

Comportamento do teste ergométrico em relação às fases do ciclo menstrual

The ergometric test behavior in respect to the menstrual cycle phases

Solange M.P. Giacchetto¹, Moacir F. Godoy², Ivair de Almeida³

¹ Médica do Serviço de Ergometria do Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular da FAMERP, ² Livre-Docente do Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular da FAMERP, ³ Médico do Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular da FAMERP

Resumo Objetivo - Avaliar se as respostas encontradas no teste ergométrico (TE) em mulheres na pré-menopausa com dor precordial sofrem influência das fases folicular inicial (baixo nível de estrogênio) e/ou folicular tardia (alto nível de estrogênio) do ciclo menstrual.

Método - Trabalho prospectivo, série de casos, que envolveu 20 mulheres com idade média de $39,4 \pm 4,3$ anos e que estavam na pré-menopausa. Todas foram encaminhadas para TE para esclarecimento de dor precordial. As pacientes não usavam anticoncepcionais e apresentavam ciclo menstrual regular. Foram realizados dois TE, um nos três primeiros dias do início da menstruação (fase folicular inicial) e o outro no décimo quarto dia do ciclo (fase folicular tardia), analisando-se frequência cardíaca, duplo produto, tempo de esforço e alterações isquêmicas eletrocardiográficas. Na análise estatística, foi utilizado o teste t de Student emparelhado e o teste exato de Fisher. Foram considerados significantes os valores de $P < 0,05$.

Resultados - Nas fases folicular inicial e folicular tardia do ciclo menstrual, a duração do TE, a frequência cardíaca máxima (FC) e o duplo produto foram, respectivamente: $8,66 \pm 2,07$ e $8,75 \pm 1,75$ min ($P = 0,84$); $153,90 \pm 23,66$ e $159,30 \pm 27,90$ bpm ($P = 0,30$); $23727,50 \pm 5683,00$ e $24604,00 \pm 7028,10$ bpm x mmHg ($P = 0,54$). Em dezessete pacientes (85%) o TE foi negativo para isquemia miocárdica nas duas fases do ciclo menstrual. Em três pacientes, o TE foi positivo nas duas fases.

Conclusão - Apesar do pequeno número de pacientes estudadas, este estudo não demonstrou influência das fases do ciclo menstrual no resultado do TE em mulheres na pré-menopausa com dor precordial.

Palavras-chave Teste ergométrico, Mulher, Ciclo menstrual.

Abstract Objective - To evaluate whether the answers found in premenopausal women ergometric test (EF) with precordial pain, undergo influence from follicular initial phase (low level of estrogen) and/or follicular delayed phase (high level of estrogen) of the menstrual cycle.

Methods - This prospective research is a series of cases which encloses 20 premenopausal women (average age 39.4 ± 4.3 years). All of them have been referred to ergometric test for precordial pain explanation. The patients presented regular menstrual cycle and did not use contraceptive. Two effort tests have been carried through, one in the first three days of the menses (early follicular phase), other on the fourteenth day of the cycle (delayed follicular phase), and heart rate, double product, effort length, and ischemic electrocardiography alterations were analyzed in all patients. All the statistic analyses were performed using paired Student's *t* test and Fisher exact test. The values of $P < 0.05$ were considered to be significant.

Results - In the early and delayed follicular phases of the menstrual cycle, the ergometric test length, the maximum heart rate (HR) and the double product were respectively: 8.66 ± 2.07 and 8.75 ± 1.75 min ($P = 0,84$); 153.90 ± 23.66 and 159.30 ± 27.90 beats/min ($P = 0.30$); $23,727.50 \pm 5,683.00$ and $24,604.00 \pm 7028.10$ beats/min/mmHg ($P = 0,54$). In seventeen patients (85%), the effort test was negative for myocardial ischemia in both phases of the menstrual cycle, and in three patients, the ergometric test was positive in both phases.

Conclusion - In spite of the small number of patients tracked, this study this study did not prove influence of the menstrual cycle phases in the outcome of women ergometric test in premenopause with precordial pain.

Keywords Ergometric test, Woman, Menstrual cycle.

Introdução

Na prática clínica, o número de mulheres que se apresentam com dor precordial é freqüente e o diagnóstico de doença arterial coronária (DAC) nessa população envolve vários fatores, como o tipo de dor no peito, os antecedentes pessoais, a idade e o resultado dos exames complementares. Em relação aos homens, mulheres que se apresentam com dor precordial diferem em vários aspectos: apresentação clínica, execução dos testes diagnósticos e na prevalência de DAC¹. Além disso, a prevalência de doença cardiovascular em mulheres apresenta significativa diferença conforme a idade². A DAC permanece rara em mulheres antes da menopausa, principalmente na ausência de fatores de risco³. Manifesta-se, em mulheres, em média, 10 anos mais tarde do que no homem, devido ao efeito protetor dos estrógenos⁴.

