

ESCOLA
SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA
SAÚDE DE
COIMBRA

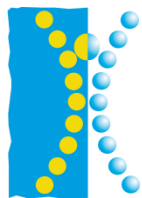
Instituto Politécnico de Coimbra
Escola Superior de Tecnologia da Saúde Coimbra

Presença de Isquemia na Cintigrafia de Perfusão Miocárdica na ausência de estenose coronária relevante

Eluisa de Sousa Fonseca

Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde

2014



ESCOLA
SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA
SAÚDE DE
COIMBRA

Instituto Politécnico de Coimbra

Escola Superior de Tecnologia da Saúde Coimbra

Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde

Dissertação

**Presença de Isquemia na Cintigrafia de Perfusão
Miocárdica na ausência de estenose coronária relevante**

Eluisa de Sousa Fonseca

Orientador: Prof. Doutor Francisco Alves

Co-orientador: Dr. Luís Oliveira

Coimbra, Março, 2014

Agradecimentos

À minha família, amigos e a todos os que me apoiaram durante este percurso cheio de curvas, atalhos e obstáculos intransponíveis que foi a elaboração desta tese de mestrado. Ao serviço de Radiologia do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE, nomeadamente a todos os meus colegas de trabalho, que com o seu apoio (e algumas trocas de turnos), me ajudaram a levar este objectivo a bom porto. Ao meu orientador, professor Francisco Alves, pela sua disponibilidade, e ao meu co-orientador Dr. Luís Oliveira, que sem me conhecer previamente, me ajudou e orientou durante todo este processo, puramente pelo desejo e estímulo científico de tentar realizar algo diferente.

E finalmente, aos meus sobrinhos, que fazem com que tudo pareça mais fácil.

“Only the impossible is worth doing.”

– Akong Rinpoche

Problemática em estudo: A frequente ocorrência da ausência de estenose coronária relevante no procedimento de Hemodinâmica/Tomografia Axial Computorizada (TAC) coronária, em pacientes nos quais fora detectada a presença de isquemia na Cintigrafia de Perfusão Miocárdica (CPM).

Objectivos: Particularizar o papel das técnicas nucleares convencionais, nomeadamente a Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), no estudo da viabilidade do tecido miocárdico. Avaliar pacientes nos quais foi identificada a presença de isquemia no exame de SPECT cardíaco mas procedimento de Hemodinâmica/TAC coronária normal ou sem estenose relevante, para pesquisa de possíveis falsos-positivos da CPM. Elaborar um estudo populacional, que permita demonstrar a relação entre a incidência de falsos positivos e factores como o género, a idade, factores de risco (hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia e tabagismo) e as alterações mais relevantes nos exames complementares de diagnóstico aos quais foram sujeitos. Definir o prognóstico para estes doentes, comparando-os com pacientes com CPM normal.

Metodologia: Contextualização bibliográfica do tema, seguida do levantamento de todas as CPM realizadas no 1º semestre de 2012, em doentes seguidos no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), e a identificação daquelas com resultados positivos para a presença de isquemia; comparação com os exames de Hemodinâmica e TAC coronária para a pesquisa de falsos-positivos. Recolha de informação relativa à idade, género, factores de risco, eventos cardíacos que tenham tido lugar até um ano após a realização da CPM, e outros exames efectuados por estes pacientes, tais como o Electrocardiograma (ECG) e o Ecocardiograma. Análise estatística descritiva e inferencial dos resultados obtidos de forma a estabelecer/descartar a existência de relações entre as variáveis em estudo. Comparação dos resultados obtidos em relação a um grupo de controlo, integrado por pacientes com CPM normal realizada no mesmo período, com a elaboração de uma proposta de prognóstico para os casos falsos-positivos.

Material: A recolha de dados foi baseada na Tabela de Recolha de Dados, enviada em Anexo. Os processos consultados eram processos de natureza electrónica, acessíveis por computador, através do programa *Scínico*, no Gabinete de Biblioteca e Documentação do CHCB. A análise estatística dos resultados obtidos foi realizada com recurso ao programa *IBM SPSS Statistics 21*. Para a caracterização da amostra recorreu-se à estatística descritiva, sendo analisadas as medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão), bem como a distribuição de frequências, quer absolutas, quer relativas. Seguiu-se a inferência estatística, com o intuito de verificar possíveis relações existentes entre as variáveis. Para isso foram utilizados testes paramétricos ou não paramétricos, adequados à amostra e hipóteses em estudo, nomeadamente o teste *t de Student*, com recurso ainda ao teste *Kolmogorov-Smirnov*

com correcção de significância de *Lilliefors* e do teste de *Levene*. Foi ainda utilizado o teste Qui-Quadrado e, na ausência dos pressupostos para sua aplicação, recorreu-se ao teste exacto de *Fisher*.

Resultados/Discussão: Foi estudada uma amostra total de 144 casos de pacientes submetidos a CPM. Desta amostra foram particularizados 2 grupos; um grupo de controlo (n=81) e um grupo de falsos positivos (n=13) e analisadas as principais diferenças entre estes 2 grupos, tendo em conta as variáveis anteriormente descritas. As principais diferenças, identificadas do ponto de vista da estatística descritiva, verificaram-se ao nível do tipo de stress (farmacológico; falsos positivos - 63.64%, grupo de controlo – 40.74%), factores de risco (hipercolesterolemia; falsos positivos - 53.85%, grupo de controlo – 29.63%), ECG (fibrose; falsos positivos - 16.67%, grupo de controlo – 0%), Ecocardiograma (alteração da contractilidade segmentar; falsos positivos - 33.33%, grupo de controlo – 14.86%) e em relação aos eventos cardíacos posteriores (falsos positivos - 7.69%; grupo de controlo - 4.94%). A estatística inferencial permitiu apenas estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre a existência de fibrose no ECG e a ocorrência de falsos positivos.

Conclusão: Este estudo permitiu concluir que, de uma forma puramente descritiva, os casos falsos positivos se verificam mais predominantemente numa faixa etária média de 73.69 anos, no género feminino, com a localização das lesões na CPM a ser mais frequente no apex e mais rara no septo interventricular. O stress descritivamente mais associado a estes casos foi o stress farmacológico, com uma fracção de ejeção igual ou superior a 50%, com dois factores de risco associados, sendo os mais prevalentes a hipertensão arterial (HTA) e a hipercolesterolemia, sendo no entanto, este último, o factor de risco mais diferenciador em relação aos restantes casos. A maioria dos casos, em termos descritivos, não apresenta alterações no ECG, mas a existirem, a que mais se verifica é a fibrose. Relativamente ao ecocardiograma, existe uma maior prevalência de casos nos quais se verificam alterações neste exame complementar de diagnóstico, sendo a hipertrofia das paredes e a alteração da contractilidade segmentar do VE as alterações mais importantes, sendo, no entanto, este último, o factor mais diferenciador/característico. A prevalência descritiva de eventos cardíacos, num período de tempo após um ano da realização da CPM, é reduzida nos casos falsos positivos, mas ainda assim, superior à verificada nos restantes casos, o que em termos comparativos pressupõe uma deterioração em termos de prognóstico para estes pacientes. A análise estatística inferencial dos resultados obtidos permitiu apenas uma correlação entre a existência de fibrose no ECG e a ocorrência de falsos positivos. A análise de uma população geral de maiores dimensões, que permitisse a identificação de um número de falsos positivos igual ou superior a 30, possibilitaria, muito provavelmente, uma maior relação entre as diferentes amostragens e, conseqüentemente, uma base estatística que permitisse a obtenção de conclusões mais sólidas, estabelecendo/descartando as relações entre as várias variáveis em estudo, sendo esta, uma importante premissa a ter em conta para estudos futuros.

Índice

Introdução	14
Fluxo sanguíneo coronário e isquemia miocárdica	14
Controlo do fluxo sanguíneo coronário	15
Determinantes do consumo de oxigénio miocárdico	15
Determinantes da resistência vascular coronária	17
Estrutura e função da microcirculação coronária	19
Princípios básicos da imagiologia nuclear cardíaca.....	20
Radioisótopos.....	20
^{99m} Tc.....	20
²⁰¹ Tl.....	24
SPECT.....	26
Avaliação da Função Ventricular.....	26
Avaliação da perfusão miocárdica	28
Realização da cintigrafia de perfusão miocárdica.....	31
Radiofármacos.....	31
Princípios Gerais.....	31
Preparação do paciente	32
A aquisição	32
Protocolos de imagem	34
Cloreto de tálio-201	34
^{99m} Tc sestamibi e ^{99m} Tc tetrofosmim.....	37
Protocolo de um dia com aquisição de dois radioisótopos	40
Notas Conclusivas.....	42
Estudo de stress	43
Escolha do teste de stress apropriado	45
Técnica para a prova de stress	46
Alternativas ao teste de esforço na passadeira –stress farmacológico para a indução de hiperemia coronária.....	47
Heterogenicidade da heperemia coronária com o stress farmacológico	48
Efeitos hemodinamicos do mecanismo de vasodilatação em stress farmacológico	50

Mecanismo de vasodilatação arterial coronária em stress farmacológico.....	50
Teste de stress como ferramenta de prognóstico	55
Detecção da presença e extensão de CAD.....	57
Influências metodológicas na sensibilidade e especificidade	57
Viés de referência.....	57
Influências Fisiológicas na Sensibilidade e Especificidade – Falsos-Positivos causados por factores patológicos	59
<i>Bloqueio do ramo esquerdo</i>	59
Alterações Hemodinâmicas – falsos-positivos	61
Bloqueio do ramo esquerdo e função ventricular esquerda	64
Bloqueio do ramo esquerdo e remodelação cardíaca	64
<i>Cardiomiopatia Hipertrófica</i>	66
Falsos-positivos	67
<i>Hipertrofia Ventricular Esquerda</i>	69
Patogénese da Hipertrofia induzida pela carga	70
Falsos-positivos	71
<i>Cardiomiopatia dilatada</i>	72
Etiologia.....	73
Falsos-positivos – Cardiomiopatia Dilatada Não Isquémica	74
<i>Disfunção endotelial</i>	75
O endotélio na homeostase cardiovascular.....	76
A função vasomotora endotelial	76
Fisiopatologia da disfunção endotelial.....	78
Falsos-Positivos	80
<i>Falsos-positivos em pacientes com angina mas angiografia coronária normal</i>	83
<i>Prolapso da Válvula Mitral</i>	85
Falsos-Positivos	86
<i>Doença Cardíaca Valvular</i>	87
Regurgitação Aórtica	87
Estenose Aórtica.....	89
Regurgitação Mitral.....	90
<i>Estenose Subaórtica Idiopática</i>	92
<i>Síndrome Bland-White-Garland</i>	92
<i>Ponte Miocárdica</i>	92

<i>Intervenção coronária percutânea recente</i>	93
<i>Músculos Papilares</i>	93
<i>Cardiomiopatia de Takotsubo ou Síndrome de balonismo apical ventricular esquerdo transitório</i>	93
<i>Miocardite</i>	95
Falsos-Positivos	96
<i>Doença Miocárdica Infiltrativa</i>	97
Sarcoidose Miocárdica	99
Limitações da técnica: Falsos-Positivos causados por factores não patológicos	100
<i>Variante Normal</i>	101
Atenuação diafragmática	101
Sombra mamária ou implante mamário	103
<i>Pacemakers</i>	105
<i>Deslizamento Diafragmático</i>	105
<i>Movimento do paciente</i>	106
<i>Artefactos de Aquisição</i>	109
Processo de sincronização com o ECG	109
Actividade abdominal e visceral.....	110
Incorrecto alinhamento do eixo.....	114
Normalização e escala.....	116
Tabela de tradução.....	117
<i>Posição Cardíaca</i>	118
Componente Prática	119
Metodologia e Pressupostos Clínicos.....	119
Material utilizado	120
Resultados	121
Grupo de controlo vs. Falsos-Positivos	128
População geral, grupo de controlo e falsos positivos – uma abordagem comparativa em termos descritivos.....	136
Discussão dos Resultados.....	138
Conclusão	140
Bibliografia	142
Anexo - Tabela de Recolha de Dados	146

