

Valor Diagnóstico do Teste Ergométrico na Detecção da Isquemia Miocárdica Silenciosa no Paciente Idoso com Hipertensão Sistólica

João Joaquim de Oliveira, Sandra Regina A. S. Silva

Goiânia, GO

Objetivo - Avaliar o valor diagnóstico do teste ergométrico (TE) na detecção da isquemia silenciosa no idoso com hipertensão sistólica isolada.

Métodos - Foram comparados, 110 pacientes com hipertensão sistólica (grupo A), com 104 pacientes sem hipertensão (grupo B). Eles foram submetidos a TE, conforme protocolo de Bruce, entre janeiro/91 a dezembro/94. O esforço era interrompido se a frequência máxima fosse alcançada ou se desenvolvessem fadiga, dispnéia, arritmia severa, hipotensão e depressão significativa do segmento ST ≥ 2 mm (0,2mV).

Resultados - O TE mostrou depressão isquêmica de ST em 22 (20%) dos pacientes idosos com hipertensão sistólica e em 12 (11,5%) dos idosos-controle. O tempo de esforço foi mais curto nos hipertensos: $7,1 \pm 2,9$ min vs $8,8 \pm 2,5$ min. A depressão de ST foi maior nos hipertensos do que no grupo controle: $2,5 \pm 0,8$ mm vs $1,9 \pm 0,4$ mm. A duração isquêmica do ST foi também mais prolongada no grupo hipertensão do que no controle: $5,4 \pm 2,8$ min vs $3,4 \pm 1,9$ min.

Conclusão - Pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada têm mais isquemia miocárdica silenciosa do que idosos normotensos. Entre idosos hipertensos houve uma prevalência de isquemia silenciosa 1,7 vezes mais frequente que idosos normotensos, de mesma faixa etária (20% vs 11,5%, $p < 0,003$).

Palavras-chave: teste de esforço, isquemia silenciosa, hipertensão sistólica do idoso

Value of Exercise Testing for silent Myocardial Ischemia in Elderly Patients with Systolic Hypertension

Purpose - To evaluate the diagnosis value of exercise testing for silent myocardial ischemia in systolic hypertension of the elderly.

Methods - We compared 110 patients with systolic hypertension (group A) with 104 patients without hypertension (group B). They were submitted to an exercise test according to the Bruce protocol, between January/91 to December/94. Exercise was discontinued if target heart rate was achieved, or fatigue, dyspnea, severe arrhythmia, hypotension or significant ST segment depression ≥ 2 mm/0.2mV developed.

Results - Exercise testing showed ischemic ST depression in 22 (20%) of the elderly patients with hypertension systolic and 12 (11.5%) of control elderly patients. The exercise time was shorter in the hypertensives 7.1 ± 2.9 min vs 8.8 ± 2.5 min. The ST depression was greater in the hypertensives than the control group: 2.5 ± 0.8 mm vs 1.9 ± 0.4 mm. Also the duration of ischemic ST depression was longer in the hypertensive patients than the control group 5.4 ± 2.8 min vs 3.4 ± 1.9 min.

Conclusion - Elderly hypertensive patients with systolic hypertension have more silent myocardial ischemia than elderly without hypertension. Among the elderly hypertensive patients there was a prevalence of silent ischemia that was 1.7 times higher than in the normotensive elderly (20% vs 11.5% $P < 0.003$).

Key-words: exercise testing, silent ischemia, elderly systolic hypertension

Arq Bras Cardiol, volume 69 (nº 1), 25-29, 1997

agudo do miocárdio (IAM) e eventos arritmicos^{1,2}. Entretanto, os episódios de isquemia miocárdica silenciosa (IMS) têm sido bem documentados com métodos não invasivos, como teste ergométrico (TE), eletrocardiografia dinâmica (método de Holter), ecocardiografia convencional ou de estresse e cintilografia miocárdica com radioisótopos (tálio)²⁻⁴. A IMS tem o mesmo valor preditivo de angina de peito para eventos adversos, como síndromes isquêmicas agudas (angina instável, IAM)²⁻¹², arritmias e morte súbita^{3,4,7,9,12}. Existem vários estudos, correlacionando seu valor prognóstico em pacientes anginosos e pós-IAM^{7,10}. Todavia, tais estudos prognósticos não têm sido empregados no paciente idoso hipertenso para detecção e quantificação de IMS^{5,8,12,18-26}.

