biotecnologia, Brasilia, Brazil). Blood pressure was measured every 2 min with a standard cuff sphygmomanometer.

**Myocardial perfusion scintigraphy** At the end of the exercise test, 15 mCi of  $^{99m}Tc$  sestamibi were injected. A second injection was made within 24 hours for resting images. Acquisition of images was made with patients in the supine and prone position, beginning at 45 degrees right anterior oblique projection and finishing at 45 degrees left posterior oblique projection. A total of 60 projections were acquired with 64 x 64 and 1,28 zoom matrix. Images were acquired in a Varicam (Elsint, Haifa, Israel) camera with 2 detectors positioned at 90 degrees, collimators for low energy of parallel septum of high resolution. A 20% window was centered at photopeak from  $^{99m}Tc$  (140 keV). The images were acquired synchronized with the electrocardiogram and each cardiac cycle was divided in 8 intervals. The images were processed in an Entegra (General Electric, Milwaukee, USA) work-station. Tomography transaxial views were created by the filtered retroprojection method, which were reoriented according the cardiac axis in relation to thorax. After transaxial cuts, employing filter, 3 cut sequences were created (short axis, horizontal major axis and vertical major axis). The 3 cut sequences corresponding to stress and rest images were exhibit at work station for perfusion analysis.

Each study was submitted to a visual semi quantitative perfusion analysis, represented by the consensus between the 3 nuclear medicine investigators, with the left ventricle divided in 17 segments (one segment for apex, 4 segments for the wall apical portion, 6 segments for medial portion and 6 segments for basal portion) as recommended by American Heart Association <sup>(14)</sup>. Each segment had the <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin uptake evaluated according the follow: 0 = normal; 1 = discrete diminution; 2 = moderated diminution; 3 = accentuated but present; 4 = no uptake. This allowed the calculation of 3 indexes. 1) SSS (summed stress score), calculated by the sum of the values of each segment from stress images, that shows the magnitude of stress image perfusion defect; 2) SRS (summed rest score), calculated by the sum of the values of each segment from rest images, that shows the magnitude of rest image perfusion defect; 3) SDS (summed difference score), calculated by subtraction the SRS value from SSS value, and represents the reversibility degree observed between the stress and rest images <sup>(15)</sup>. Patients with reversible perfusion defects (ischemia group) were classified according the ischemia scores in: extensive myocardial ischemia when the summed stress score (SSS) was above 13 and also the summed difference score (SDS) was higher than 7; or in mild myocardial ischemia when the summed stress score (SSS) was between 1 to 13 and also the summed difference score (SDS) between 1 e 7. Five patients with SDS values scores zero, but SSS above zero, were excluded from this analysis.

**Gas exchange analysis.** A metabolic and ventilatory variable were measured during exercise on 20-s mean aliquots, by a computer-aided gas analyzer (Total Metabolic Analysis System, TEEM 100, Aero Sport, Ann Arbor, Michigan) previously validated <sup>(16,17)</sup>. Peak oxygen uptake ( $\text{VO}_2$  peak) was considered the highest value of oxygen uptake calculated in a period of 20 s of exercise. The anaerobic threshold was estimated from gas exchange using linearity lost between minute ventilation (VE) and oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ), observed by the oxygen ventilatory equivalent ( $\text{VE}/\text{VO}_2$ ) and the

ventilatory equivalents nadir values<sup>(17)</sup>. Data are presented according to normal values adjusted for sex, age, and body weight<sup>(17)</sup>.

**Statistical analysis.** Descriptive data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Groups were compared by the Student *t* test for continuous variables or by the Fischer exact test for categorical variables. The response of oxygen pulse to incremental exercise was compared by two way analysis of variance for repeated measures, adjusting the response according to percentages of peak oxygen uptake (rest, 25%, 50%, 75% of VO<sub>2</sub> peak, and VO<sub>2</sub> peak), as well as to the anaerobic threshold (rest, anaerobic threshold, and VO<sub>2</sub> peak). A probability level <0.05 was considered significant.