Índice de Figuras

FIGURA 1 – AFLUÊNCIA ARTERIAL CORONÁRIA FÁSICA E ESCOAMENTO VENOSO, EM REPOUSO E EM VASODILATAÇÃO POR ADMINISTRAÇÃO DE ADENOSINA.	15
FIGURA 2 – RELAÇÃO AUTO-REGULATÓRIA SOB CONDIÇÕES BASAIS E APÓS STRESS METABÓLICO (TAQUICARDIA).....	16
FIGURA 3 – ESQUEMATIZAÇÃO DOS COMPONENTES DA RESISTÊNCIA VASCULAR CORONÁRIA, COM E SEM UMA ESTENOSE CORONÁRIA..	17
FIGURA 4 – EFEITOS DA PRESSÃO TECIDULAR EXTRA VASCULAR NA PERFUSÃO TRANSMURAL.....	18
FIGURA 5 – PERFIL DE PRESSÃO MICROCIRCULATÓRIA E ALTERAÇÕES DA RESISTÊNCIA LOCAL A ESTÍMULOS FISIOLÓGICOS EM VASOS SUBEPICÁRDICOS..	19
FIGURA 6 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO GERADOR ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	21
FIGURA 7 – ESQUEMA DA FORMAÇÃO E DECAIMENTO DO $^{99\text{m}}\text{Tc}$	22
FIGURA 8 – GRÁFICO DE DISPERSÃO DEMONSTRANDO A CORRELAÇÃO DAS ACTIVIDADES QUANTITATIVAS REGIONAIS DE RADIOFÁRMACOS ENTRE A IMAGIOLOGIA DE REDISTRIBUIÇÃO DE ^{201}Tl EM REPOUSO E $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TETROFOSMIM EM REPOUSO.	24
FIGURA 9 – A: ESTUDO COM $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SESTAMIBI EM STRESS DE EXERCÍCIO NUMA MULHER CAUCASIANA DE 71 ANOS COM ANGINA ATÍPICA.....	29
FIGURA 10 – PRINCÍPIOS DE UMA AQUISIÇÃO SINCRONIZADA COM O ECG	31
FIGURA 11 – DIFERENÇA ENTRE UM SPECT CONVENCIONAL E UM SPECT SINCRONIZADO COM O ECG	32
FIGURA 12 – CINTIGRAFIA EM REPOUSO COM ^{201}Tl , NUM PACIENTE COM UM GRANDE ENFARTE APICAL E INFERIOR.	35
FIGURA 13 –IMAGENS OBTIDAS COM $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SESTAMIBI - O PROTOCOLO DE UM E DOIS DIAS	39
FIGURA 14 – IMAGIOLOGIA COM DOIS RADIOISÓTOPOS.	40
FIGURA 15 – IMAGENS OBTIDAS COM O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SESTAMIBI E COM O ^{201}Tl , NUM PROTOCOLO COM A ADMINISTRAÇÃO DE DOIS RADIOISÓTOPOS.	41
FIGURA 16 – A DIFERENÇA DE TAMANHO DAS CAVIDADES NORMAIS AO SEREM OBTIDAS COM $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SESTAMIBI E COM ^{201}Tl , NUM PROTOCOLO COM A UTILIZAÇÃO DE DOIS RADIOISÓTOPOS.....	41
FIGURA 17 – EFEITO DA RESISTÊNCIA CORONÁRIA NA RESERVA DE FLUXO CORONÁRIO	49
FIGURA 18 – ESQUEMATIZAÇÃO DO MECANISMO DE ACÇÃO DO DIPIRIDAMOL E DA ADENOSINA.....	50
FIGURA 19 – A: PROTOCOLO TÍPICO DE EXERCÍCIO.....	54
FIGURA 20 – ESQUEMA DIAGNÓSTICO QUE ILUSTRA A INCORPORAÇÃO DA CPM NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO APÓS ENFARTE DO MIOCÁRDIO.....	56
FIGURA 21 – O EFEITO DO VIÉS DE REFERÊNCIA NO CÁLCULO DA ESPECIFICIDADE	58
FIGURA 22 – SISTEMA DE CONDUÇÃO NUM CORAÇÃO NORMAL E NA PRESENÇA DE UM BLOQUEIO DO RAMO ESQUERDO. ...	59
FIGURA 23 – TEMPORIZAÇÃO DOS EVENTOS VENTRICULARES DIREITOS E ESQUERDOS EM INDIVÍDUOS NORMAIS E EM PACIENTES COM BLOQUEIO DO RAMO ESQUERDO.	60
FIGURA 24 – CPM OBTIDA APÓS A INJEÇÃO DE $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SESTAMIBI DURANTE UM EPISÓDIO DE DOR, COM RESPECTIVO ECG E ANGIOGRAMA.	61
FIGURA 25 – PACIENTE DO SEXO MASCULINO, 50 ANOS DE IDADE, QUE REALIZOU UMA CPM COM $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TETROFOSMIM APÓS STRESS DE EXERCÍCIO.	62
FIGURA 26 – ESTIMULAÇÃO VENTRICULAR EM ANIMAIS.	65
FIGURA 27 – CPM NUM PACIENTE COM CH.	67
FIGURA 28 – CPM EM CONTEXTO DE CH, EM PACIENTES JOVENS ASSINTOMÁTICOS COM ARTÉRIAS CORONÁRIAS NORMAIS. POSSIVELMENTE RELACIONADA COM UMA ISQUEMIA SUBENDOCÁRDICA.	68
FIGURA 29 – TAXA DE SINTETIZAÇÃO DE MIOSINA DO VENTRÍCULO ESQUERDO (LV Ks) EM CÃES NORMAIS (CONTROL), CÃES SUJEITOS A UMA SOBRECARGA DE PRESSÃO (POL), E CÃES SUJEITOS A UMA SOBRECARGA DE VOLUME (VOL).	70
FIGURA 30 – HVE E A FIBROSE	71
FIGURA 31 – EFEITOS DA HVE NO FLUXO CORONÁRIO MÁXIMO.	72

FIGURA 32 – CPM EM REPOUSO E EM STRESS DE UM PACIENTE COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA..	74
FIGURA 33 - DIAGRAMA DESCRITIVO DAS ACÇÕES DE VÁRIOS CONSTITUINTES DO ENDOTÉLIO FUNCIONALMENTE INTACTO....	77
FIGURA 34 - DIAGRAMA DESCRITIVO DAS ACÇÕES DE VÁRIOS CONSTITUINTES DO ENDOTÉLIO DISFUNCIONAL.	79
FIGURA 35 – VASODILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO NAS ARTÉRIAS DE RESISTÊNCIA CORONÁRIA É ABOLIDA PELA HIPERCOLESTEROLEMIA ALIMENTAR EM SUÍNOS.	80
FIGURA 36 – COMPROMETIMENTO DO CONTROLO MICROCIRCULATÓRIO COM UMA ANORMAL DILATAÇÃO DAS ARTÉRIAS DE RESISTÊNCIA DEPENDENTES DO ENDOTÉLIO MEDIADO PELO ÓXIDO NÍTRICO.....	81
FIGURA 37 – ACHADOS DE UMA CPM, ANGIOGRAFIA CORONÁRIA, SONOGRAFIA INTRAVASCULAR E MEDIÇÃO DA VELOCIDADE DO FLUXO POR DOPPLER, NUMA PACIENTE DO SEXO FEMININO DE 56 ANOS DE IDADE, COM ANGINA AQUANDO O EXERCÍCIO	84
FIGURA 38 – VISÃO ANATÓMICA DAS VÁLVULAS CARDÍACAS NA DIÁSTOLE E NA SÍSTOLE, COM AS AURÍCULAS DIREITA E ESQUERDA RECORTADAS E OS GRANDES VASOS SECCIONADOS.....	85
FIGURA 39 – APARATO DA VÁLVULA MITRAL.	86
FIGURA 40 – REPRESENTAÇÕES ESQUEMÁTICAS CONTRASTANDO AS MANIFESTAÇÕES HEMODINÂMICAS, ECOCARDIOGRÁFICAS E FONOCARDIOGRÁFICAS DA REGURGITAÇÃO AÓRTICA AGUDA SEVERA E CRÓNICA SEVERA.	87
FIGURA 41 – VEGETAÇÕES DA VÁLVULA AÓRTICA	88
FIGURA 42 – TRIADE FISIOPATOLÓGICA DA REGURGITAÇÃO DA VÁLVULA MITRAL	91
FIGURA 43 – VENTRICULOGRAFIA REVELANDO O ASPECTO CARACTERÍSTICO DA CARDIOMIOPATIA DE <i>TAKOTSUBO</i> E ÂNFORA UTILIZADA PARA CAPTURAR POLVOS QUE CARACTERIZA O FORMATO DO VENTRÍCULO ESQUERDO NO FINAL DA SÍSTOLE E DÁ NOME À PATOLOGIA.....	93
FIGURA 44 – ESTUDO VENTRICULOGRAFICO DA FUNÇÃO CARDÍACA E AVALIAÇÃO, POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA, DA VIABILIDADE MIOCÁRDICA NO MOMENTO DA ADMISSÃO DE UM PACIENTE COM CARDIOMIOPATIA ASSOCIADA AO STRESS.....	94
FIGURA 45 – BIÓPSIA MIOCÁRDICA DE ALTA RESOLUÇÃO (COM MANCHA DE HEMATOXILINA E EOSINA)..	95
FIGURA 46 – CAUSAS E CORRECÇÕES POTENCIAIS PARA OS ARTEFACTOS E ERROS DA CPM..	100
FIGURA 47 – CPM COM DEFEITO FIXO DA PAREDE ANTERIOR E IMAGEM DOS DADOS EM BRUTO (<i>RAW DATA</i>).....	101
FIGURA 48 – CPM COM ANORMALIDADE DE PERFUSÃO FIXA DA PAREDE INFERIOR, NUM PACIENTE DO SEXO MASCULINO, RESULTANTE DE UMA ATENUAÇÃO DIAFRAGMÁTICA.	102
FIGURA 49 – CPM COM DEFEITO DE PERFUSÃO REVERSÍVEL NA PAREDE ANTERIOR.....	105
FIGURA 50 – IMAGENS DE <i>RAW DATA</i> DA CPM COM DESLOCAMENTO DO VENTRÍCULO ESQUERDO ENTRE AS IMAGENS, SENDO INDICATIVO DO MOVIMENTO DO PACIENTE.....	107
FIGURA 51 – IMAGEM DE <i>RAW DATA</i> COM ARTEFACTOS DE CINTILAÇÃO.	110
FIGURA 52 – IMAGEM DE <i>RAW DATA</i> NUMA PROJECCÃO ANTERIOR DE UM ESTUDO COM ^{99m} Tc-SESTAMIBI COM PRESENÇA DE ACTIVIDADE EM VÁRIOS ÓRGÃOS SUBDIAFRAGMÁTICOS.	110
FIGURA 53 – FACTOR DE PONDERAÇÃO DO FILTRO RAMP A NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA E NO DOMÍNIO ESPACIAL..	111
FIGURA 54 – IMAGENS DE PERFUSÃO COM APARENTE DEFEITO DE PERFUSÃO NA PAREDE INFERIOR E IMAGENS DE <i>RAW DATA</i> NUMA PROJECCÃO ANTERIOR, COM REDUÇÃO ARTEFACTUAL DAS CONTAGENS NO MIOCÁRDIO ADJACENTE	112
FIGURA 55 –PROEMINENTE ACTIVIDADE HEPÁTICA ADJACENTE AO DEFEITO DA PAREDE INFERIOR, NAS IMAGENS EM REPOUSO. REPETIÇÃO COM UM PERÍODO DE ESPERA MAIOR ENTRE A INJECCÃO E A REALIZAÇÃO DO EXAME IMAGIOLÓGICO.....	113
FIGURA 56 – IMAGENS DE PROCESSAMENTO COM UM INCORRECTO ALINHAMENTO DO EIXO	115
FIGURA 57 - LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES REGISTADAS EM CPM, NO GRUPO DE FALSOS POSITIVOS (N=13).....	129
FIGURA 58 - EVENTOS CARDÍACOS POSTERIORES, OCORRIDOS ATÉ UM ANO APÓS A REALIZAÇÃO DA CPM, NO GRUPO DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS.....	136

Índice de Tabelas

TABELA 1 - PRINCIPAIS RADIOISÓTOPOS UTILIZADOS EM MEDICINA NUCLEAR CONVENCIONAL	21
TABELA 2 – EXEMPLOS DE RADIOISÓTOPOS UTILIZADOS EM DIAGNÓSTICO MARCADOS COM ^{99m} Tc.	23
TABELA 3 – VANTAGENS DO USO DE ²⁰¹ Tl E ^{99m} Tc-SESTAMIBI.....	30
TABELA 4 – IMAGIOLOGIA MIOCÁRDICA COM ²⁰¹ Tl: RESUMO DO PROTOCOLO.	36
TABELA 5 – IMAGENS COM ^{99m} Tc-SESTAMIBI E ^{99m} Tc-TETROFOSMIM: RESUMO DO PROTOCOLO.	37
TABELA 6 – DOSES DE AGENTES MARCADOS COM ^{99m} Tc PARA A REALIZAÇÃO DE UMA CPM.....	38
TABELA 7 – INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES DO TESTE DE ESFORÇO	43
TABELA 8 – BASES FÍSICAS E MEDIDAS FINAIS NO TESTE DE EXERCÍCIO.....	43
TABELA 9 – INDICAÇÕES PARA INTERROMPER UM TESTE DE ESFORÇO.....	44
TABELA 10 – RAZÕES PARA NÃO ATINGIR O EXERCÍCIO ADEQUADO.....	45
TABELA 11 – DROGAS DE ACÇÃO CARDÍACA QUE INTERFEREM NO TESTE DE ESFORÇO E TEMPO RECOMENDADO PARA A SUSPENSÃO	46
TABELA 12 – ALTERNATIVAS PARA O TESTE DE ESFORÇO EM PASSADEIRA NO PROCEDIMENTO DE STRESS CARDÍACO.	47
TABELA 13 – CINTIGRAFIA DE PERFUSÃO COM DIPIRIDAMOL: RESUMO DO PROTOCOLO.	53
TABELA 14 – CLASSIFICAÇÃO DAS CARDIOMIOPATIAS	66
TABELA 15 – CAUSAS SECUNDÁRIAS DE CARDIOMIOPATIA DILATADA	73
TABELA 16 – PATOLOGIAS QUE SE CARACTERIZAM PELA PRESENÇA DE UMA MASSA VENTRICULAR ESQUERDA AUMENTADA E ESPESAS PAREDES VENTRICULARES.	97
TABELA 17 - PATOLOGIAS NAS QUAIS SE VERIFICA A PRESENÇA DE UM VENTRÍCULO ESQUERDO DILATADO E UM PADRÃO DE ENFARTE..	98
TABELA 18 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS DEFEITOS DE PERFUSÃO EM CPM (N=144)	121
TABELA 19. DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, TOMANDO EM CONSIDERAÇÃO A IDADE, EM ANOS (N=144)	122
TABELA 20 - CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE INDIVÍDUOS SUBMETIDOS A CPM, DE ACORDO COM O GÉNERO (N=144)	122
TABELA 21 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM AS LESÕES REGISTRADAS EM CPM (N=62).....	123
TABELA 22 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM O TIPO DE STRESS A QUE FORAM SUBMETIDOS DURANTE O CPM (N=142).....	123
TABELA 23 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM A FRACÇÃO DE EJECCÃO NO CPM (N=140)	124
TABELA 24 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS FACTORES DE RISCO (N=144)	124
TABELA 25 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM O N.º DE FACTORES DE RISCO ASSOCIADOS (N=144).....	125
TABELA 26 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS RESULTADOS DO ECG (N=133)	125
TABELA 27 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS RESULTADOS DO ECOCARDIOGRAMA (N=134).....	126
TABELA 28 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS RESULTADOS DA TAC (N=19)	127
TABELA 29 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS RESULTADOS DO CATETERISMO (N=38).....	127
TABELA 30 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS EVENTOS CARDÍACOS POSTERIORES, ATÉ UM ANO (N=144)	128
TABELA 31 - DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS COM CPM COM DEFEITOS REVERSÍVEIS E/OU MISTOS, DE ACORDO COM OS RESULTADOS DA TAC E CATETERISMO (N=36)	129
TABELA 32 - RESULTADOS DO TESTE DE FISHER, RELATIVOS AOS GRUPOS DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS, EM FUNÇÃO DO TIPO DE STRESS.....	130
TABELA 33 - RESULTADOS DO TESTE DE FISHER, RELATIVOS AOS GRUPOS DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS, EM FUNÇÃO DA FRACÇÃO DE EJECCÃO	130
TABELA 34 - RESULTADOS DO TESTE T DE STUDENT PARA AMOSTRAS INDEPENDENTES, RELATIVOS À IDADE NOS GRUPOS DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS	131
TABELA 35 - RESULTADOS DO TESTE QUI-QUADRADO, RELATIVOS AOS GRUPOS DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS, EM FUNÇÃO DO GÉNERO	131