O valor do TE na detecção e quantificação da isquemia miocárdica, na predição de mortalidade e eventos cardíacos, tem sido bem documentado^{5-9,12,22,23}. Os critérios prognósticos incluem: depressão de ST, tolerância ao esforço, comportamento da pressão arterial (PA) intra e pós-esforço, desencadeamento de arritmia ventricular e angina de peito^{10,12,13,22,27}. A depressão do segmento ST induzida pelo esforço, na ausência de outras cardiopatias, e uso de medicamentos é certamente o sinal mais fidedigno e o maior preditor de isquemia miocárdica^{22,27-33}.

A prevalência de IMS, segundo Cohn^{23,26}, é 2,5% - 10% (tipo I), constituída por homens de média idade, assintomáticos, sem nenhum antecedente cardiovascular; 20% em pacientes após IAM (tipo II) e 40% - 50% (tipo III) em pacientes com angina de peito tratados ou 50% - 80% em anginosos não tratados^{6,10,26}. A prevalência da IMS tipo I é fundamentada em dados de estudos com grandes populações submetidas a TE seguido de coronariografia^{12,14,16}. Na população idosa, desconhece-se qualquer estudo sobre a prevalência de IMS. Face a maior prevalência de alterações ateroscleróticas nos idosos, com elevação de norepinefrina basal e resistência arterial aumentada, eles se tornam população de maior risco para morbidade e mortalidade cardiovascular^{14,15,17,26}.

As prováveis causas de IMS seriam: pequena massa miocárdica em isquemia, períodos fugazes de isquemia, não atingindo o limiar de dor (25s) e percepção defeituosa do estímulo doloroso, possivelmente disfunção do sistema analgésico mediado por endorfinas^{3,6,18}.

Considerando que não existe o sintoma dor, torna-se importante no diagnóstico a suspeição clínica em presença dos fatores de risco, sobretudo dislipidemia, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial, homens >40 anos de idade e mulheres pós-menopausa. O diagnóstico da IMS pelo TE tem uma sensibilidade em torno de 70%^{18,19,22,24}. Em pessoas de maior risco para DAC, como indivíduos idosos, a sensibilidade do método é mais significativa e se presta como exame ideal na estratificação de risco, com vistas a exames mais invasivos, tipo cintilografia e angiografia coronária^{20,21}.

A mortalidade/ano por DAC e IMS dependerá do número de vasos acometidos e grau das lesões. Morte súbita cardíaca tem sido direta e indiretamente associada com IMS

tipo I. Nos EUA cerca de 50.000 das 250.000 vítimas de morte súbita/ano apresentam DAC avançada, sem relato pré-morte de qualquer sintoma anginoso^{2,26,27}. O presente estudo tem por objetivo pesquisar a IMS em pacientes idosos com hipertensão arterial sistólica isolada (HSI), através do TE.