Está demonstrado que o estrogênio promove atenuação do acúmulo de LDL, diminuição do colágeno, vasodilatação e redução dos fatores trombogênicos⁵. A dilatação promovida pelo estrogênio ocorre por vários mecanismos, incluindo: restauração da função endotelial, antagonismo do cálcio, alteração do tônus simpático e aumento da produção de óxido nítrico pelo endotélio vascular^{6,7}. O estrogênio também inibe a resposta à injúria vascular e previne a aterosclerose⁸.

Na investigação inicial da dor precordial em mulheres, destaca-se o teste ergométrico (TE), que é um meio não invasivo de diagnóstico e avaliação de isquemia miocárdica⁹. Entretanto, testes ergométricos de difícil interpretação são freqüentes em mulheres quando realizados no período hormonal¹⁰. Ao longo de um ciclo menstrual, com duração média de 28 dias, observam-se flutuações na secreção de hormônios. O nível de estrogênio está mais baixo no início da fase folicular, que coincide com o início do ciclo menstrual, e eleva-se posteriormente, atingindo seu pico 24 a 36 horas antes da ovulação (14º dia do ciclo)¹¹. Essas diferenças na secreção hormonal durante o ciclo menstrual, poderiam justificar certas peculiaridades do TE na mulher jovem. Na literatura, existem alguns trabalhos que avaliaram os resultados do TE em relação à fase do ciclo menstrual, porém os resultados são discordantes. O objetivo deste trabalho foi avaliar se as respostas encontradas no TE em mulheres na pré-menopausa com dor precordial sofrem influência das fases folicular inicial e/ou folicular tardia do ciclo menstrual.

Casuística e Método

Foram estudadas, prospectivamente, 20 mulheres que estavam na pré-menopausa, no período de junho de 2001 a dezembro de 2002, as quais haviam sido encaminhadas para TE em esteira ergométrica para esclarecimento de dor precordial. A faixa etária foi de 32 a 47 anos (média de 39,4 ± 4,3 anos). Os dados demográficos encontram-se na Tabela 1.

Os critérios de inclusão foram: presença de dor precordial sugestiva de DAC e ciclo menstrual regular nos últimos seis meses. Não foram realizadas dosagens hormonais para confirmação da fase do ciclo menstrual. Foram excluídas as pacientes que apresentassem: uso de contraceptivos, gravidez, angina instável nas últimas 48 horas, insuficiência cardíaca descompensada, hipertensão arterial grave, qualquer enfermidade aguda, limitação física ou emocional e anormalidades eletrocardiográficas no repouso que dificultassem a interpretação do exame (bloqueio de ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda, uso de digital, ritmo não sinusal).

As pacientes foram sempre estudadas no início da fase folicular do ciclo menstrual (FI), dentro dos primeiros três dias do início da menstruação e na fase folicular tardia (FT), 14º dia. A ordem da

fase do ciclo menstrual (FI x FT) ou (FT x FI) foi aleatória.

Foi utilizado o protocolo de Bruce, interrompido por sintoma limitante ou pelos critérios do Consenso Nacional de Ergometria¹². As medidas de pressão arterial, freqüência cardíaca e os traçados eletrocardiográficos foram obtidos no repouso, no final de cada estágio durante o esforço e na recuperação (1º, 2º, 4º e 6º minutos). As derivações CM5, D2M e V2M foram monitoradas continuamente.

Os critérios de positividade do teste foram considerados significantes quando ocorreu infradesnívelamento do segmento ST³ 1,0 mm horizontal ou descendente, medido a 0,08 segundos após o ponto J; infradesnívelamento do segmento ST³ 2,0 mm ascendente lento, medido no ponto Y; e supradesnívelamento do segmento ST³ 1,0 mm, por 3 ou mais batimentos consecutivos, durante o esforço e/ou na recuperação, independente da presença ou não de dor precordial. Se a paciente apresentasse infradesnívelamento do segmento ST no traçado eletrocardiográfico de repouso, foi considerado adicional de 1.5 mm para positivar o TE.

A interpretação dos exames foi realizada independentemente por 2 ergometristas, sendo que apenas examinador sabia em qual fase do ciclo o TE foi realizado.