TABELA 36 - RESULTADOS DO TESTE DE <i>FISHER</i> , RELATIVOS AOS GRUPOS DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS, EM FUNÇÃO DOS FACTORES DE RISCO	131
TABELA 37 - RESULTADOS DO TESTE DE <i>FISHER</i> , RELATIVOS AOS GRUPOS DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS, EM FUNÇÃO DE CADA FACTOR DE RISCO DE FORMA INDIVIDUALIZADA	132
TABELA 38 - NÚMERO DE FACTORES DE RISCO ASSOCIADOS, PRESENTES NOS INDIVÍDUOS DOS GRUPOS DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS	133
TABELA 39 - RESULTADOS DO TESTE DE <i>FISHER</i> , RELATIVOS AOS GRUPOS DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS, EM FUNÇÃO DO ECG	134
TABELA 40 - RESULTADOS DO TESTE DE <i>FISHER</i> , RELATIVOS AOS GRUPOS DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS, EM FUNÇÃO DO ECOCARDIOGRAMA	135
TABELA 41 - RESULTADOS DO TESTE DE <i>FISHER</i> , RELATIVOS AOS GRUPOS DE CONTROLO E FALSOS POSITIVOS, EM FUNÇÃO DOS EVENTOS CARDÍACOS POSTERIORES.....	135

Siglas

AV - Nódulo aurículo-ventricular

AVC – Acidente vascular cerebral

BCRE – Bloqueio completo do ramo esquerdo

BRA - Bloqueadores do receptor da angiotensina II

CAD - doença arterial coronária

CD - Artéria coronária direita

CH - Cardiomiopatia Hipertrófica

CHCB - Centro Hospitalar Cova da Beira

CMD - Cardiomiopatia dilatada não isquémica

CPM - Cintigrafia de Perfusão Miocárdica

Cx - Artéria coronária circunflexa

DM - *diabetes mellitus*

ECA - Enzima de conversão da angiotensina

ECG – Electrocardiograma

ERNA - Angiografia radionuclídica em equilíbrio

FA – Fibrilhação auricular

FDG - Fluorodesoxiglicose

FE – Fracção de ejeção

FPRNA - Angiografia radionuclídica de primeira passagem

GMPC - Guanosina monofosfato cíclico

GSPECT - SPECT de perfusão miocárdica associado à monitorização electrocardiográfica

HLA – Eixo longo horizontal

HTA - hipertensão arterial

HVE - Hipertrofia ventricular esquerda

LAD - Artéria coronária esquerda anterior descendente

LDL - Lipoproteínas oxidadas de baixa densidade

LEsq - Projecção lateral esquerda

LNMMMA - NG-monometil-L-arginina

Na ^{99m}TcO₄ - Pertecnetato de sódio

OAE - Oblíqua anterior esquerda

PAI-1 - Inibidor do factor de activação do plasminogénio

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

RM – Ressonância Magnética

SA - Nódulo sino-auricular

SPECT - Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único

TAC - Tomografia Axial Computorizada

^{99m}Tc - Tecnécio 99m

^{99m}TcO₄⁻ – Pertecnetato

²⁰¹Tl - Tálho 201

TRC - Terapia de ressincronização cardíaca

VE – Ventrículo esquerdo

VLA – Eixo longo vertical

Introdução

O envelhecimento da população mundial e da população portuguesa em particular é hoje um dado adquirido, facilmente verificável pelos resultados de estudos recentes, reflectindo o aumento da longevidade da população. O incremento da esperança de vida encontra-se, habitualmente, associado à acessibilidade e à qualidade do serviço de saúde, bem como a profundas implicações sociais, culturais, económicas e individuais que favorecem o desenvolvimento do ciclo de vida.

Estamos perante um conjunto de pontos de vista sobre a saúde que, embora atinjam o aumento da esperança média de vida, estão sujeitos a um conjunto de factores genéticos, biológicos, comportamentais e ambientais que podem colocar o corpo humano susceptível a acidentes e a doenças, entre as quais as cardiovasculares (Tavares, Madeira, Henriques, Almeida, & Nuno, 2013).

Com o aumento dos eventos cardíacos registrados no nosso país, e com desenvolvimento económico, surge também um maior acesso a técnicas avançadas de diagnóstico como o SPECT, capaz de, entre outras funcionalidades, estudar a função e fisiologia do músculo cardíaco, detectando a presença/ausência de isquemia miocárdica, através da realização de uma CPM. Sendo que, na maioria das vezes, a presença de isquemia miocárdica está associada a eventos cardíacos graves, estes pacientes são encaminhados para os serviços de Saúde competentes, no sentido de estudar e tratar/eliminar a causa da isquemia. No entanto, tem-se verificado de uma forma cada vez mais frequente, a ausência de estenose coronária relevante no procedimento de Hemodinâmica/TAC coronária, em pacientes nos quais fora detectada a presença de isquemia na CPM. Como tal, estamos perante uma situação visivelmente perturbadora e nefasta ao nível da saúde dos pacientes, sujeitos a um estudo ou uma intervenção desnecessária, mas que ainda assim pode acarretar riscos de saúde e complicações (como avultados gastos ao nível económico em pessoal especializado e no material necessário a ser utilizado). Torna-se, então, pertinente o apuramento das causas para este tipo de acontecimento, no sentido de alertar as entidades responsáveis e as equipas médicas para este fenómeno e, desta forma, tentar compreendê-lo e minorá-lo.

De seguida serão apresentados alguns conceitos teóricos necessários à contextualização desta problemática, assim como a descrição dos factores patológicos e não patológicos que podem estar na origem deste problema.

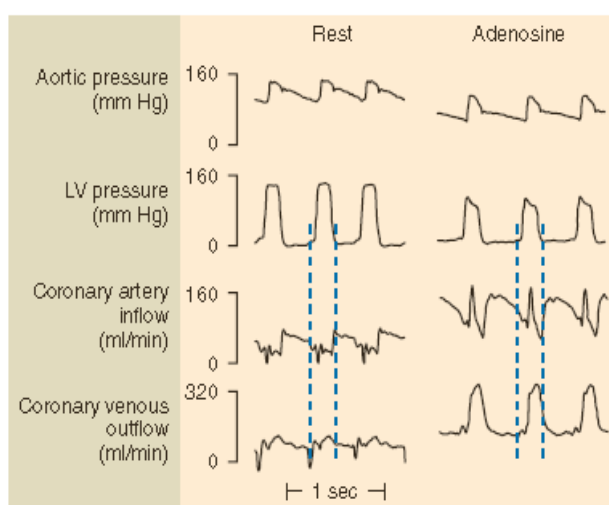
Fluxo sanguíneo coronário e isquemia miocárdica

A circulação sanguínea coronária é única, já que é responsável pela geração da pressão arterial necessária à perfusão da circulação sistémica tendo, no entanto, ao mesmo tempo, a sua própria perfusão dificultada durante a porção sistólica do ciclo cardíaco. Como a contracção miocárdica está directamente ligada ao fluxo coronário e à oferta de oxigénio, o

balanço entre o fornecimento e a procura deste gás é um factor determinante do normal batimento cardíaco. Quando esta relação é alterada por patologias que afectam o fluxo sanguíneo coronário, o desequilíbrio que daí resulta pode precipitar imediatamente um ciclo vicioso, enquanto a disfunção contráctil induzida pela isquemia provoca hipotensão e mais isquemia miocárdica. Como tal, o conhecimento da regulação do fluxo sanguíneo miocárdico, das determinantes do consumo de oxigénio miocárdico, e da relação entre isquemia e contracção, é essencial para a compreensão da base fisiopatológica e para a gestão de diversos distúrbios cardíacos.

Controlo do fluxo sanguíneo coronário

Existem variações sistólicas e diastólicas do fluxo coronário bastante pronunciadas ao longo do ciclo cardíaco, com o fluxo arterial coronário fora de fase em relação à drenagem venosa (Figura 1). A contracção sistólica aumenta a pressão tecidual, redistribui a perfusão das camadas subendocárdicas para as camadas subepicárdicas do coração e impede o fluxo arterial coronário, que atinge o seu ponto mais baixo. Ao mesmo



tempo, a compressão sistólica reduz o diâmetro dos vasos da microcirculação intramiocárdica (arteríolas, capilares e vénulas) e aumenta a drenagem coronária, que atinge o seu ponto máximo durante a sístole. Durante a diástole, a entrada sanguínea no sistema arterial coronário aumenta com um gradiente transmural que favorece a perfusão dos vasos subendocárdicos, fazendo diminuir a drenagem venosa.

Figura 1 – Afluência arterial coronária física e escoamento venoso, em repouso e em vasodilatação por administração de adenosina. A afluência arterial ocorre primariamente durante a diástole. Durante a sístole (linhas verticais a tracejado), a afluência arterial diminui enquanto que o escoamento venoso atinge o seu pico, reflectindo a compressão do sistema microrcirculatório. Após a administração de adenosina, as variações físicas do escoamento venoso são mais pronunciadas (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Determinantes do consumo de oxigénio miocárdico

Os factores mais determinantes do consumo de oxigénio miocárdico são a frequência cardíaca, a pressão sistólica (ou stress da parede miocárdica) e a contracção do ventrículo esquerdo. O aumento para o dobro de qualquer um destes factores individuais requer um aumento aproximado do fluxo coronário de cerca de 50%. Experimentalmente, o aumento da área volumétrica da pressão sistólica é proporcional ao trabalho miocárdico e linearmente relacionada com o consumo de oxigénio miocárdico. Os requisitos basais de oxigénio

miocárdico, necessários à manutenção das funções membranais, são baixos (aproximadamente 15% do consumo de oxigénio em repouso), e o custo da activação eléctrica é trivial quando a contracção mecânica cessa, durante a paragem diastólica (como no caso da cardioplegia) e diminui durante a isquemia.