Métodos

De janeiro/91 a dezembro/94, estudamos 110 pacientes com idades entre 60 e 72 anos (86 homens/24 mulheres), com HSI, definida como pressão arterial sistólica (PAS) >160mmHg e diastólica (PAD) ≤90mmHg, constituindo o grupo A, e 104 controles não hipertensos de mesma faixa etária (72 homens/32 mulheres), compondo o grupo B, mantendo-se os mesmos critérios de inclusão e exclusão. Todos os pacientes foram informados dos objetivos dos exames. Os critérios para inclusão foram eletrocardiograma (ECG) basal normal ou alterações inespecíficas de repolarização ventricular, ausência de angina de esforço, infarto do miocárdio prévio, hipertensão arterial secundária, acidente vascular cerebral, disfunção autonômica, arritmias, valvulopatia, reações sorológicas positivas para doença de Chagas, ou uso de drogas cardioativas, como compostos digitálicos e antiarrítmicos. Medicamentos anti-hipertensivos (diuréticos tiazídicos, metildopa, betabloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio) eram suspensos 24h antes do exame. O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) era feito pela história clínica e medidas ambulatoriais em três ocasiões diferentes, utilizando esfigmomanômetro, tipo aneróide ou coluna de mercúrio. O paciente era considerado hipertenso se a PAS fosse >160mmHg com PAD ≤90mmHg, com aferição pelo mesmo médico e equipamento, nos dois membros superiores, nas posições sentada e em pé.

TE sintoma-limitante ou até atingir frequência cardíaca (FC) máxima para idade, foi realizado em esteira rolante automática pelo protocolo de Bruce pela manhã. A PA era tomada manualmente ao final de cada estágio de esforço ou quando havia sintoma cardiovascular e na recuperação a cada 2min. O ritmo cardíaco e traçado eletrocardiográfico eram analisados em monitor (osciloscópio) e registrados usando três derivações, DII modificada, CM5 e V2-modificada a cada 3min intra-esforço, ao final do exame e período de recuperação. O ECG de 12 derivações era feito antes e após cada exame. Os sinais/sintomas para interromper o esforço eram

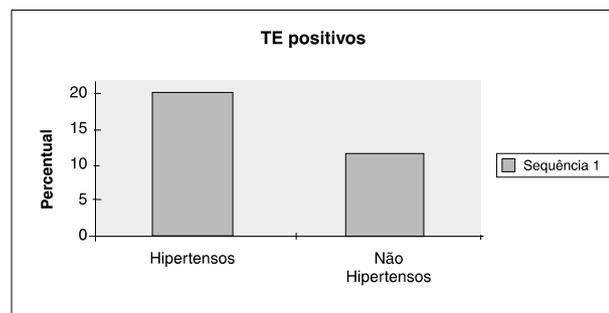


Fig. 1 - Percentual de pacientes com HSI e normotensos com TE positivos para isquemia miocárdica silenciosa. P<0,001.

Quadro I - Comportamento do segmento ST intra-esforço			
Variável	Grupo A	Grupo B	Valor de P
Depressão máxima ST/min	2,5±0,8	1,9±0,4	p<0,0001
Duração positividade ST/min	5,4±2,8	3,4±1,9	p<0,0001
Depressão arqueada ST n° (%)	15 (68%)	4 (33%)	p=0,0001
Depressão horizontal n° (%)	7 (67%)	8 (67%)	p>0,05
Tempo recuperação ST min	3,8±3,1	3,1±2,5	p<0,05

exaustão (fadiga muscular), dispnéia, lipotimia, arritmia ventricular sustentada ou depressão do segmento ST ≥ 3 mm. TE positivo era definido como infradesnivelamento do segmento ST de 1,5mm, além do ponto J e com duração de 0,08s com morfologia horizontal ou arqueada (*downsloping*) ou supradesnivelamento 1mm com 0,08s, além do ponto J. O exame era considerado eficaz quando o paciente atingia 80% ou mais de FC máxima prevista para a idade.

Resultados

As características básicas dos dois grupos estão descritas na tabela I. No grupo grupo A, 16 (14,5%) interromperam o teste sem alcançar a FC máxima prevista para idade, tendo como razões para interrupção do exame, elevação inapropriada de PA (PA >250/120mmHg), 6 (5%) pacientes; lipotimia e hipotensão, um; e dispnéia, fadiga muscular e dor nos membros inferiores, os demais.