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e todos os pacientes assinaram termo de consentimento antes de iniciar a pesquisa.

Na análise estatística, foi utilizado o teste t de Student emparelhado e o teste exato de Fisher. Foram considerados significantes os valores de P < 0,05.

Tabela 1- Características demográficas da população estudada.

	Média ± DP
Idade (média ± DP) - anos	39,40 ± 4,30 (32 a 47)
IMC (kg/m ²)	26,42 ± 5,16 (18,3 a 39,1)
	N (%)
HAS	6 (30%)
Dislipidemia	4 (20%)
Tabagismo	6 (30%)
História familiar DAC	13 (65%)
IAM prévio	3 (15%)
ECG normal/inespecífico	9 (45%)
ECG infra ST/inversão T/Onda Q	11 (55%)
Uso de betabloqueador	6 (30%)

DP – desvio padrão IMC – Índice de massa corpórea

Resultados

Não foi observado complicação durante ou após os exames, sendo que 85% dos testes foram eficazes. Todas as pacientes que não atingiram a freqüência cardíaca (FC) submáxima predita para a idade estavam em uso de betabloqueador.

A duração do TE, o duplo produto, a pressão arterial e a freqüência cardíaca máximas nas duas fases estudadas do ciclo menstrual estão apresentadas na Tabela 2. Não houve diferença estatística significativa entre as variáveis do TE analisadas durante as duas fases. Em 17 pacientes (85%), o teste foi considerado negativo para isquemia miocárdica nas duas fases do ciclo menstrual e em 3 pacientes (15%) o teste foi positivo em ambas fases. Nesse grupo, o tempo de aparecimento das alterações do segmento ST foi maior na fase folicular inicial, mas sem diferença significativa (P=0,5). A presença de dor precordial típica ocorreu em uma paciente, na fase folicular inicial. Apenas uma paciente apresentou extra-sístoles ventriculares raras no esforço, também na fase folicular inicial.

Tabela 2 – Valores do teste ergométrico e fases do ciclo menstrual

Variáveis	FI	FT	P	IC 95%
Duração do TE(min)	8,66 ± 2,07	8,75 ± 1,75	0,84	-1,01 a 0,83
FC, em bpm	153,90 ± 23,66	159,30 ± 27,90	0,30	-16,21 a 5,41
PAS máxima, em mmHg	153,50 ± 23,90	156,00 ± 27,79	0,65	-14,05 a 9,05
PAD máxima, em mmHg	80,00 ± 10,26	77,28 ± 11,28	0,24	-2,28 a 8,28
Duplo produto(bpmxmmHg)	23727,50 ± 5683	24604,00 ± 7028,00	0,54	-3843,30 a 20090,30
TE positivo	3	3		
TE negativo	17	17		

Min: minutos; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

Discussão

A prevalência de DAC é menor em mulheres na pré-menopausa, e a especificidade do teste ergométrico é mais baixa nessa população. Essas diferenças ocorrem por características biológicas, admitindo-se que seja pelo alto nível de estrogênio circulante¹³. O estrogênio aumenta a síntese de óxido nítrico pelo endotélio vascular, promovendo vasodilatação, e a variação dos hormônios ovarianos durante o ciclo menstrual afeta a função endotelial da artéria braquial em mulheres na pré-menopausa¹⁴. Kawano e cols.¹⁴ avaliaram dez mulheres na pré-menopausa, com angina variante, com idade média de 44,8 anos, para saber se a variação dos níveis de hormônios ovarianos durante o ciclo menstrual afetaria a isquemia miocárdica nesse grupo de mulheres. O estudo foi realizado de dois a três dias antes da menstruação até dois a três dias após o início da menstruação seguinte, e as pacientes foram submetidas a monitorização eletrocardiográfica de 24 horas em todos os dias do estudo para avaliar a frequência de episódios espontâneos de isquemia. Além disso, a função endotelial foi avaliada pela dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial, após nitroglicerina sublingual, usando imagens ultrassonográficas. Os autores observaram que a média de frequência dos episódios isquêmicos foi maior na fase folicular inicial ($3,9 \pm 0,6$) do que na fase luteal, entre a ovulação e a próxima menstruação ($2,6 \pm 0,2$), $P=0,01$, e o nível de estrogênio e a vasodilatação da artéria braquial foram menores no período da menstruação.

Ficou demonstrado que não há diferença significativa nos resultados do TE realizado em mulheres na pré-menopausa com dor precordial, em diferentes fases do ciclo menstrual. Foram avaliados o tempo de esforço realizado, alterações eletrocardiográficas, comportamento da FC e duplo produto.