Auto-regulação Coronária

O fluxo sanguíneo coronário regional permanece constante enquanto a pressão arterial coronária é reduzida para valores inferiores à pressão aórtica, quando as determinantes do consumo de oxigénio miocárdico se mantêm inalteradas. Este fenómeno é

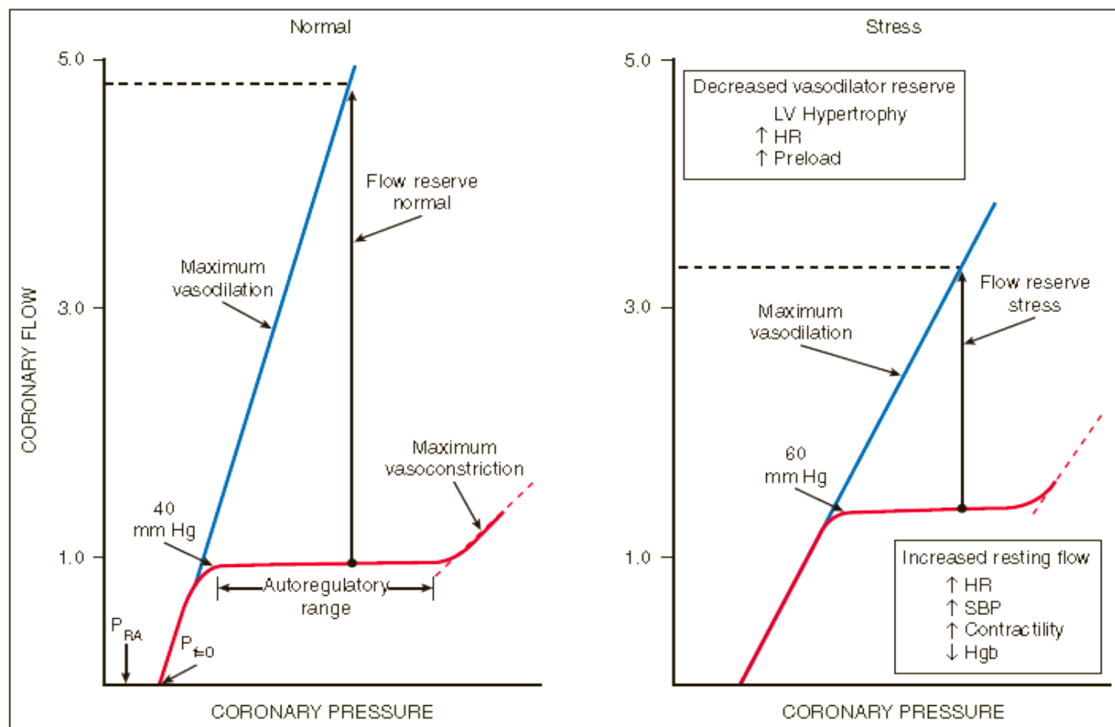


Figura 2 – Relação auto-regulatória sob condições basais e após stress metabólico (taquicardia). Em condições normais o coração mantém a circulação coronária constante (painel esquerdo), enquanto a pressão coronária regional varia segundo uma vasta gama, quando as determinantes globais do consumo de oxigénio permanecem constantes (linhas vermelhas). Abaixo do limite mínimo de pressão de auto-regulação (aproximadamente 40 mmHg), os vasos subendocárdicos são dilatados ao máximo, desenvolvendo-se uma isquemia miocárdica. Durante a vasodilatação (linhas azuis), o fluxo aumenta quatro a cinco vezes acima dos valores de repouso, a uma pressão arterial normal. O fluxo coronário cessa a uma pressão superior à pressão auricular direita (P_{RA}), chamada pressão de fluxo zero ($P_{f=0}$) que é a pressão efectiva para o fluxo na ausência de coronárias colaterais. Após o stress (painel direito), a taquicardia aumenta as determinantes compressivas da resistência coronária através da redução do tempo disponível para a perfusão diastólica, reduzindo, assim, também o fluxo. Além disso, o aumento da demanda de oxigénio miocárdico ou a redução dos conteúdos de oxigénio arteriais, aumentam o fluxo em repouso. Estas alterações reduzem a reserva de fluxo coronário, a razão entre o fluxo coronário após dilatação e em repouso, e provocam o aparecimento de isquemia sob elevadas pressões coronárias (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

chamado de *auto-regulação* (Figura 2). Quando a pressão cai para o limite inferior da auto-regulação, as artérias de resistência coronárias são dilatadas ao máximo, através de estímulos intrínsecos, e o fluxo torna-se dependente da pressão existente, resultando no aparecimento de isquemia subendocárdica. O fluxo coronário em repouso, em condições hemodinâmicas normais, varia entre 0,7 e 1,0 mL/min/g e pode aumentar entre quatro a cinco vezes durante a

vasodilatação. A capacidade de aumentar o fluxo acima dos valores de repouso, em resposta a uma vasodilatação farmacológica, é chamada *reserva coronária*. O fluxo num coração maximamente vasodilatado é dependente da pressão arterial coronária. A perfusão máxima e a reserva coronária são reduzidas quando o tempo diastólico disponível para a perfusão subendocárdica é diminuído (taquicardia) ou os factores compressivos da perfusão diastólica estão aumentados. A reserva coronária é também reduzida por tudo o que provoque o aumento do fluxo em repouso, incluindo o aumento nas determinantes hemodinâmicas do consumo de oxigénio e reduções do fornecimento de oxigénio (anemia, hipóxia). Como tal, podem haver situações precipitantes do aparecimento de isquemia subendocárdica na presença de artérias coronárias normais. Apesar de estudos iniciais terem sugerido que o limite mínimo da pressão para a auto-regulação é de cerca de 70 mmHg, estudos em animais demonstraram que o fluxo coronário pode ser auto-regulado para pressões coronárias médias tão baixas como 40 mmHg (pressões diastólicas de 30 mmHg). Estes níveis de pressão coronários são semelhantes aos verificados em humanos sem sintomas de isquemia, em zonas distais a oclusões coronárias crónicas. O limite mínimo de pressão para a auto-regulação aumenta durante um processo taquicárdico, devido ao aumento dos requisitos de fluxo, assim como a uma redução do tempo disponível para a perfusão.

Determinantes da resistência vascular coronária

A resistência ao fluxo sanguíneo coronário pode ser dividida em três componentes principais, resumidos na Figura 3. Em circunstâncias normais, não existe uma descida de pressão significativa nas artérias epicárdicas, demonstrando-se assim uma resistência de condução negligenciável (R_1). Com o aparecimento de um estreitamento arterial epicárdico hemodinamicamente significativo (redução do diâmetro em mais de 50%) a fixa resistência de condução arterial torna-se num componente cada vez

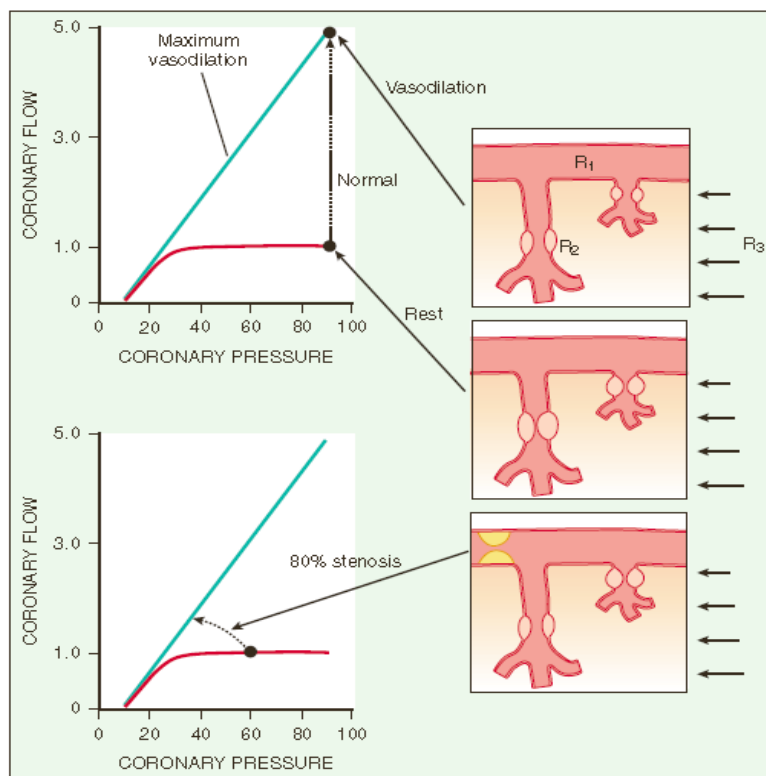


Figura 3 – Esquemática dos componentes da resistência vascular coronária, com e sem uma estenose coronária. R_1 é a resistência arterial de condução epicárdica, que normalmente é insignificante; R_2 é a resistência secundária a ajustes metabólicos e auto-regulatórios no fluxo e dá-se nas arteríolas e nas artérias de resistência; R_3 é a resistência compressiva, variável ao longo do tempo, que é mais elevada nas camadas subendocárdicas do que nas subepicárdicas. Em condições normais, $R_2 > R_3 \gg R_1$. O desenvolvimento de uma estenose proximal ou de uma vasodilatação farmacológica reduz a resistência arteriolar (R_2). Na presença de uma estenose epicárdica severa $R_1 > R_3 > R_2$ (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

mais importante para a resistência coronária total e, quando estas se encontram severamente restringidas (mais de 90%), podem reduzir o fluxo em repouso.

O segundo componente da resistência coronária (R_2) é dinâmico e deriva primariamente das artérias de resistência do sistema microcirculatório e arteríolas. Encontra-se distribuído por todo o miocárdio, ao longo de uma vasta gama de tamanhos de vasos de resistência do sistema microcirculatório (20 a 200 μm de diâmetro) e modifica-se em resposta a forças físicas (pressão intraluminal e tensão parietal), e às necessidades metabólicas tecidulares. As vénulas coronárias e os capilares contribuem com pouca resistência e esta mantém-se mais ou menos constante aquando as alterações do tónus vasomotor. Mesmo quando o coração se encontra maximamente vasodilatado, a contribuição da resistência capilar não vai além de 20% do total da resistência microvascular. Como tal, o aumento de duas vezes na densidade capilar iria apenas aumentar a perfusão miocárdica máxima em aproximadamente apenas 10%. A resistência vascular coronária mínima da microcirculação é determinada, primariamente, pelo tamanho e densidade dos vasos de resistência arteriais e resulta numa reserva de fluxo coronário substancial num coração normal.

O terceiro componente ou resistência compressiva (R_3) varia com o tempo ao longo do ciclo cardíaco e está relacionado com a contracção cardíaca e com o desenvolvimento da pressão sistólica dentro do ventrículo esquerdo. No contexto de insuficiência cardíaca, os efeitos compressivos de uma elevada pressão ventricular diastólica também impedem a perfusão por via de uma compressão passiva dos vasos microcirculatórios, através de uma elevada pressão tecidual extravascular durante a diástole.

Resistência compressiva extravascular (R_3)

Durante a sístole, a contracção cardíaca leva ao aumento da pressão tecidual extravascular para valores iguais à pressão ventricular esquerda no subendocárdio. Tal declina para valores próximos da pressão pleural no subepicárdio. A pressão aumentada efectiva durante a sístole produz uma redução, variável no tempo, da pressão de condução do fluxo coronário que dificulta a perfusão no subendocárdio.

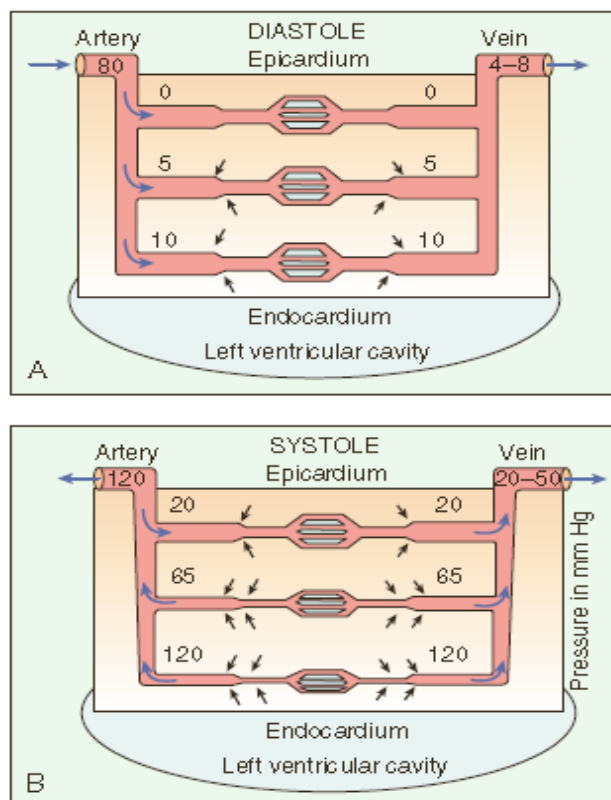


Figura 4 – Efeitos da pressão tecidual extra vascular na perfusão transmural. **A:** Efeitos compressivos durante a diástole estão relacionados com as pressões tecidulares que diminuem do subendocárdio para o subepicárdio. A pressões ventriculares esquerdas diastólicas maiores que 20 mmHg, a pré-carga determina a pressão efectiva para a perfusão coronária diastólica. **B:** Durante a sístole, a contracção cardíaca aumenta a pressão tecidual intramiocárdica à volta das arteríolas e vénulas complacentes. Isto produz um refluxo arterial oculto que reduz a afluência arterial epicárdica sistólica, como é demonstrado na Figura 1. A compressão das vénulas acelera o escoamento venoso (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Apesar deste paradigma poder explicar as variações do fluxo coronário sistólico, não consegue ter em consideração o aumento da drenagem venosa coronária sistólica. No sentido de explicar tanto o comprometimento do fluxo como a aceleração da drenagem venosa, alguns investigadores propuseram o conceito de bomba intramiocárdica. Neste modelo os vasos da microcirculação são comprimidos durante a sístole e produzem uma descarga sanguínea capacitiva que acelera o fluxo a partir da microcirculação para o sistema venoso coronário (Figura 4). Ao mesmo tempo, a descarga capacitiva a montante dificulta o fluxo arterial coronário sistólico. Apesar de esta teoria explicar as variações físicas do fluxo arterial coronário e da drenagem venosa, assim como a sua distribuição transmural na sístole, a capacitância vascular não pode explicar os efeitos compressivos relacionados com a elevada pressão tecidual durante a diástole. Como tal, os componentes da capacitância intramiocárdica, as alterações compressivas na resistência e a pressão de condução variável no tempo contribuem para as determinantes compressivas do fluxo sanguíneo coronário físico.

Estrutura e função da microcirculação coronária

Existe uma heterogeneidade considerável na vasodilatação microcirculatória durante os ajustes fisiológicos no fluxo. Por exemplo, quando a pressão é reduzida durante a auto-regulação, a dilatação é essencialmente conseguida pelas arteríolas mais pequenas que 100 μm , enquanto que as artérias de resistência maiores tendem a contrair devido à redução da pressão de perfusão (Figura 5-B). Contrariamente, a vasodilatação metabólica resulta de uma vasodilatação mais uniforme dos vasos de resistência de todos os tamanhos (Figura 5-C). Uma heterogeneidade similar da dilatação dos vasos de resistência ocorre em resposta a agonistas dependentes do endotélio e a vasodilatadores farmacológicos.