No grupo B, 9 (8%) não atingiram FC máxima por sintomas semelhantes, com dois pacientes com elevação inapropriada de PA (PA >230/110mmHg, tab. II). O ECG de esforço exibiu alterações isquêmicas (depressão ST $\geq 1,5$ mm) em 22 (20%) pacientes do grupo A, e em 12 (11,5%), do grupo B (fig. 1 p<0,001). Dos pacientes do grupo A, com alterações isquêmicas no TE, 3 (2%) queixaram dor torácica leve no esforço máximo. No grupo B não houve queixas de dor torácica. Dos pacientes com teste positivo para isquemia miocárdica, no grupo A, 16 eram homens e 6 mulheres e, no grupo contro-

Tabela I - Características basais dos pacientes hipertensos e controle		
Características	Grupo A	Grupo B
Nº pacientes	110	104
Idade (média, ±DS)	66±6	65±5
Masculino (%)	78,2	69,2
Feminino (%)	21,8	30,8
IMC (kg/m ²)	24,3±3,1	25,2±2,2
Coolesterol (mg/dL)	180±25	184±24
<u>Medicamentos em uso:</u>		
Betabloqueador	23	0
Antagonista do cálcio	24	0
Nitratos	1	0
Nenhum	12	-
HPF de DAC n° (%)	30 (27,2%)	32 (30,8%)
Altura (h) cm	170±22	172±8
Tabagismo n° (%)	24 (21,8%)	28 (26,9%)
HPF- história progressa familiar; IMC- índice de massa corporal; DS- desvio padrão.		

Tabela II - Variáveis hemodinâmicas durante o teste ergométrico			
Variável	Grupo A	Grupo B	valor P
FC - repouso	74±20	78±12	
pico esforço	140±18	145±24	p<0,05
PAS(mmHg) - repouso	190±20,0	135±15	p<0,0001
pico esforço	185±65,0	170±60	p<0,05
PAD(mmHg) - repouso	75±15	70±10	p<0,01
esforço	120±30	120±40	p<0,05
IC (L/min/m ²)			
repouso	2,20±4,0	2,77±5,8	p<0,05
pico esforço	4,50±1,5	5,40±1,2	p<0,0001
FC - recuperação 8min	95±15	80±13	p<0,0001
METS	12,8±3,4	8,3±2,1	p<0,0001
VO ₂ máx L/min	23,8±11,9	21,7±14,7	p<0,05
FC- frequência cardíaca; PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; IC- índice cardíaco			

le, 8 homens e 4 mulheres. A prevalência de testes positivos foi estatisticamente significativa entre hipertensos e não hipertensos e entre homens e mulheres (tab. III).

O tempo de esforço foi de 7,1±2,9min no grupo A e 8,8±2,5min no grupo B (p<0,0001). A depressão máxima do segmento ST foi de 2,5±0,8mm no grupo A e 1,9±0,4mm no grupo B (p<0,01). A duração da positividade foi 5,4±2,8min no grupo A e 3,4±1,9min no grupo B (p<0,01). O tempo de recuperação foi de 3,8±3,1min no grupo A e 3,1±2,5min no grupo B (p>0,05). Dos 22 pacientes hipertensos com TE positivo, 4 (18%) tiveram um curto período de recuperação (2,6±0,8min) e 18 (81%) longo período de recuperação (6,2±0,8min). Dos 12 pacientes não hipertensos com alterações de ST, 8 (66%) tiveram curto período de recuperação (2,7±0,7min) e 4 (33%) longo período de recuperação (5,9±1,5min) p<0,002. No grupo A, dos 22 pacientes com TE positivo 15 (68%) exibiram depressão arqueada (*downsloping*) do segmento ST e 7 (33%) depressão tipo horizontal. No grupo B, 8 (67%) exibiram depressão horizontal (1,9±0,4mm) e 4 (33%) depressão arqueada 1,8±0,3mm (p<0,001). No grupo A, a de pressão arqueada correlacionou-se com HA mais severa: 10 (45%) pacientes com HSI ≥ 200 mmHg e 2 (9%) HSI de 180mmHg. A 1ª derivação a exibir depressão intra-esforço foi a mesma a exibir máxima positividade, tanto no grupo A como no B. A 1ª derivação a se positivar intra-esforço foi a mesma a se normalizar em 8 (36%) dos hipertensos com TE positivo e em 6 (50%) dos não hipertensos. O tempo de recuperação foi linear com o tempo de positividade em ambos os grupos (P<0,02). As alterações isoladas da onda T não foram consideradas como positividade para o exame. As leituras foram feitas no monitor (cardioscópio) e conferidas no registro em papel. O segmento ST foi considerado alterado em três ou mais complexos QRS consecutivos.