## **Results**

**Patients.** Eighty-eight patients referred for exercise myocardial perfusion scintigraphy were evaluated. One patient was excluded from the analysis because of exercise-induced left bundle branch block and, therefore, 87 patients were included in the analysis. According to the interpretation of the perfusion scans, 31 were found to have transient perfusion defects consistent with exercise-induced myocardial ischemia, and 56 did not present perfusion defects. Table 1 presents the clinical characteristics stratified for the presence or absence of exercise-induced myocardial ischemia. Patients with exercise-induced myocardial ischemia were more frequently men and were a little older. Patients with exercise-induced ischemia had a higher prevalence of previous myocardial infarction, and had more previous coronary angiograms as well as previous percutaneous and surgical revascularization. The prevalence of risk factors for coronary artery disease was not significantly different between groups, except for a higher prevalence of dislipidemia in patients with exercise-induced myocardial ischemia. None presented angina during the exercise test.

**Exercise testing.** Table 2 presents the results of the exercise tests. During myocardial perfusion scintigraphy, the radioisotope was injected close to peak heart rate in both groups and they reached similarly elevated rate pressure products. Peak systolic pressure was significantly higher in the exercise-induced ischemia group. The performance during CPET was also similar in the two groups, which was characterized by variables compatible with maximal effort.  $\text{VO}_2$  peak, anaerobic threshold, as well as peak oxygen pulse were similar in the two groups.

**Table 1.** Clinical characteristics of patients stratified by the presence (Ischemia) or absence (No Ischemia) of exercise-induced myocardial ischemia on myocardial perfusion scintigraphy.

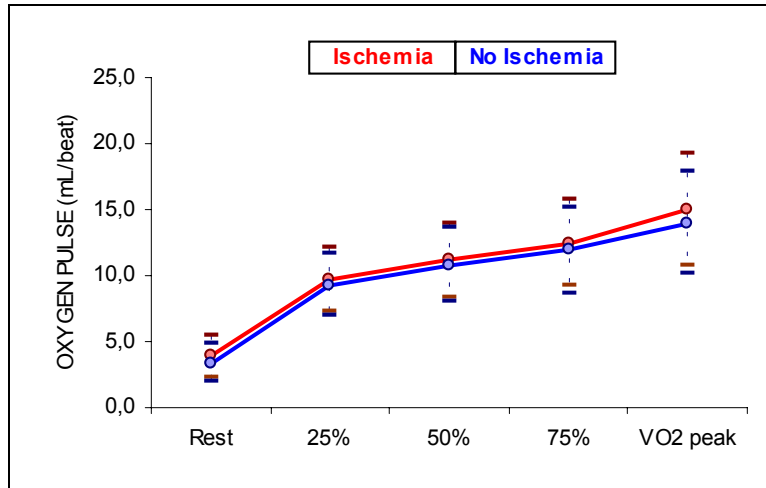
Characteristic	No Ischemia (n=56)	Ischemia (n=31)	p Value
Male gender, %	81	55	0.03
Age, years (mean±SD)	56±11	60±10	0.03
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> (mean±SD)	27±3	26±3	0.37
Symptoms, %			
Asymptomatic	66	77	0.24
Chest pain	27	13	0.22
Diagnosis of coronary artery disease, %			
Previous myocardial infarction	2	48	<0.0001
Previous coronary angiogram	32	100	<0.0001
Previous coronary angioplasty	21	58	0.001
Previous coronary bypass surgery	2	26	0.002
Risk factors %			
Hypertension	56	62	0.81
Dislipidemia	29	62	0.01
Diabetes	6	4	0.55
Smoking	12	15	0.90
Obesity	14	23	0.45



**Table 2.** Results of exercise tests for patients stratified by the presence (Ischemia) or absence (No Ischemia) of exercise-induced myocardial ischemia on myocardial perfusion scintigraphy.