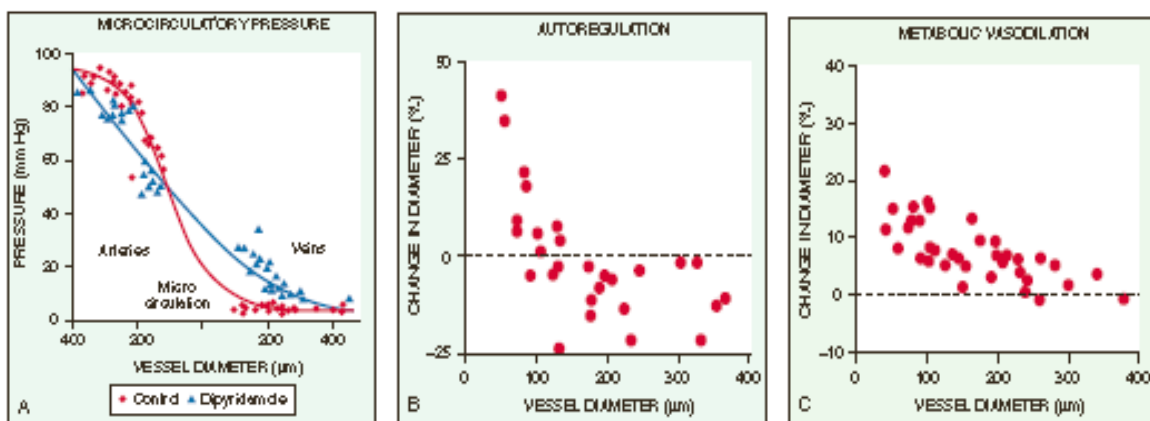


Figura 5 – Perfil de pressão microcirculatória e alterações da resistência local a estímulos fisiológicos em vasos subepicárdicos. **A:** Em repouso a maior parte da descida da pressão para o fluxo advém de artérias e arteríolas de resistência. Após a vasodilatação por dipyridamol existe uma redistribuição da resistência microcirculatória, com a maior queda de pressão a ocorrer ao longo das vénulas pós-capilares que não alteram a sua resistência. **B:** Resposta arterial heterogénea do sistema microcirculatório durante a auto-regulação. A descida da pressão para 38 mmHg suscita uma dilatação nas arteríolas mais pequenas que 100 μm , enquanto que as artérias maiores tendem a contrair passivamente a partir da redução da pressão de distensão. **C:** Vasodilatação homogénea das artérias de resistência durante períodos de aumento do consumo miocárdico de oxigénio. Existe uma dilatação em todas as artérias de resistência microvasculares que é maior em vasos mais pequenos que 100 μm (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Um componente único dos vasos de resistência coronários subendocárdicos são as artérias transmuralis penetrantes que se dirigem do epicárdio para o plexo subendocárdico. Estes vasos encontram-se retirados do estímulo metabólico que se desenvolve quando a isquemia está confinada ao subendocárdio. Mesmo durante a vasodilatação máxima, este segmento de resistência cria um componente longitudinal adicional de resistência vascular coronária que deve ser percorrido antes do atingimento da microcirculação arteriolar. Devido a esta grande queda de pressão longitudinal, as pressões microcirculatórias nas arteríolas coronárias subendocárdicas são mais baixas do que as verificadas nas arteríolas subepicárdicas (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Princípios básicos da imagiologia nuclear cardíaca

Todos os estudos cardíacos nucleares dependem da injeção no paciente de um isótopo emissor de fotões, geralmente raios gama, gerados durante o decaimento radiactivo quando o núcleo do isótopo sofre alteração do seu nível energético para um nível mais baixo e fundamental. A imagiologia com base no uso de radioisótopos faz uso de uma câmara especial capaz de produzir imagens a partir da captação destes fotões. Um problema recorrente em relação a este tipo de estudos é que os fotões são emitidos em todas as direcções a partir do ponto de origem, podendo ocorrer processos de dispersão, atenuação e absorção de fotões. Neste sentido, quanto maior a energia do isótopo, menor a probabilidade de dispersão e absorção.

Os dois isótopos mais usados neste tipo de estudos cardíacos são o Tecnécio ^{99m}Tc e o Tálíio 201 (^{201}Tl) (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005).

Radioisótopos

^{99m}Tc

Embora o ^{99m}Tc seja, hoje em dia, o radioisótopo mais utilizado em Medicina Nuclear, um grande número de radioisótopos têm encontrado aplicação quer em diagnóstico, quer em terapia. Na [Tabela 1](#) encontram-se sumarizados alguns desses radionuclídeos, as suas características físicas e modos de produção. As características mais importantes de um radioisótopo a ser utilizado em imagem são: o período e o modo de decaimento, a energia de radiação emitida e o custo e facilidade de obtenção do radionuclídeo. O período de semi-desintegração de um radionuclídeo deve ser suficientemente longo de modo a permitir a produção do radiofármaco e obtenção da imagem, mas não tão longo que torne a sua dosimetria desfavorável para o doente. A energia deve ser adequada ao sistema de detecção a ser utilizado, no caso das câmaras utilizadas em SPECT os raios γ devem ter valores de energia entre os 100 e 250 KeV. Fora desta gama de energia as imagens são de fraca qualidade. No caso das baixas energias a estatística de contagem é francamente pobre, já que os fotões de

muito baixa energia têm uma elevada probabilidade de interagir nos tecidos, aumentando a dose no doente para além de apresentarem uma reduzida probabilidade de escaparem do corpo e serem detectados externamente. No caso das energias elevadas, aumenta a

Nuclídeo	T _{1/2}	Principais emissões (keV)	Produção
Tecnécio-99m	6,01 h	γ 141	Gerador (⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc)
Iodo-123	13,2 h	γ 159	Ciclotrão(¹²⁴ Te(p,3n) ¹²³ I)
Iodo-131	8,04 d	γ 364, β 606	Fissão nuclear
Tálio-201	73,1 h	γ 167, 135; X 68-82	²⁰³ Tl(p,3n) ²⁰¹ Pb → ²⁰¹ Tl
Gálio-67	78,3 h	γ 300, 181, 93	Ciclotrão(⁶⁸ Zn(p,2n) ⁶⁷ Ga)
Índio-111	2,81 d	γ 245, 171	Ciclotrão(¹¹¹ Cd(p,n) ¹¹¹ In)
Xénon-133	5,25 d	γ 81; β 346; X 30-36	Fissão nuclear
Kripton-81m	13,3 s	γ 190	Gerador (⁸¹ Rb/ ^{81m} Kr)

Tabela 1 - Principais radioisótopos utilizados em Medicina Nuclear Convencional (Lima, et al., 2008)

probabilidade de penetração nos septos do colimador, com a consequente degradação da qualidade das imagens.

O esquema do decaimento dos radionuclídeos é também muito importante já que, se no caso dos radiofármacos destinados à terapia, a emissão β⁻ ou α é naturalmente favorável, no caso dos traçadores radioactivos a presença de emissão de partículas, prévia à emissão γ, é fortemente desfavorável, pois contribui para a dose no paciente, sem representar qualquer utilidade na formação da imagem.

^{99m}Tc: produção, química de coordenação e radiofármacos

Na Tabela Periódica o ^{99m}Tc é o elemento 43, um metal de transição. Todos os isótopos do Tecnécio são radioactivos. O Tecnécio na forma de um dos seus isótopos, ^{99m}Tc, é o radioisótopo mais utilizado em medicina nuclear, e isso deve-se às suas excelentes propriedades nucleares, mas também ao facto de poder ser produzido diariamente *in situ* através de um gerador. Os geradores de radionuclídeos baseiam-se na existência de um “pai” de período longo que decai para um radionuclídeo “filho” com um período pequeno. Para que este sistema “pai”/“filho” possa ser utilizado diariamente é necessário que se conheça um método expedito de separar o radionuclídeo “filho” do seu “pai”. O gerador mais comum, utilizado diariamente nos serviços de medicina nuclear de todo o mundo, é o sistema ⁹⁹Mo/^{99m}Tc (Figura 6), mas existem outros exemplos de geradores tais como ⁸¹Rb/^{81m}Kr, ⁸²Sr/⁸²Rb e, com importância crescente, devido ao grande interesse do ⁶⁸Ga em imagem PET, o gerador ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga.

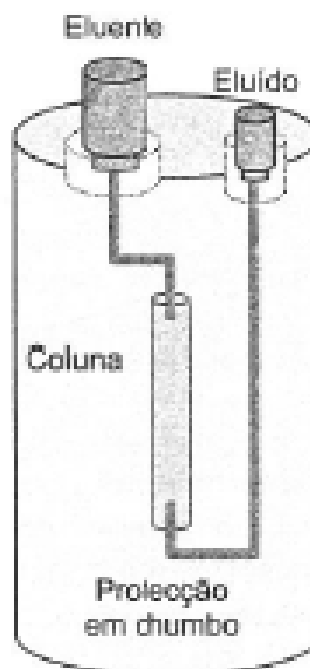
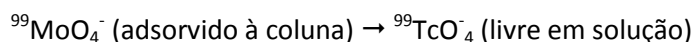


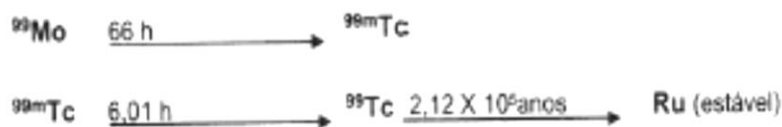
Figura 6 – Representação esquemática do gerador ⁹⁹Mo-^{99m}Tc (Lima, et al., 2008).

Os geradores comerciais ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ contém molibdato radioactivo (na forma de molibdato de sódio), adsorvido numa coluna de óxido de alumínio. O $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que se vai formando continuamente na coluna, não tem a mesma afinidade química para a alumina que o molibdato, pelo que pode ser extraído por eluição com soro fisiológico. A reacção na coluna revela-se desta forma:



Tendo em conta a relação entre o período do ^{99}Mo ($t_{1/2} = 66\text{h}$) e do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($t_{1/2} = 6\text{h}$) podemos facilmente concluir que nos encontramos na situação de equilíbrio transitório. Além disso, é possível provar que o tempo após o qual a actividade do tecnécio é máxima corresponde a 22,8 h. É por este motivo que os geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ são normalmente eluídos todos os dias à mesma hora, permitindo um período quase ideal de acumulação de pertecnetato. Este processo, aliado ao modo de decaimento do radioisótopo, permite que se obtenha um máximo de actividade de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (com quantidades mínimas de ^{99}Tc).

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ decai por transição isomérica emitindo radiação γ de 140 KeV numa abundância de 89%, características quase ideais, quer do ponto de vista da qualidade da imagem que permite obter em gama-câmara, quer do ponto de vista da dose de radiação para o paciente (Figura 7). O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tem um período de semi-desintegração de 6,01 h, o que facilita a preparação e o controlo de qualidade dos seus radiofármacos,



subsequente aquisição de imagem, mesmo em

protocolos complexos. A obtenção de radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é facilitada pela existência de *kits* comerciais frios liofilizados, contendo a formulação adequada à rápida formação dos complexos por adição de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ na forma de pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$).

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ eluído do gerador, na forma de uma solução aquosa de pertecnetato de sódio ($\text{Na } ^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) em que o tecnécio se apresenta com um número de oxidação +7, não complexa a maioria dos ligandos, necessitando, por isso, de ser reduzido através da reacção com um agente redutor. Com esse fim são vulgarmente utilizados como redutores o cloreto estanhoso ou o ácido clorídrico. Após a redução, e na presença dos ligando adequados, o tecnécio passa a ter estados de oxidação que vão de +1 a +6, dependendo das características do redutor, das condições de reacção e do(s) ligando(s) que coordena(m) o metal.

Se por um lado, a possibilidade do tecnécio poder existir em todos estes estados de oxidação dificulta o controlo das reacções e aumenta a labilidade dos complexos formados, por outro oferece mais oportunidades de modificação da estrutura e propriedades dos complexos através da escolha dos ligandos apropriados. Outra característica importante dos compostos de tecnécio é a possibilidade de nestes existirem estruturas isoméricas: isómeros geométricos, epímeros, enantiómeros e diastereoisómeros. A presença de isómeros, mais frequente nos oxo-complexos de tecnécio, pode ter um importante impacto nas propriedades biológicas dos radiofármacos, já que estes isómeros apresentam muitas vezes diferenças ao nível da lipofilicidade e da biodistribuição.

Resumindo, o ^{99m}Tc origina complexos muito diversos do ponto de vista estrutural, com diferentes estados de oxidação, com números de coordenação que variam de 4 a 7, o que permite obter uma química muito rica com imensas possibilidades de síntese de novos compostos. Ao longo das últimas décadas foram muitos os radiofármacos de tecnécio desenvolvidos e aprovados para utilização clínica pela FDA, e um número elevado de novos compostos deste radioisótopo encontra-se, actualmente, em fase pré-clínica. Virtualmente não existirá nenhuma função ou processo patológico, da imagem de neuroreceptores à oncologia, que não possa ser visualizado com recurso a compostos de ^{99m}Tc (Tabela 2) (Lima, et al., 2008).