Quanto às arritmias, no grupo A houve 30 (27%) casos de extra-sístoles supraventriculares vs 15 (14%) casos do grupo B; 6 (5%) pacientes no grupo A apresentaram taquicardia supraventricular não sustentada vs 2 (2%) no grupo B; um paciente no grupo A com fibrilação atrial tran-

Tabela III - Resultados do teste ergométrico

	Grupo A (n=110)	Grupo B (n=104)
Tempo de esforço	7,1±2,9	8,8±2,5
Interrupção do teste	16 (14,5%)	9 (8%)
Elevação inapropriada da PA	6 (5%)	2 (2%)
Lipotímia/hipotensão	1 (0,8%)	0 (0%)
Exaustão	9 (9%)	7 (6,7%)
Precordialgia/intra-esforço	3 (2%)	0 (0%)
Total de testes positivos	22 (21%)	12 (11%)
Masculino	16 (18,6%)	8 (11%)
Feminino	6 (25%)	4 (12,5%)
ESV	30 (27,2%)	15 (14%)
TSV-NS	6 (5,5%)	4 (2,5%)
FA	1 (1%)	0 (0%)
BDASE intra-esforço	6 (5%)	2 (2%)

ESV- extra-sístoles supraventriculares; FA- fibrilação atrial; TSV-NS- taquicardia supraventricular não sustentada; EV- extra-sístoles ventriculares; TV-NS- taquicardia ventricular não sustentada; BDASE- bloqueio divisional ântero-superior esquerdo.

sitória vs nenhum do grupo B; 26 (23%) pacientes no grupo A com extra-sístoles ventriculares esparsas vs 10 (10%) do grupo B; dois pacientes do grupo A com taquicardia ventricular não sustentada vs um caso do grupo B. No grupo A, 6 (5%) exibiram bloqueio divisional ântero-superior esquerdo intra-esforço vs dois pacientes do grupo B.

Discussão

Os principais achados do presente estudo são a relação linear demonstrada entre magnitude e duração da positividade do TE intra e pós-esforço com HSI do idoso. Em pacientes com HSI menos severa e normotensos, a magnitude e tempo de positividade do ST foram menores. A depressão do ST induzida pelo esforço indica isquemia subendocárdica, mesmo sem DAC anatomicamente significativa^{23,33-35}. Existe uma estreita relação entre magnitude das alterações do ST e PAS durante o esforço³⁴⁻³⁶, FC e tempo de ejeção ventricular esquerdo^{31,32}. Os fenômenos eletrofisiológicos e bioquímicos responsáveis pelos desníveis do ST ainda não estão muito claros³³⁻³⁸. Uma corrente de injúria diastólica e/ou sistólica deve estar envolvida neste processo. Segundo Vicent e col³⁶, as alterações do ST possivelmente resultariam de perda de potencial da membrana em repouso (corrente de injúria diastólica) durante isquemia miocárdica. Qualquer que seja o mecanismo deste processo, a depressão do ST é um sinal emitido por células miocárdicas com baixa tensão de O₂ por déficit perfusional³³⁻⁵⁷, não guardando relação com severidade anatômica da DAC^{42,45}. Existem estudos demonstrando que, em geral, quanto maior a depressão do ST mais severa a DAC⁵²⁻⁵⁶. A incidência de doença triarterial ou de tronco da coronária esquerda nesses estudos, quando a depressão de ST foi >2 ou 3mm alcançou 57%-75%^{52,55}. Os resultados de nosso estudo sugerem que, embora a quantidade de depressão de ST e tempo de recu-