	No Ischemia (n=56)	Ischemia (n=31)	p Value
Exercise perfusion scintigraphy			
Heart rate at injection, beats per minute	157±19	153±17	0.19
Heart rate at injection, % of predicted	95±10	95±8	0.74
Resting systolic blood pressure, mmHg	125±13	127±11	0.38
Resting diastolic blood pressure, mmHg	79±6	79±4	0.34
Peak systolic blood pressure, mmHg	195±19	204±25	0.01
Peak rate pressure product	31826±5343	33060±5489	0.17
Cardiopulmonary exercise test			
Anaerobic threshold, mL/kg.min	18±4	18±4	0.58
Anaerobic threshold, % VO <sub>2</sub> peak	61±12	64±12	0.15
Peak heart rate, beats per minute	163±19	163±16	0.95
Peak heart rate, % of predicted	102±12	104±8	0.24
Peak minute ventilation, L/min	68±19	73±22	0.15
Peak ventilatory equivalent for carbon dioxide	29±4	30±6	0.22
Peak respiratory exchange ratio	1.12±0.15	1.10±0.18	0.46
Peak oxygen pulse, mL/beat	13±4	13±4	0.55
VO <sub>2</sub> peak, mL/kg.min	30±8	29±8	0.59
VO <sub>2</sub> peak, % of predicted	96±17	98±18	0.49

Figure 1 shows the response of oxygen pulse to incremental exercise, expressed as a percentage of VO<sub>2</sub> peak. The groups presented a continuous and similar increase of oxygen pulse during exercise. When expressed according to the anaerobic threshold and VO<sub>2</sub> peak, the response of oxygen pulse to incremental exercise was also similar in the two groups (repeated measures ANOVA: time effect < 0.05; group effect > 0.05; interaction > 0.05). Patients without exercise myocardial ischemia increased significantly oxygen pulse from rest to anaerobic threshold (5.7± 2.1 to 11.0±3.2 mL/beat) and to VO<sub>2</sub> peak (13.0±3.9 mL/beat). Likewise, patients with exercise myocardial ischemia increased significantly oxygen pulse from rest to anaerobic threshold (6.1± 1.5 to 11.7±3.0 mL/beat) and to VO<sub>2</sub> peak (13.4±4 mL/beat).



**Figure 1.** Mean  $\pm$  SD oxygen pulse response o incremental exercise expressed as a percentage of  $VO_2$  peak, according to the presence (red) or absence (blue) of exercise-induced myocardial ischemia on perfusion scintigraphy. Repeated measures ANOVA: time effect  $< 0.05$ ; group effect  $> 0.05$ ; interaction  $> 0.05$ .

**Extent of myocardial ischemia.** Patients with exercise-induced myocardial ischemia, perfusion reversible defects, were further stratified according to the myocardial perfusion scintigraphy SDS score as those who developed extensive (9 patients) or mild (17 patients) ischemia. Five patients, who presented SDS score zero were excluded from this analysis. Table 3 presents the clinical characteristics stratified for the exercise-induced myocardial ischemia extension. Table 4 presents the results of exercise tests for patients stratified by the myocardial ischemia extension on myocardial perfusion scintigraphy.

**Table 3.** Clinical characteristics of patients stratified by the myocardial ischemia extension on myocardial perfusion scintigraphy.

Characteristic	Mild Ischemia (n=17)	Extend Ischemia (n=09)	p Value <sup>(1)</sup>
Male gender, %	82	67	0,332 <sup>(2)</sup>
Age, years (mean±SD)	60±9	58±14	0.533
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> (mean±SD)	28±3	25±3	0.002
Chest pain (%)	23,5	0,0	0,159 <sup>(3)</sup>
Diagnosis of coronary artery disease, %			
Previous myocardial infarction	35	44	0.976
Previous coronary angiogram	100	100	-
Maximal Stress Test - R ≥ 1,09 (%)	53	79	0,210

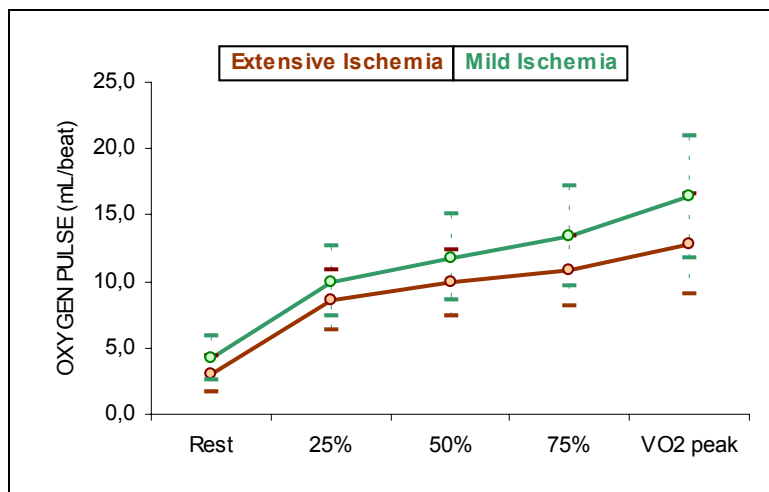
(1) t Student; (2) Chi Square; (3) Comparison between two proportion.