Radiofármaco	Características químicas e biológicas	Aplicação	ref ^o
^{99m}Tc -TRODAT-1	Complexo ^{99m}Tc -diaminoditiol que contém um azoto funcionalizado com um análogo do tropano. Presença de dois diastereoisómeros <i>syn</i> de coordenação ao centro TcO^{3+} . As imagens em humanos de ^{99m}Tc -TRODAT-1 evidenciam localização nos gânglios basais consistente com a ligação aos transportadores de dopamina (DAT).	Vizualização dos transportadores de dopamina.	[37]
^{99m}Tc BMS 181321	Derivado nitroimidazólico do complexo TcO^{3+} -amino-oxima. Tecidos em estado de hipoxia podem ser diferenciados de tecidos normais com base no estado redox no interior das células. O radiofármaco deve entrar na célula e ser reduzido num ambiente de hipoxia.	Marcador de hipoxia	[38]
^{99m}Tc Sestamibi	O tecnécio tem n ^o de oxidação + 1 no complexo hexakis(2 metoxi-isobutil-isonitrílico) [^{99m}Tc -(MIBI) ₆] ⁺ . O estado de oxidação + 1 presente em muito poucos complexos de tecnécio é cineticamente muito estável. O ^{99m}Tc -sestamibi é utilizado como agente de perfusão do miocárdio mas, foi demonstrado que o ^{99m}Tc -sestamibi é transportado para fora das células tumorais que expressam MDR pela glicoproteína Pgp, possibilitando a sua utilização na avaliação da MDR.	Avaliação da perfusão do miocárdio; Avaliação da MDR.	[39][40]
^{99m}Tc - anexina V	Anexina V marcada com $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{OH})_2$. A anexina V é uma proteína que liga a resíduos fosfatidilserina presentes na membrana de células em processo de apoptose. Demonstrou-se que a marcação de anexina V com o ^{99m}Tc tricarbonylo não altera a ligação da anexina às células.	Marcador de apoptose	[41]
^{99m}Tc -P829	Radiofármaco que liga aos receptores da somatostatina sobreexpressos em numerosos tumores. A marcação utilizando o precursor $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{OH})_2$ tem como vantagem não necessitar da presença de nenhum redutor, protegendo assim a ligação dissulfido do peptídeo, essencial ao seu reconhecimento pelo receptor.	Tumores neuroendócrinos	[42]
^{99m}Tc -RP419/DMP444	Peptídeo contendo a sequência RGD (-Arg-Gly-Asp) liga aos receptores GPIIb/IIIa expressos nas plaquetas activadas, primeiro passo na formação de trombos.	Deteção de trombose	[43]
^{99m}Tc -ciprofloxacina	A ciprofloxacina é um antibiótico. Não é conhecido o mecanismo de coordenação do tecnécio e o rendimento de marcação é apenas de 40 %.	Vizualização da infecção bacteriana	[44]

Nota: MDR – Resistência a Múltiplos Fármacos (do inglês multi drug resistance)

Tabela 2 – Exemplos de radioisótopos utilizados em diagnóstico marcados com ^{99m}Tc (Lima, et al., 2008).

Radiofármacos marcados com Tecnécio

Radioisótopos de tecnécio tais como o ^{99m}Tc -sestamibi e o ^{99m}Tc -tetrofosmim encontram-se largamente disponíveis como alternativas ao ^{201}Tl . Comparativamente a este último, estes agentes marcados com tecnécio proporcionam uma imagem de maior qualidade, contudo, a sua performance diagnóstica na detecção de doença arterial coronária (CAD) é prejudicada pela subestimação de fluxo no caso de débitos elevados. Uma característica ainda mais importante destes radioisótopos é que, ao contrário do ^{201}Tl , estes não demonstram uma redistribuição significativa ao longo do tempo, e como tal, existiram algumas controvérsias em relação ao uso destes agentes marcados com ^{99m}Tc como radiofármacos viáveis. A prática experimental demonstrou, no entanto, que a retenção miocárdica de ambos os agentes de tecnécio requer a presença de viabilidade celular, como foi objectivado por *Takahashi et al* (Takahashi, Reinhardt, Marcel, & Leppo, 1996). Talvez devido à falta de redistribuição e subestimação do fluxo em débitos elevados, ambos os agentes marcados com tecnécio nos exames de stress e repouso subestimam a reversibilidade dos defeitos, em comparação com as

imagens de reinjecção com ^{201}Tl . No entanto, os valores de actividade regionais de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmim e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi relacionam-se fortemente com aqueles observados com ^{201}Tl , como se observa na **Figura 8**, indicando que a quantificação da captação do radiofármaco pode ser usada como um marcador de viabilidade. Além disso, *Udelson et al.* (Udelson, Coleman, Metherall, Pandian, Gomez, & Griffith, 1994) descreveu a utilidade do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi na previsão da recuperação funcional após a revascularização, sendo esta comparável aos resultados obtidos com ^{201}Tl , em pacientes com CAD severa. Resultados similares foram obtidos através do uso de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmim.

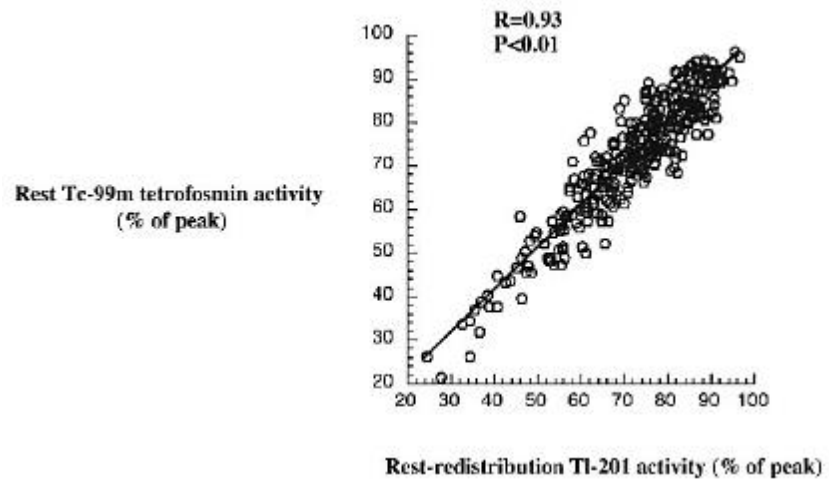


Figura 8 – Gráfico de dispersão demonstrando a correlação das actividades quantitativas regionais de radiofármacos entre a imagiologia de redistribuição de ^{201}Tl em repouso e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmim em repouso (Lima, et al., 2008).

Como tal, pode ser concluído que a quantificação da captação dos radiofármacos $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmim providencia informação relevante acerca do factor viabilidade, tal como já acontecia com o uso de ^{201}Tl (Matsunari, Taki, Nakajima, Tonami, & Hisada, 2003).

^{201}Tl

O uso de ^{201}Tl na cintigrafia de perfusão miocárdica encontra-se bem documentado. De facto, este radioisótopo estabeleceu as bases para a realização deste exame complementar de diagnóstico na década de 70. Apesar dos agentes mais recentes marcados com tecnécio produzirem imagens de qualidade um pouco superior, existem vantagens no uso de tálio, tais como elevada extracção de primeira passagem e a capacidade de acompanhar a circulação sanguínea a taxas de circulação mais elevadas e defeitos de captação maiores em stress. Devido ao encerramento de vários reactores de molibdénio ao nível mundial, existe a possibilidade de uma escassez nas reservas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. O ^{201}Tl é um isótopo produzido num ciclotrão, com elevado nível de disponibilidade. Como tal, pode afirmar-se que, ao contrário de muitos procedimentos generalistas rotineiramente efectuados com agentes marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, a cintigrafia de perfusão miocárdica possui uma respeitável alternativa.

Propriedades do tálio, captação e distribuição

O ^{201}Tl decai por captura electrónica, dando origem a ^{201}Hg , que emite raios-X primariamente a 68-80KeV, mas também a raios γ com emissões a 137 e 167 KeV, com uma percentagem média por desintegração de 94,5%, 3% e 10%, respectivamente. O ^{201}Tl tem um período de semi-desintegração 73,1 h. Este radioisótopo é transportado através da membrana miocitária pelo sistema de transporte $\text{Na}^+ \text{K}^+$ adenosina trifosfatase e por difusão facilitada. A extracção de primeira passagem é de cerca de 85%, sendo, assim, mais elevada que os agentes usados na cintigrafia de perfusão miocárdica, marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$. O ^{201}Tl tem, também, uma maior capacidade em manter-se no sistema em débitos de circulação coronária mais elevados, podendo ser superior na detecção de estenose da artéria coronária entre, 50%-70%. A percentagem de captação da dose injectada no miocárdio é, também, mais elevada do que a observada com agentes marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$; 3%-4% para o ^{201}Tl vs. 1.0%-1.4% para os agentes marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

O processo de redistribuição tem início 10-15 minutos após a injeção. O radiofármaco esvanece-se mais rapidamente do miocárdio normal do que aquele com alterações. Assim que o miocárdio hipoperfundido mas viável retém o tálio, enquanto este se vai retirando das áreas normais, os defeitos de perfusão iniciais parecem normalizar-se. Esta propriedade de redistribuição faz com que o ^{201}Tl seja superior aos agentes de perfusão miocárdica marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, para a avaliação da viabilidade. No caso da suspeita de miocárdio em hibernação, imagens imediatamente efectuadas após a injeção, demonstrarão uma diminuição da captação do radiofármaco; no entanto, esta área configurar-se-á como um defeito de perfusão reversível nas imagens tardias. Como este radioisótopo é eliminado pelos rins, não existe, de forma usual, uma quantidade significativa de actividade hepatobiliar, como aquela observada com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. No entanto, devido ao superior tempo de semi-desintegração do ^{201}Tl , a dose de corpo inteiro é significativamente mais alta, por megabecquerel injectado, do que aquela que se verifica com agentes marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($3,6 \times 10^{-1}$ vs. $8,61 \times 10^{-3}$ mSv/MBq).

Interpretação

A actividade hepatobiliar é significativamente inferior com este radioisótopo. Este factor é, obviamente, favorável aquando a interpretação das imagens. No entanto, o uso do ^{201}Tl apresenta desafios próprios, principalmente relacionados com a densidade das contagens. O longo período de semi-desintegração limita a dose que pode ser administrada, tendo em conta a manutenção da exposição do paciente a valores aceitáveis de radiação. Devido à má resolução obtida, filtragem aumentada, e conseqüentemente maior desfocagem/esbatimento, as imagens obtidas com ^{201}Tl resultarão no aparecimento de uma cavidade ventricular esquerda mais pequena. A dilatação isquémica transitória só deve ser considerada presente quando a razão entre as imagens em stress e as imagens em repouso for superior a 1,22. Uma taxa aumentada dos pulmões em relação ao coração está associada a uma maior probabilidade da existência de problemas cardíacos, mesmo na ausência de defeitos de perfusão (Pagnanelli & Basso, 2010).

SPECT

A cardiologia nuclear foi alvo de grandes avanços nestes últimos 15 anos. Alguns desses avanços incluem sistemas de Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), sistemas SPECT com multidetectores e a adição de agentes de perfusão miocárdica marcados com Tecnécio. Estes factores permitem o aumento do contraste da imagem e da resolução espacial em relação à imagiologia planar com Tl^{201} . Os desenvolvimentos mais recentes incluem sistemas de computação mais potentes e mais rápidos, permitindo a correcção da atenuação e a imagiologia por SPECT com monitorização electrocardiográfica (Mann, 2013).

Avaliação da Função Ventricular

A avaliação da função do ventrículo esquerdo é importante em cardiologia clínica. A quantificação do grau e extensão dos defeitos funcionais do ventrículo esquerdo permite uma avaliação sistemática da influência do processo patológico na performance miocárdica, providencia uma base objectiva para a estratificação do risco e estratégia terapêutica e permite o conseqüente *follow-up* da resposta terapêutica.

Desde a sua introdução no final da década de 1980, o SPECT de perfusão miocárdica associado à monitorização electrocardiográfica (GSPECT) tem sido cada vez mais usado para a avaliação da função do ventrículo esquerdo em contexto clínico. A monitorização com electrocardiograma (ECG) de uma aquisição de perfusão miocárdica convencional em SPECT permite a avaliação quantitativa ou semi-quantitativa da função do ventrículo esquerdo, simultaneamente com a avaliação da perfusão do mesmo ventrículo. Como tal, os indícios recolhidos pelo GSPECT permitem/complementam o diagnóstico, a avaliação do risco e prognóstico, a determinação da viabilidade do miocárdio, e a avaliação da recuperação funcional após a revascularização, em pacientes com doença arterial coronária conhecida ou por diagnosticar.

Existem três técnicas imagiológicas com câmara-gama disponíveis para a medição da função ventricular: a angiografia radionuclídica de primeira passagem (FPRNA), a angiografia radionuclídica em equilíbrio (ERNA) e a GSPECT (Paul & Nabi, 2004).

A FPRNA é um método alternativo para o estudo não invasivo da função ventricular, que envolve a imagiologia de um bólus do radioisótopo durante a sua primeira passagem pelo sistema de circulação central. Este método não requer a marcação de eritrócitos. O uso de ^{99m}Tc é justificado pelo seu baixo custo económico e baixo tempo de semi-vida. Durante este processo, a passagem do radioisótopo através do átrio direito, ventrículo direito, circulação pulmonar, átrio esquerdo, ventrículo esquerdo e artéria aorta é captada através de uma câmara de alta contagem (geralmente com múltiplos cristais). As altas taxas de contagem permitem uma maior definição temporal da passagem do bólus (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005). Como tal, esta técnica é a ideal para a avaliação da função ventricular no momento máximo do exercício, medição da função do ventrículo direito e

quantificação do shunt cardíaco (Paul & Nabi, 2004). A desvantagem da angiografia radionuclídica de primeira passagem em relação ao teste de equilíbrio é a sua pobre resolução da parede ventricular em movimento (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005).