peração podem ter bom valor preditivo para presença de IMS e DAC em hipertensos, não devem ser considerados como fortes preditores para a severidade da DAC obstrutiva quando comparados com estudos de angiografia coronária^{28-30,40,43}. Outros índices, como carga de trabalho alcançada, tolerância ao esforço, angina intra-esforço, dispnéia excessiva, comportamento da PA intra e pós-esforço e duplo produto são também de grande valor em avaliar a reserva coronária regional e global^{39,44-47}.

Que seja de nosso conhecimento, não há estudos comparando pacientes idosos com HSI e normotensos com referência à prevalência de IMS, utilizando o TE. Nosso estudo mostrou que 20% de pacientes idosos com HSI tinham isquemia miocárdica silenciosa versus 11,5% de controle normotensos. Estipulamos critérios mais rígidos (depressão de segmento ST >1,5mm) para aumentar a sensibilidade do exame. Assim, este estudo confirma o alto valor preditivo do TE relativo a IMS^{36,52,55,57}. A positividade do exame em estudos comparativos com angiografia coronária nem sempre mantém relação com DAC obstrutiva^{22,25,29,50}. Em pessoas hipertensas, esta não concordância da positividade do ECG de esforço, ausência de obstrução coronária à angiografia não deveria defini-lo como falso positivo, mas em grande percentagem dos casos, indício de déficit perfusional por doença arteriolar hipertensiva^{36,52,53}.

Nosso estudo, portanto, sugere que a HSI nos idosos está associada com maior prevalência de IMS, constituindo população de maior risco para maior morbidade e mortalidade por doença isquêmica coronária⁵⁰⁻⁵³. O TE é exame não invasivo, de baixo custo, baixa morbidade e altamente preditivo para estratificar o paciente idoso hipertenso em graus de baixo, médio e alto risco conforme as alterações e desempenho observados no ECG de esforço^{25,27,42,44}.

No tratamento e prevenção de eventos coronários e redução da DAC desses pacientes, recomendamos eliminar os fatores de risco, evitar atividades extenuantes provocadoras de isquemia silenciosa, medicamentos antiisquêmicos, antiarrítmicos e anti-hipertensivos^{42,48,57}. Os betabloqueadores, pelos efeitos cardioprotetores, encaixam-se bem neste perfil^{26,32,40,48}: atenolol 50-100mg/dia, propranolol 80-120mg/dia ou metoprolol 50mg/dia. Outros medicamentos, na ausência de contra-indicações e com boa tolerância são os antagonistas do cálcio e nitratos^{42,46,48}, combinação de um betabloqueador com antagonista de cálcio (nifedipina retard 10-20mg/dia ou amlodipina 5mg/dia)⁵¹. Dos medicamentos anti-hipertensivos, os diuréticos tiazídicos em baixas doses, betabloqueadores, antagonistas de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril, lisinopril) em monoterapia ou combinados são muito eficazes. Como controle de seguimento, recomenda-se combater aos fatores de risco, exercícios físicos supervisionados e TE anual⁵⁷⁻⁶⁰.

Agradecimentos

Aos profs Alexandre Siqueira Guedes Coelho e Simone Almeida e Silva, pela colaboração e assistência técnico-estatística.