O duplo produto médio foi de 23440 bpm x mmHg, e foi discretamente menor na fase FI, mas sem diferença estatística ($P=0,78$). Em uma avaliação feita por Khalili e cols.¹⁵, sobre o valor dos parâmetros clínicos e do TE para predição de DAC significativa, foram estudadas 273 mulheres, com idade média de 56 ± 7 anos, que realizaram TE e cateterismo três a seis meses após a hospitalização por Síndromes Coronárias Agudas. Os autores observaram que a baixa capacidade de esforço associada ao baixo duplo produto foram os únicos preditores de DAC angiograficamente significativa, estenose $> 50\%$ (OR 1,91, 95% IC 1,04 a 3,5).

Três (15%) pacientes apresentaram TE alterado nas duas fases do ciclo menstrual, e tinham ECG de repouso alterado. Dessas, apenas uma paciente realizou cateterismo, e apresentava lesão de 50% na artéria Descendente Anterior, com isquemia no ápice e fibrose anterior na cintilografia de perfusão miocárdica; a segunda paciente realizou cintilografia de perfusão miocárdica e não apresentava evidência de isquemia; a terceira paciente não realizou nenhum método complementar para o diagnóstico

de DAC. Em 17 pacientes, o TE foi negativo nas duas fases, e apenas oito (47%) tinham ECG de repouso alterado. Dessas pacientes, duas apresentavam DAC prévia com lesões moderadas no cateterismo e cintilografia sem evidências de isquemia miocárdica.

Pratt e cols.¹⁶ avaliaram 200 mulheres com dor precordial e TE alterado e relataram que 49% das pacientes com DAC tinham ECG de repouso alterado, em relação a 29% das pacientes sem DAC ($P<0,006$).

Webb e cols.¹⁷ avaliaram 12 mulheres na pós-menopausa com DAC em uso de terapia de reposição hormonal (TRH), as quais foram submetidas a três TE: antes do tratamento, quatro e oito semanas após o tratamento. Eles observaram que o uso crônico de estradiol aumentou o tempo de aparecimento da isquemia miocárdica induzida por esforço. Em quatro semanas, observaram um aumento de 89 segundos (11-168), e em oito semanas, um aumento de 117 segundos (38-195), estatisticamente significativa ($P=0,028$ e $P=0,006$, respectivamente). Entretanto, Jaffe¹⁸ encontrou resultados diferentes quando avaliou 18 mulheres e 33 homens, com média de idade de 57 anos, que apresentavam anormalidades do segmento ST no pós-esforço. Após duas semanas de tratamento com estrogênio houve um aumento das alterações do segmento ST em relação ao pré-tratamento, porém o tipo de esforço foi diferente (foi utilizado um banco de dois degraus) e não foi mencionado em qual fase do ciclo menstrual as mulheres realizaram o teste.

Lloyd e cols.¹⁹ estudaram durante quatro semanas consecutivas nove mulheres com idade média de 38,89 anos com DAC estabelecida. Eles queriam determinar se a angina em mulheres variava com mudanças na concentração hormonal durante o ciclo menstrual. Foram observadas alterações mais precoces do segmento ST no início da fase folicular, quando o nível de estrogênio estava mais baixo ($P=0,02$). O tempo de aparecimento da angina também foi menor na fase folicular inicial, mas sem diferença significativa ($P=0,17$). Neste estudo, a concentração de progesterona não influenciou o resultado do TE.

Nas três pacientes com TE positivo nas duas fases do ciclo, o tempo de aparecimento das alterações do segmento ST foi mais prolongado na fase FI, mas sem diferença estatística ($P=0,42$). Uma delas apresentou dor precordial típica durante o esforço, associada à resposta deprimida da pressão arterial sistólica somente na fase FI. Sabe-se que mulheres têm uma frequência similar de angina no TE em relação aos homens, porém a sua correlação com DAC significativa é menor¹.

Douglas & Ginsburg³, em um artigo de revisão sobre dor torácica em mulheres, classificaram alguns determinantes de DAC nessa população. Entre os critérios maiores, destacaram: angina do peito típica, pós-menopausa sem terapia de reposição hormonal, Diabetes mellitus e Doença Vascular Periférica. Os critérios intermediários foram Hipertensão Arterial, tabagismo, Disli-

pidemia, e os menores, idade acima de 65 anos, obesidade, vida sedentária, história familiar de coronariopatia e outros (fatores de risco psicossocial ou hematológicos).