**Table 4.** Results of exercise tests for patients stratified by the myocardial ischemia extension on myocardial perfusion scintigraphy.

	Mild Ischemia (n=17)	Extend Ischemia (n=09)	p Value <sup>(1)</sup>
Exercise perfusion scintigraphy			
Heart rate at injection, beats per minute	153±18	154±19	0.901
Heart rate at injection, % of predicted	95±10	94±7	0.732
Peak systolic blood pressure, mmHg	208±27	199±24	0.270
Peak rate pressure product	33151±5853	32776±5822	0.833
Cardiopulmonary exercise test			
Anaerobic threshold, VO <sub>2</sub> (mL/kg.min)	19±5	18±3	0.381
Anaerobic threshold, % VO <sub>2</sub> peak	65±12	64±15	0.681
Anaerobic threshold VO <sub>2</sub> /FC(mL/kg.min)	11,1±3,4	12,9±2,7	0.072
Anaerobic threshold VO <sub>2</sub> /FC(% max)	88±15	93±22	0.349
Peak heart rate, beats per minute	159±17	170±15	0.029
Peak heart rate, % of predicted	104±9	103±8	0.791
Peak minute ventilation, L/min	74±26	70±20	0.618
Peak ventilatory equivalent carbon dioxide	30±7	31±7	0.591
Peak oxygen pulse, mL/beat	12,9±4,5	14,7±4,3	0.189
VO <sub>2</sub> peak, mL/kg.min	30±8	27±8	0.176
VO <sub>2</sub> peak, % of predicted	102±21	87±6	0.009
Exercise time duration	11'17"±2'22"	10'04"±1'46"	0.072

Figure 2 shows the mean oxygen pulse response to exercise expressed as a percentage of VO<sub>2</sub> peak. It is of notice that the response of oxygen pulse for both groups was

similar up to 75% of  $\text{VO}_2$  peak, but at peak exercise patients with extensive myocardial ischemia presented a lower value for oxygen pulse (mild ischemia  $16.4 \pm 4.6$  mL/beat x extensive ischemia  $12.8 \pm 3.8$  mL/beat,  $p < 0.05$ ). When the analysis of oxygen pulse response to exercise relative to anaerobic threshold and  $\text{VO}_2$  peak was performed, both groups presented similar responses.



**Figure 2.** Mean  $\pm$  SD oxygen pulse response to incremental exercise expressed as a percentage of  $\text{VO}_2$  peak, according to the presence of extensive (red) or mild (green) exercise-induced myocardial ischemia on perfusion scintigraphy. Repeated measures ANOVA: time effect  $< 0.05$ ; group effect  $> 0.05$ ; interaction  $< 0.05$ ; multiple comparisons  $p < 0.05$  for peak exercise.

## Discussion

Standard exercise testing has a low diagnostic yield for coronary artery disease, particularly for low risk patients. The measurement of gas exchange has been proposed to improve the diagnostic accuracy of clinical exercise testing, with particular attention to the response of oxygen pulse to incremental exercise<sup>(7-11)</sup>. In the present study, we demonstrated that, overall, flattening of the oxygen pulse response to incremental exercise is not able to identify patients with exercise-induced myocardial ischemia

confirmed by myocardial perfusion scintigraphy. However, patients with extensive exercise-induced myocardial ischemia may present flattening of the oxygen pulse response to incremental exercise, suggesting that the oxygen pulse may not detect myocardial ischemia, but it can stratified myocardial ischemia, a very important contribution for CAD patients prognosis. These observations were made on a series of patients referred for exercise myocardial perfusion scintigraphy, who had preserved functional capacity, as demonstrated by a  $\text{VO}_2$  peak close to the predicted, and were able to attain maximal effort, as demonstrated by a heart rate close to predicted and an elevated peak respiratory exchange ratio.