Referências

1. Stern S, Tzivoni D - Early detection of silent ischemic heart disease by 24-hour electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br Heart J* 1974; 312: 481-90.
2. Arnin TH - Silent ischemia in patients with coronary heart disease: prevalence and prognostic implications. *Eur Heart J* 1987; 8(suppl G): 225-8.
3. Deanfield JE, Sewyn AP, Chierchia S et al - Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983; II: 753-8.
4. Cecchi AC, Dovellini EV, Marchi F et al - Silent myocardial ischemia during ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with effort angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 934-9.
5. Selwyn AP, Fox K, Eves M, Oakley D, Dargie HJ, Shillingford JP - Myocardial ischemia in patients with frequent angina pectoris. *Br Med J* 1988; 2: 1594-12.
6. Cohn PF - Silent myocardial ischemia. *Ann Intern Med* 1988; 109: 312-7.
7. Deanfield JE, Shea M, Ribeiro P, de Landsheere CM, Horlock P, Selwyn PA - Transient ST - segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol* 1984; 54: 2295-200.
8. Gordon DJ, Elelund LG, Karon JM et al - Predictive value of exercise test for mortality in North American men: The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *Circulation* 1986; 72: 252-61.
9. Mulcahy D, Keegan J, Cunningham D et al - Circadian variations of total ischaemic burden and its alterations with antianginal agents. *Lancet* 1988; ii: 7110-9.
10. Nademanee K, Intrachot V, Josephson MA, Rieders D, Mody Vaghaiwalla F, Singh BN - Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1-9.
11. Cohn PF, Brown EJ Jr, Cohn JK - Detection and management of coronary artery disease in the asymptomatic population. *Am Heart J* 1984; 108: 1064-7.
12. Sharma B, Francis G, Hodges M, Asinger R - Demonstration of exercise-induced ischemia without angina in patients who recover from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1981; 47: 445.
13. Deanfield JE, Selwyn AP, Chierchia S et al - Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983; 2: 753-8.
14. Kannel WB - Common electrocardiographic markers for subsequent clinical coronary events. *Circulation* 1984; 75(suppl ii): 25-7.
15. Kannel WB, Dannenberg AL, Abbot RD - Unrecognized myocardial infarction and hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 109: 581-5.
16. Cohn PF - Silent myocardial ischemia in patients with a defective angina warning system. *Am J Cardiol* 1980; 45: 697-702.
17. Hickman JR Jr, Uhl GS, Cook RL, Engel PJ, Hopkirk A - A natural history study of asymptomatic coronary disease. *Am J Cardiol* 1980; 45: 422.
18. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group - Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1985; 55: 16-24 19.
19. Hollenberg M, Budge WR, Wisneski JA, Gertz EW - Treadmill score quantifies electrocardiographic response to exercise and improves test accuracy and reproducibility. *Circulation* 1980; 61: 276-85.
20. Bobbio M, Detrano R - A lesson from the controversy about heart rate adjustment of ST segment depression. *Circulation* 1991; 84: 1410-3.
21. Hess OM, Schneider J, Nonogi H et al - Myocardial structure in patients with exercise induced ischemia. *Circulation* 1988; 77: 967-77.
22. Detrano R, Froelicher VF - Exercise testing: uses and limitations considering recent studies. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 173-204.
23. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM et al - Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982; 48: 311-20.
24. Eptstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO - Current concepts: myocardial ischemia silent or symptomatic. *N Engl J Med* 1988; 318: 1038-43.
25. Rocco MB, Barry J, Campbell S et al - Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 395-400.
26. Chaitman B - Exercise stress testing. In: Braunwald E, ed - *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders 1992; 168.
27. Goldschlager N, Selzer A, Cohn K - Treadmill stress tests as indicators of presence and service of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1976; 85: 277-86.
28. Bartel AG, Behar VS, Peter RH, Orgain ES, Kong Y - Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. *Circulation* 1974; 49: 348-56.
29. Kaplan MA, Harris CN, Aronow WS, Parker DP, Ellestad MH - Inability of the submaximal treadmill stress test to predict the location of coronary disease. *Circulation* 1973; 47: 250-6.
30. Weiner DA, McCabe CH, Ryan TJ - Identification of patients with left main and three vessel coronary disease with clinical and exercise test variables. *Am J Cardiol* 1980; 46: 21-7.