Tanto a ERNA com a GSPECT pressupõem a sincronização com o ECG do paciente, de forma a identificar as fases temporais do ciclo cardíaco. No entanto, existem diferenças fundamentais entre os dois procedimentos (Paul & Nabi, 2004). A ERNA é usada para o estudo não invasivo da função ventricular. Tem em conta o uso de albumina ou eritrócitos marcados com ^{99m}Tc que se distribuem uniformemente por todo o volume sanguíneo. São obtidas imagens da “piscina” de isótopos no interior das câmaras cardíacas, em dependência e através de monitorização electrocardiográfica, ao longo de vários ciclos (após a radioactividade administrada se equilibrar no espaço vascular), de forma a maximizar o número de contagens detectadas para a formação da imagem. Desta forma, é necessário que o ritmo cardíaco seja razoavelmente constante, sem arritmia significativa, reproduzindo-se assim um método eficaz e viável para o estudo da função do ventrículo esquerdo (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005). As contagens relativas à cavidade ventricular são usadas para a formação de uma curva actividade/tempo, da qual são retirados os parâmetros funcionais (Paul & Nabi, 2004). Outras variáveis clínicas k podem ser obtidas incluem o tamanho e função do ventrículo direito, tamanho das câmaras auriculares e dos grandes vasos, parâmetros de enchimento na diástole e gravidade da regurgitação valvular (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005).

Durante um exame de GSPECT, é injectado um radioisótopo de perfusão que se concentra no miocárdio do ventrículo esquerdo. A definição deste último e da sua cavidade pode ser alcançada através da delineação das margens epicárdicas e endocárdicas na imagem de perfusão. A função contráctil global e regional do ventrículo esquerdo é quantificada, baseada nas mudanças de volume do ventrículo, excursão do endocárdio e brilho do miocárdio, desde a imagem do fim da diástole até à imagem do fim da sístole, identificadas pelo ECG. Devido ao facto do miocárdio do ventrículo direito não ser visualizado adequadamente nas imagens de perfusão, o GSPECT não é ideal para a medição exacta da função do ventrículo direito (Paul & Nabi, 2004). Apesar de estes estudos poderem ser realizados através do uso de ^{201}Tl , componentes marcados com ^{99m}Tc são preferíveis devido à sua maior taxa de eventos captados pelo sistema de leitura. Uma técnica automática determina os limites endocárdicos da cavidade do ventrículo esquerdo e um modelo geométrico é usado para o cálculo da fracção de ejeção (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005).

A ERNA é independente da assunção geométrica e foi usada como uma técnica *standard* para a realização das medições da função ventricular durante muitos anos. Apesar da sua exactidão e reprodutibilidade, tem havido um declínio no uso deste procedimento, principalmente devido à facilidade de acesso e disponibilidade da ecocardiografia em contexto clínico. Como tal, e em contraste directo com a ERNA, a GSPECT continua a evoluir e a crescer, tornando-se cada vez mais acessível. Existem vários factores que contribuem para este crescimento. Em primeiro lugar, a GSPECT é um método simples de avaliação da perfusão e função do ventrículo esquerdo num único estudo. O estado funcional de uma área com perfusão normal ou em hipoperfusão reveste-se de uma grande relevância clínica. Esta vantagem fez com que esta técnica se tornasse como método de escolha ideal em pacientes

com doença arterial coronária. Segundo, a cinética favorável de compostos de perfusão marcados com ^{99m}Tc , em particular o sestamibi e o tetrofosmin, permitem a monitorização electrocardiográfica através de protocolos de aquisição flexíveis. Terceiro, os avanços recentes nas câmaras gama com multidetectores e nos sistemas de computação diminuíram significativamente o tempo de aquisição e processamento. Além disso, a automatização do processamento e quantificação da imagem permitiu a simplificação desta técnica, tornando-a prática e fácil de manipular em contexto clínico. Como tal, este facto impulsionou de forma significativa a reprodutibilidade das medições. Por último, as medições efectuadas nos estudos de GSPECT foram amplamente validadas, em oposição a outras modalidades de imagiologia cardíaca (Paul & Nabi, 2004).

Avaliação da perfusão miocárdica

Os estudos imagiológicos de perfusão miocárdica, através de técnicas nucleares como o SPECT, são agora largamente aplicados para a avaliação da doença cardíaca isquémica. A injeção de radioisótopos em *stress* e repouso é realizada de forma a produzir imagens de captação miocárdica regional proporcional em relação à circulação sanguínea. Com o máximo de exercício, a circulação sanguínea miocárdica é aumentada até cinco vezes em relação à verificada num estado de repouso. Na presença de uma estenose coronária fixa, existe uma incapacidade em aumentar a perfusão miocárdica no território irrigado pela zona de estenose, criando um diferencial de fluxo e uma distribuição heterogénea do radioisótopo. Em pacientes incapazes de praticar exercício são usados agentes farmacológicos de forma a aumentar a circulação sanguínea e a criar heterogeneidades semelhantes. Os agentes farmacológicos mais aconselháveis são a adenosina ou dipiridamol, que aumentam o fluxo sanguíneo de uma forma semelhante à verificada durante o exercício. Em pacientes com doença pulmonar brônquica, que se revela como contra-indicação ao uso destes agentes, pode ser usada a dobutamina como alternativa, apesar de a circulação sanguínea não ser aumentada com a mesma eficiência.

O ^{201}Tl é um análogo do potássio, sendo avidamente captado pelas células viáveis do miocárdio. A extensão da captação está directamente relacionada com o fluxo sanguíneo da coronária. A injeção inicial é protagonizada no auge do exercício, fazendo com que as zonas de hipoperfusão miocárdica tenham uma captação de ^{201}Tl menor do que as áreas de perfusão normal. Durante as horas seguintes, ocorre um processo complexo conhecido como “redistribuição”. Verifica-se uma entrada contínua de ^{201}Tl no miocárdio proveniente de um grande reservatório deste componente na “piscina” de isótopos. Ao mesmo tempo, o ^{201}Tl sai continuamente de algumas porções do miocárdio, a um ritmo dependente da perfusão miocárdica local. O resultado final é que a região de isquémia, que inicialmente aparecia como uma área de captação reduzida, se torna aparentemente normal com o passar do tempo. Este processo de redistribuição é depois captado em imagens tardias. Em zonas de fibrose (enfarte), não haverá redistribuição nas imagens tardias. A “reinjeção” de ^{201}Tl adicional antes da aquisição das imagens tardias enfatiza a detecção de isquémia. A presença de redistribuição em áreas de hipocinesia tem estado associada com a recuperação da função ventricular esquerda após a revascularização.

Outros achados na imagiologia nuclear com ^{201}Tl podem revestir-se de uma importância clínica considerável. Um aumento da captação pulmonar deste radioisótopo pode ser visualizado imediatamente após *stress* e avaliada quantitativamente ou qualitativamente. Este achado reflecte uma pressão capilar pulmonar aumentada durante o *stress*. Isto ocorre na presença de doença severa da artéria coronária e/ou disfunção do ventrículo esquerdo. Como tal, é providenciada informação importante acerca de um prognóstico adverso, que é fundamental para outras variáveis clínicas, de *stress* e de angiografia coronária. As imagens obtidas com este radioisótopo podem também demonstrar a existência de dilatação transitória do ventrículo esquerdo em pós-*stress*. Este achado é também associado à presença

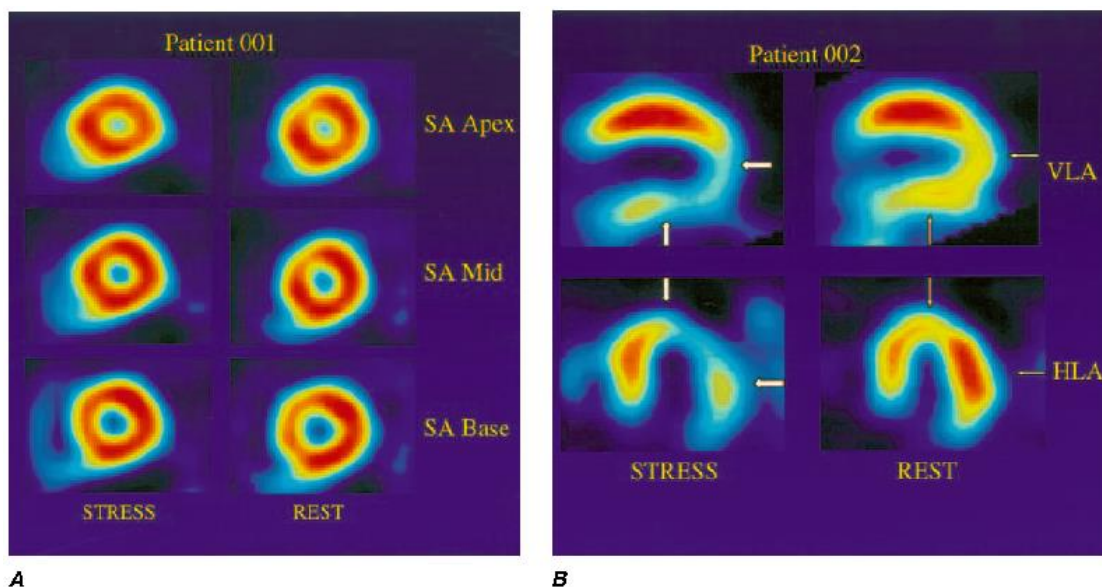


Figura 9 – A: Estudo com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi em *stress* de exercício numa mulher caucasiana de 71 anos com angina atípica. À esquerda – imagens em *stress*; À direita – imagens em repouso. As imagens são normais. **B:** Estudo com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi em *stress* de exercício num homem de 75 anos com um historial de angina típica. À esquerda – Imagens em *stress*; À direita – Imagens em repouso. As imagens em *stress* demonstram um grande defeito de perfusão envolvendo a região do ápex e as paredes lateral e inferior (setas densas), que melhora durante o repouso (setas finas). A angiografia coronária subsequente demonstrou a existência de doença arterial coronária severa envolvendo três vasos. Legenda – SA – axis curto; Mild – região média do ventrículo esquerdo; VLA – eixo longo vertical; HLA – eixo longo horizontal (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005).

de doença severa da artéria coronária e/ou disfunção do ventrículo esquerdo, assim como a um prognóstico adverso.

Compostos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ estão associados a uma maior energia dos fotões emitidos e a uma semi-vida mais curta do que os compostos marcados com ^{201}Tl , permitindo a injeção de doses mais elevadas (Figura 9). Consequentemente, estes compostos providenciam exames de maior qualidade e poucos artefactos. Foram aprovados três agentes com marcação de Tecnécio para uso generalizado: teboroxime, tetrofosmin e sestamibi. O último é o agente mais bem estudado e documentado de todos, sendo também o mais usado frequentemente. Como o Tálcio, o sestamibi distribui-se no miocárdio dependendo do fluxo sanguíneo, e a sua captação requer a existência de uma célula miocárdica viável assim como uma membrana celular intacta. É transportado pelo citoplasma e liga-se à mitocôndria de uma forma quase irreversível. Em comparação com o tálcio, existe uma muito menor redistribuição. Como tal, este agente deve ser injectado duas vezes, uma em repouso e outra em *stress*.

Ambos os compostos marcados com ^{201}Tl como o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ proporcionam, na maioria dos pacientes, imagens clinicamente úteis de perfusão miocárdica. A escolha entre os dois é geralmente ditada pela experiência local e factores económicos. No entanto, em determinados doentes, podem existir factores que ditem uma clara vantagem de um ou outro agente. As vantagens de cada agente estão expostas na [Tabela 3](#).

Os processos físicos associados à Tomografia por Emissão de Positrões (PET) são bem diferentes daqueles envolvidos nas técnicas convencionais acima descritas. A elevada energia dos fotões (511 KeV) resulta em muito menor atenuação e dispersão. No entanto, as câmaras PET são muito mais dispendiosas do que as utilizadas na cardiologia nuclear convencional. Os radioisótopos envolvidos requerem um ciclotrão que garanta a sua produção, e as suas semi-vidas são tão curtas que dificultam o seu transporte para além da região de produção.

Os emissores de positrões podem ser usados no estudo do metabolismo e fluxo sanguíneo miocárdico, permitindo a medição do fluxo sanguíneo regional absoluto, em contraste com o fluxo sanguíneo relativo indicado pelos componentes marcados com ^{201}Tl ou

<p><i>THALLIUM</i></p> <ul style="list-style-type: none">Lower radiopharmaceutical costMeasurement of increased pulmonary uptakeDetection of resting ischemia (hibernating myocardium) <p><i>SESTAMIBI</i></p> <ul style="list-style-type: none">Better image quality (particularly in obese patients or female patients with breast attenuation)Ventricular function assessment (first-pass or gated SPECT)Shorter imaging times (lower cost)Shorter imaging protocols (patient/scheduling convenience)Acute imaging in myocardial infarction (myocardium at risk) and unstable angina (chest pain triage)Superior quantification, particularly of resting perfusion defect (infarct size)
--

Note: SPECT, single-photon emission computed tomography.

Tabela 3 – Vantagens do uso de ^{201}Tl e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$. A PET permite, também, identificar regiões de miocárdio em isquémia ou hibernação, zonas essas que melhorarão na sua função após um processo de revascularização. Em 10-20% das zonas classificadas como fibróticas pelos componentes marcados com ^{201}Tl ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$, a PET consegue identificar um miocárdio isquémico ou em hibernação. Como tal, quando são detectadas grandes zonas fixas de enfarte pelo ^{201}Tl ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$, em pacientes candidatos a revascularização coronária, a PET pode sugerir se o risco associado à revascularização é justificado e superiorizado pelo benefício que advém desse mesmo processo (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005).