Uma paciente apresentou TE alterado no período da recuperação, a partir do segundo minuto. Era uma paciente com IAM prévio, lesão de 50% na DA e isquemia no ápice pela cintilografia de perfusão miocárdica. Alguns autores têm relatado o valor diagnóstico e prognóstico da depressão do segmento ST que ocorre apenas no período da recuperação. Soto e cols.²⁰ estudaram 566 pacientes com cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi associada ao TE para mostrar a ocorrência e o significado da depressão do segmento ST restrita à fase da recuperação. Do total, 17 (3%) tiveram depressão do segmento ST apenas na recuperação, sendo que 11 (65%) tiveram defeitos reversíveis na cintilografia. Os autores observaram que quando a depressão do segmento ST aparece tardiamente, após três mi-

nutos, o resultado se correlacionava freqüentemente com um TE falso-positivo.

As limitações do estudo foram: amostra pequena, dificuldades na seleção das pacientes, uma vez que muitas das pacientes encaminhadas para teste ergométrico usavam anticoncepcionais ou apresentavam irregularidades menstruais. E finalmente, não foi realizado dosagens hormonais para confirmação da fase do ciclo menstrual, pois mulheres na pré-menopausa podem apresentar diferentes flutuações hormonais mesmo com ciclos regulares.

Conclusão

Na amostra estudada, apesar do número pequeno de pacientes, ficou demonstrado que não houve influência das fases do ciclo menstrual no resultado do TE em mulheres na pré-menopausa com dor precordial.

Referências bibliográficas

- Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, Delong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(6):1657-64.
- Barros MAV, Aldrighi JM, Martinez TLR. Estrogênios, aterosclerose e endotélio. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1996;6(2):234-40.
- Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334(20):1311-5.
- Lima JAC, Nussbacher A. O coração da mulher é diferente? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1996;6(6):704-6.
- Aldrighi JM. Balanço risco/benefício da terapêutica de reposição hormonal: direções para o futuro. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1996;6(6):734-8.
- Gebara OCE. Efeitos vasculares e hemostáticos da terapêutica de reposição hormonal. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1996;6(6):724-30.
- Subbiah MTR. Estrogen replacement therapy and cardioprotection: mechanisms and controversies. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(3):271-6.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340(23):1801-11.
- Vivacqua R, Hespanha R. Introdução: histórico – perspectiva. In: *Ergometria e reabilitação em cardiologia*. Rio de Janeiro: Medsi; 1992. p.1-6. OBS: verificar se os autores do capítulo são os mesmos do livro, conforme referência 14??
- Godoy M, Mantovanini JA, Santana R F T. Teste de esforço na mulher. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2001;11(3):621-33.
- Spritzer PM, Mallmann ES. Ciclo menstrual. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de ginecologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.231-6.
- Mastrocolla LE. Consenso Nacional de Ergometria. *Arq Bras Cardiol* 1995;65(2):189-211.
- Morise AP, Dalal JN, Durval RD. Value of a simple measure of estrogen status for improving the diagnosis of coronary artery disease in women. *Am J Med* 1993; 94(5):491-6.
- Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Menstrual cyclic variation of myocardial Ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med* 2001;135(11):977-81.
- Al-Khalili F, Svane B, Wamala SP, Orth-Gomer K, Ryden L, Schenck-Gustafsson K. Clinical importance of risk factors and exercise testing for prediction of significant coronary artery stenosis in women recovering from unstable coronary artery disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *Am Heart J* 2000;139(6):971-8.
- Pratt CM, Francis MJ, Divine GW, Young JB. Exercise testing in women with chest pain. Are there additional exercise characteristics that predict true positive test results? *Chest* 1989;95(1):139-44.
- Webb CM, Rosano GM, Collins P. Oestrogen improves exercise-induced myocardial ischaemia in women. *Lancet* 1998; 351(9115):1556-7.
- Jaffe MD. Effect of oestrogens on postexercise electrocardiogram. *Br Heart J* 1976;38(12):1299-303.
- Lloyd GW, Patel NR, Mc Ging E, Cooper AF, Brennan-Roper D, Jackson G. Does angina vary with the menstrual cycle in women with premenopausal coronary artery disease? *Heart* 2000;84:189-92.
- Soto JR, Watson DD, Beller GA. Incidence and significance of ischemic ST-segment depression occurring solely during recovery after exercise testing. *Am J Cardiol* 2001;88(6):670-2.

Correspondência

Solange Maria Pereira Giacchetto
Rua Orlando Vescovi, 405 – Bairro Universitário
15090-360 – São José do Rio Preto – SP
Tel.: (17)227-4524
solangem@cardiol.br