31. Goldman S, Tselos S, Cohn K - Marked depth of ST-segment depression during treadmill exercise testing: indicator of severe coronary artery disease. *Chest* 1976; 69: 729-33.
32. Sanmarco ME, Pontius S, Selvester RH - Abnormal blood pressure response and marked ischemic ST-segment depression as predictors of severe coronary artery disease. *Circulation* 1980; 61: 572-8.
33. Hamby RI, Davison ET, Hilsenrath J et al - Functional and anatomic correlates of markedly abnormal stress tests. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1375-81.
34. Detry J-M, Piette F, Brasseur LA - Hemodynamic determinants of exercise ST-segment depression in coronary patients. *Circulation* 1970; 42: 593-9.
35. Fortuin NJ, Weiss JL - Exercise stress testing. *Circulation* 1977; 56: 699-712.
36. Vincent GM, Abildskov JA, Burgess MJ - Mechanisms of ischemic ST-segment displacement: evaluation by direct current recordings. *Circulation* 1977; 56: 559-66.
37. Goldschlager N, Selzer A, Cohn K - Treadmill stress test as indicators of presence and severity of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1976; 85: 277-86.
38. Maseri A, Chierchia S, Davies G, Glazier J - Mechanisms of ischemic cardiac pain and silent myocardial ischemia. *Am J Med* 1985; 79(suppl 3A): 7-11.
39. Mulcahy D, Keegan J, Crean P et al - Silent myocardial ischemia in chronic stable angina: a study of its frequency and characteristic in 150 patients. *Br Heart J* 1988; 60: 417-23.
40. Dunn FG, Pringle SD - Left ventricular hypertrophy and myocardial ischemia in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 191-221.
41. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR - Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1970; 72: 813-22.
42. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP - Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989; 110: 101-7.
43. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M - Role of blood pressure in the development of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1972; 287: 781-7.
44. Devereux RB, Savage DD, Sachs I, Laragh JH - Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51: 171-6.
45. Tarazzi RC, Miller A, Frohlich ED, Dustan HP - Electrocardiographic changes reflecting left atrial abnormality in hypertension. *Circulation* 1966; 34: 818-22.
46. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-77.
47. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM - Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 43-51.
48. 1988 Joint National Committee. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1023-38.
49. Harris CN, Aronow WS, Parker DP, Kaplan MA - Treadmill stress test in left ventricular hypertrophy. *Chest* 1973; 63: 353-7.
50. Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ et al - Exercise radionuclide ventriculographic responses in hypertensive patients with chest pain. *N Engl J Med* 1984; 311: 1276-80.
51. Dargie HJ, Lynch PG, Krikler DM et al - Nifedipine and propranolol: a beneficial drug interaction. *Am J Med* 1981; 71: 676-82.
52. Pichard AD, Gorlin R, Smith H, Ambrose J, Meller J - Coronary flow studies in patients with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type: evidence for an impaired coronary vascular reserve. *Am J Cardiol* 1981; 47: 547-54.
53. Rembert JC, Kleinman LH, Fedor JM, Wechsler AS, Greenfield JC Jr - Myocardial blood pressure distribution in concentric left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 1978; 62: 379-86.
54. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL et al - The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1978; 57: 64-70.
55. Froelicher VF, Thomas MM, Pillow C, Lancaster MC - Epidemiologic study of asymptomatic men screened by maximal treadmill testing for latent coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1974; 34: 770-6.
56. Redwood DR, Borer JS, Epstein SE - Whither the ST segment during exercise? *Circulation* 1976; 54: 703-6.
57. Berman DS, Rozanski A, Knoebel SB - The detection of silent ischemia: cautions and precautions. *Circulation* 1987; 75: 101-13.
58. National Health Series II, nº 234. Blood pressure levels in persons 18-74 years of age in 1976-80, and trends in blood pressure from 1960 to 1980 in the United States. DHHS Publication (PHS) 1986: 86-1684.
59. Colandrea M, et al - Systolic hypertension in the elderly: an epidemiologic assessment. *Circulation* 1970; 41: 239-45.
60. Working Group of Hypertension in the Elderly. Statement on hypertension in elderly. *JAMA* 1986; 256: 70-4.