Few studies have previously evaluated the oxygen pulse response to exercise in patients with suspected or known coronary artery disease <sup>(7-11)</sup> and their results are controversial. Pakulin et al <sup>(7)</sup> compared patients with and without coronary artery disease who performed CPET. Despite of lower work rate, heart rate, and double product at peak exercise, as well as anaerobic threshold and  $\text{VO}_2$  peak, peak oxygen pulse was similar to normal controls. Klainman et al <sup>(8)</sup> studied 58 patients who had CPET and radioisotopic left ventriculography and were able to show a significant difference of peak oxygen pulse for patients with symptomatic myocardial ischemia. Later, the same group of investigators <sup>(9)</sup> reported on 46 patients with coronary artery disease who had exercise radioisotopic left ventriculography and CPET, with a qualitative analysis of oxygen pulse response to exercise, according to a scoring system. In that study, a high correlation was found between the left ventricular response to exercise and the characteristics of the oxygen pulse response. Winter et al <sup>(10)</sup> showed lower peak oxygen pulse in patients with coronary artery disease, particularly when angina occurred before anaerobic threshold was attained as well as in patients with abnormalities in the left ventricular function on resting echocardiogram. We didn't

demonstrate the correlation between myocardial ischemia extension and anaerobic threshold showed by Zafrir et al <sup>(12)</sup> in Tallium perfusion study. More recently, Belardinelli et al <sup>(11)</sup> published the largest series of patients for whom the response of oxygen pulse was evaluated together with exercise myocardial perfusion scintigraphy. In 202 consecutive patients, the authors were able to demonstrate that the oxygen pulse flattening duration, calculated from the onset of flattening of oxygen pulse to peak exercise, had a sensitivity of 51% and a specificity of 60% for the detection of exercise induced myocardial. Therefore, the diagnostic accuracy of this protocol-dependent method was not better than the evaluation of exercise-induced ST segment depression.

Taken together, the information obtained from previous studies suggested that the evaluation of the oxygen pulse response to exercise added little to the accuracy of standard exercise testing. However, some of the previous observations suggested that the oxygen pulse response to exercise was associated with the extent of exercise-induced myocardial ischemia <sup>(9-11)</sup>. Therefore, we raised the hypothesis that flattening of oxygen pulse response to incremental exercise could detect extensive but not mild myocardial ischemia. Using as gold standard myocardial perfusion scintigraphy, we demonstrated that, indeed, the oxygen pulse response to exercise is similar in patients with or without exercise induced myocardial ischemia. This was the case for the analysis using percentage of  $\text{VO}_2$  peak as well as relative to the anaerobic threshold. This lack of difference was particularly impressive considering that the two groups were well matched for maximal and submaximal functional capacity as well as for hemodynamic response to exercise. However, patients with extensive reversible myocardial ischemia, identified by elevated SDS scores, presented flattening of oxygen pulse response to incremental exercise (Figure 2).

Our findings are in accordance with the physiological concept that the oxygen pulse response to incremental exercise is associated, at least in part, with the stroke volume response <sup>(6)</sup>. Indeed, one would not expect that myocardial ischemia affecting a small area of myocardium would result in significant changes in stroke volume. Moreover, since oxygen pulse also reflects peripheral oxygen extraction, which may compensate for a lower stroke volume response, it comes to no surprise that this variable could not detect mild myocardial ischemia.

This study has several limitations. First, we chose to use myocardial perfusion scintigraphy, a non-invasive method, as the gold standard for exercise-induced myocardial ischemia. A method such as positron emission tomography could have improved the accuracy of the detection of exercise-induced myocardial ischemia. However, since we had information of coronary anatomy on all patients with exercise-induced myocardial ischemia, it is less likely that false-positive results might have occurred. Moreover, with the use of myocardial perfusion scintigraphy we were also able to quantify the extension of exercise-induced ischemia <sup>(15)</sup>, which helped in the understanding of possible mechanisms involved. Second, we evaluated consecutive patients referred to exercise myocardial perfusion scintigraphy, which introduces a selection bias, since all patients had clinical indication for testing. However, the groups with and without exercise-induced myocardial ischemia, ended-up having very similar cardiopulmonary and hemodynamic responses to exercise. Third, we didn't evaluate functional data derived from scintigraphy studies because perfusion data correspond to the radiopharmacy injection time and functional data correspond to images acquisition time (between one and one and half hour later), so the ejection fraction could not be analyzed, and previous studies employing radioisotope ventriculography showed ejection fraction changes at early recovery phase <sup>(18-20)</sup>. Finally, our patient population

presented preserved functional capacity and, therefore, our results may not apply to patients with reduced exercise capacity and severe left ventricular dysfunction.

In conclusion, our data indicate that the analysis of the oxygen pulse response to incremental exercise test does not identify mild exercise induced myocardial ischemia. The flattening of oxygen pulse response during incremental exercise is associated with the present with extensive exercise-induced myocardial ischemia. Patients referred for CPET with suspected coronary artery disease who present a flattened oxygen pulse response should be further investigated to exclude advanced coronary artery disease.

### **Acknowledgments**

We thank Angela M. S.Martins for statistical support and Helena Godoy and Roland Döhler for the translation of Russian and German papers. We also thank Dr. Rubens Z. Darwich for the excellent care of patients.

### **References**

1. Iskandrian AS, Heo J, Lemlek J, et al. Identification of high-risk patients with left main and three-vessel coronary artery disease using stepwise discriminant analysis of clinical, exercise, and tomographic thallium data. *Am Heart J* 1983; 125:221-5.
2. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 1989; 80:87-98.
3. Ribeiro JP, Stein R, Chiappa GR. New prognostic markers from gas exchange exercise tests in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehab* 2006;26:63-71.
4. Ribeiro JP, Hartley LH, Colucci WS. Effects of acute and chronic pharmacologic interventions on exercise performance in patients with congestive heart failure. *Heart Fail* 1985;1:102-111.



5. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing [published erratum appears in Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1451-1452]. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:211-277.
6. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. Am Rev Resp Dis 1975;112:219-249.
7. Pakulin AI, Suvorov IA, Semin SN, Sedov VP, Sidorenko BA. Selection of the optimal criteria of evaluation of the results of spiroergometry in patients with ischemic heart disease. Kardiologia (URSS) 1991;31:26-29.
8. Klainman E, Kusniec J, Stern J, Fink G, Farbstein H. Contribution of cardiopulmonary indices in the assessment of patients with silent and symptomatic ischemia during exercise testing. Int J Cardiol 1996; 53:257-263.
9. 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: 841- 845.
10. Winter UJ, Gitt AK, Blaum M, et al. Kardiopulmonale leistungsfähigkeit bei patienten mit koronarer herzkrankheit. Z Kardiol 1994; 83 (suppl 3): 73-82.
11. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusanio. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. Eur Heart J 2003; 24:1304-1313.
12. Zafrir N, Fink G, Klainman E, Sulkes J, Spitzer S. Relation between aerobic capacity and extent of myocardial ischemia in patients with normal cardiac function. Am Heart J 1999; 138:1088-1992.
13. Myers J, Do D, Herbert W, Ribisl P, Froelicher V. A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. Am J Cardiol 1994; 73: 591-596.

14. Cerqueira MD, Weissmann NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int Cardio Imaging* 2002; 18: 539-542.
15. Berman DS, Abidov A, Kang X, et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol* 2004;11:414-423.
16. Novitsky S, Segal KR, Chatr-Aryamontri B, Guvakov D, Katch VL. Validity of a new portable indirect calorimeter: the AeroSport TEEM 100. *Eur J Appl Physiol* 1995; 70:104-106.
17. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp JB, Casaburi R. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998.
18. Koike A, Itoh H, Doi M et al. Beat-to-beat evaluation of cardiac function during recovery from upright bicycle exercise in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1990;120:316-323.
19. Pavia L; Myers J and Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest* 1999; 116:808-813.
20. Plotnick GD; Becker LC; Fisher ML. Changes in left ventricular function during recovery from upright bicycle exercise in normal persons and patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986; 58:247-51.