Realização da cintigrafia de perfusão miocárdica

Radiofármacos

O ^{201}Tl , o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmim são três radiofármacos de perfusão miocárdica que são usados em rotina. Como já foi referido anteriormente, devido à sua semi-vida mais curta, uma maior dose de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pode ser administrada no paciente, em relação àquela injectada quando o agente é o ^{201}Tl , sem que a ela esteja associado um maior risco referente aos efeitos nefastos da radiação. Uma dose mais elevada corresponde a melhores contagens estatísticas nas imagens, a menores erros estatísticos e a uma melhor qualidade de imagem. Como tal, de um ponto de vista prático, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ou o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmim são os agentes preferíveis para a realização de um estudo de GSPECT. No entanto, o aparecimento e a grande disponibilidade de câmaras-gama com multidetectores, que permitem uma melhor eficiência de contagem que as câmaras com detector único, faz com que a aquisição com ^{201}Tl sincronizada com o ECG seja possível.

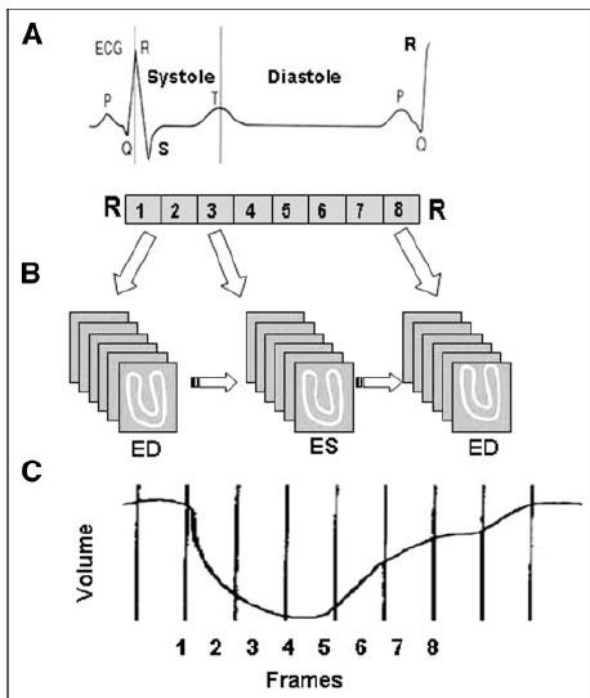


Figura 10 – Princípios de uma aquisição sincronizada com o ECG. Intervalo R-R no ECG, representando um ciclo cardíaco, é normalmente dividido em 8 partes de igual duração. (A) A informação proveniente de cada parte é adquirida ao longo de múltiplos ciclos cardíacos e armazenada separadamente em localizações específicas (“bin”) da memória do computador. (B) Quando toda a informação contida num “bin” é junta, a imagem passa a representar uma fase específica do ciclo cardíaco. Em seguida, é obtida uma curva de volume que representa o volume endocárdico para cada uma das 8 partes. (C) ED = fim da diástole; ES = fim da sístole (Paul & Nabi, 2004).

Princípios Gerais

O princípio fundamental da monitorização através do ECG está ilustrado na [Figura 10](#). Durante uma aquisição de SPECT, a câmara gama capta os fotões em múltiplos ângulos de projecção, à volta do paciente, segundo um arco de 180° ou 360°. Em cada um dos ângulos de projecção, é adquirida uma imagem estática durante uma aquisição de imagens não monitorizada por ECG, enquanto que são adquiridas várias imagens dinâmicas ao longo do ciclo cardíaco, em intervalos iguais, durante uma aquisição monitorizada por ECG. A aquisição começa simultaneamente a curva R do ECG, que corresponde à diástole final. Um ciclo cardíaco, representado pelo intervalo R-R, é dividido em múltiplas sequências de igual duração. A informação relativa a cada uma das sequências é adquirida repetidamente ao longo de vários ciclos cardíacos e armazenada

separadamente no computador. Durante o processamento, toda a informação relativa a uma sequência em particular é reunida, de forma a construir uma fase específica do ciclo cardíaco. Quanto são somadas todas as sequências temporais, tal equivale a um conjunto *standard* de imagens de perfusão não monitorizadas por ECG (Paul & Nabi, 2004).

Preparação do paciente

Um exame de GSPECT de perfusão miocárdica é realizado de forma semelhante a um exame de SPECT de rotina. O paciente é colocado em posição supina na mesa do aparelho de SPECT, que está interligada a três sondas que se constituem como o sistema de monitorização de ECG. As sondas (sondas de braço direito, braço esquerdo, e perna esquerda) devem ser colocadas sob as regiões claviculares esquerda e direita para as sondas de braço, e sob o quadrante inferior esquerdo do abdómen para as sondas de perna. Em seguida, os cabos devem ser conectados às sondas, e o ECG deve ser analisado de forma a ser assegurada uma óptima monitorização ou um bom sinal de *trigger*. O sinal de *trigger* deve identificar um intervalo R-R consistente. O ECG deve, também, ser analisado para pesquisa de possíveis arritmias. Se tal patologia não for encontrada, é adoptado um posicionamento padrão para o exame de SPECT de perfusão miocárdica.

A aquisição

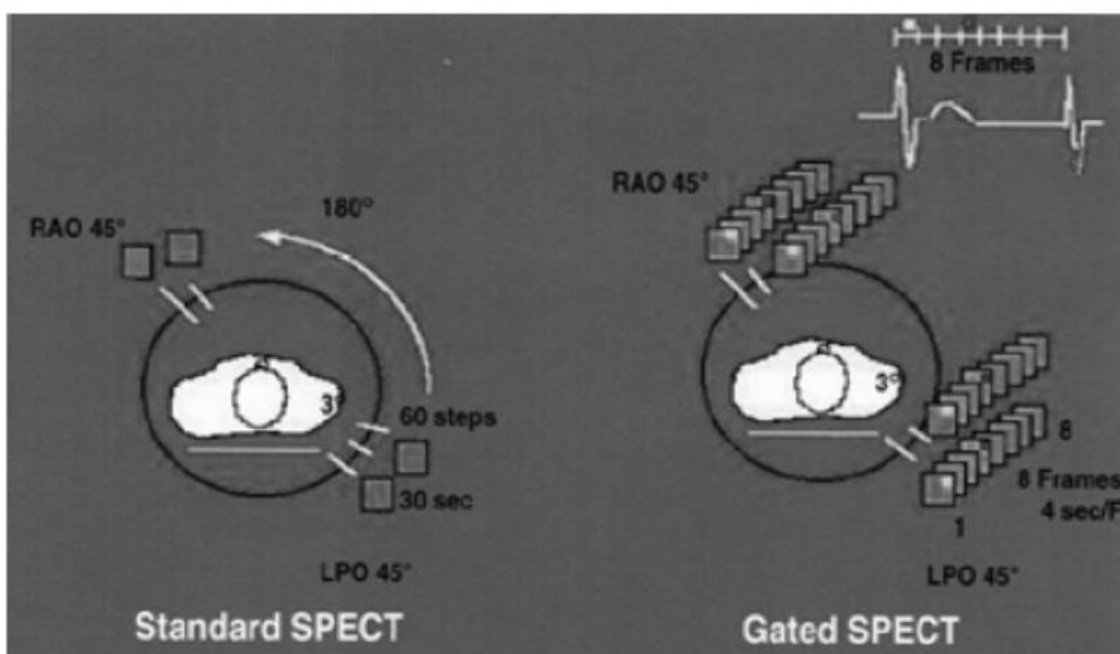


Figura 11 – Diferença entre um SPECT convencional (esquerda) e um SPECT sincronizado com o ECG (direita) (Mann, 2013).

Num estudo padrão de SPECT (Figura 11 – à esquerda) é obtida uma imagem de projecção de 30 segundos para cada passo. Estas 60 imagens de projecção são processadas

através de um algoritmo de retro projecção que permite a obtenção da informação tomográfica. Já num estudo de GSPECT (Figura 11 – à direita) são obtidas, para cada passo, cerca de 8 imagens de projecção. Cada imagem representa o aspecto do coração em 1/8 do ciclo cardíaco. Cada uma dessas imagens é obtida durante apenas 4 segundos (30 segundos para 8 imagens). Como tal, um exame de GSPECT completo consiste em 8 segmentos, cada um representando uma fracção do ciclo cardíaco. Cada exame é processado com um algoritmo de retro projecção de forma a serem gerados 8 conjuntos de dados tomográficos. Desta forma, os estudos de GSPECT podem ser dispostos e analisados como estudos dinâmicos (Mann, 2013).

Em contexto clínico, e em exames de rotina, a aquisição de 8 imagens por ciclo cardíaco é considerada satisfatória. Isto permite que a aquisição seja finalizada num intervalo de tempo razoável, enquanto são contabilizadas o número de contagens suficientes para a obtenção de uma óptima qualidade de imagem. A aquisição de um elevado número de imagens promove uma melhor resolução temporal. No entanto, este elevado número de imagens, pressupõe que cada uma terá uma menor duração e, conseqüentemente, a aquisição terá de ser prolongada de forma a englobar um número adequado de contagens.

A fracção de ejeção do ventrículo esquerdo medida a partir da aquisição de 8 imagens é, em média, 3 unidades mais baixa daquela medida na aquisição de 16 imagens, mas a relação é maioritariamente uniforme. Com o crescente acesso a câmaras com múltiplos detectores e computadores mais rápidos, podem ser adquiridas um maior número de imagens sem o aumento significativo do tempo de aquisição ou processamento.

A densidade de contagens adequada numa determinada aquisição é um pré-requisito para um estudo GSPECT de qualidade. A insuficiência de contagens pode causar um artefacto brilhante que aparece como um defeito em forma de raia ou traço nas imagens reconstruídas. No sentido de evitar este efeito, a informação é adquirida ao longo de vários ciclos cardíacos, de forma a que sejam apreendidas o número de contagens suficientes. No entanto, nem todos os ciclos cardíacos têm a mesma duração. A variação na duração do ciclo cardíaco pode causar a mistura de contagens de imagens adjacentes (*blurring* temporal), comprometendo a qualidade do exame. Actualmente, a maioria dos sistemas comerciais oferece *software* que permite a rejeição do batimento cardíaco, de forma a permitir uma aquisição com um intervalo R-R estável.

O sistema informático determina a duração do ciclo cardíaco, tendo em conta a média dos múltiplos intervalos R-R, antes da aquisição. Em seguida, é especificada uma range de batimentos aceitáveis (janela de aceitação). Tal é conhecido como “tolerância” e é expressada como a percentagem do intervalo R-R médio. Neste sentido, uma tolerância de 20% permite a aquisição de informação de ciclos cardíacos com a duração de $\pm 10\%$ do intervalo R-R médio. A duração de um ciclo cardíaco, num dado paciente com uma frequência cardíaca média de 72 batimentos por minuto, é 0.8 segundos. Como tal, com uma tolerância de 20%, todos os batimentos com uma duração de 0.72-0.88 segundos serão adquiridos e os ciclos cardíacos fora desta range serão rejeitados. Quando a janela de aceitação é curta são evitados os batimentos arritmicos, no entanto, o tempo de aquisição pode sofrer um aumento significativo (Paul & Nabi, 2004).

Parâmetros da aquisição

Os parâmetros de aquisição de um exame de GSPECT são semelhantes aos de um exame de SPECT de rotina. As imagens devem ser adquiridas com um passo contínuo e programa de aquisição de 64 projecções, com 30 segundos para cada projecção, com uma matriz de 64x64 e um arco de 180 graus (45 graus em oblíqua anterior direita até 45 graus em oblíqua posterior esquerda) (Mann, 2013). O arco de 180 graus é o preferido para o tálio, devido aos artefactos de atenuação produzidos pela coluna se o arco de 360 graus for usado. Outra vantagem do arco de 180 graus é a facilidade de colocar o braço esquerdo na cabeça durante o exame. A aquisição termina em 20-25 minutos para minimizar a redistribuição interna do ^{201}Tl . A movimentação do paciente por desconforto é uma das principais causas de degradação do SPECT cardíaco, e assim é preferível que o tempo seja sempre o mínimo possível. A órbita não circular ou contorno do corpo é sempre preferível para manter a câmara o mais próxima possível do corpo, já que a resolução espacial se degrada com o aumento da distância do alvo em relação ao detector. No entanto, na prática a órbita circular, com o coração no centro de rotação, é a mais comum (Thrall & Ziessman, 2003).

Deve ser usada uma janela de aceitação de 40%, de forma a evitar possíveis artefactos para as típicas 8 imagens temporais por ciclo cardíaco. Isto significa que toda a informação retirada dos ciclos cardíacos que se encontram no interior desta range serão aceites, enquanto que a relativa aos intervalos R-R que se localizam fora dos limites deste intervalo serão rejeitados. É possível a aquisição de 16 ou 32 imagens por ciclo cardíaco em alguns sistemas, no entanto, o tempo relativo a cada projecção deve ser aumentado, para que seja incluído o número suficiente de contagens para cada imagem (Mann, 2013).

Protocolos de imagem

Cloreto de tálio-201

A imagiologia de perfusão miocárdica com este radiofármaco era comumente usada até os radiofármacos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ terem ficado disponíveis (Husain, 2007). No entanto, este pode ainda ser usado em alguns protocolos pelo que será descrito de seguida.

É importante que o paciente esteja em jejum pelo menos 4 horas para reduzir a captação pelas vísceras abdominais. É, também, preferível fazer uma administração intravenosa directa para prevenir uma interacção entre drogas e minimizar a perda de dose por aderência do traçador ao cateter de injeção ou a estruturas venosas expostas à medicação (Figura 12). A dose recomendada é de 1 a 2 mCi (37 a 74 MBq), contudo esta recomendação foi baseada na economia do ^{201}Tl , na época da sua aprovação pela FDA, e não nos factores de dosimetria nem nas condições ideais de imagem. Neste sentido, alguns laboratórios preferem doses de 2 a 3,5 mCi (74 a 129,5 MBq) (Tabela 4) (Thrall & Ziessman, 2003).

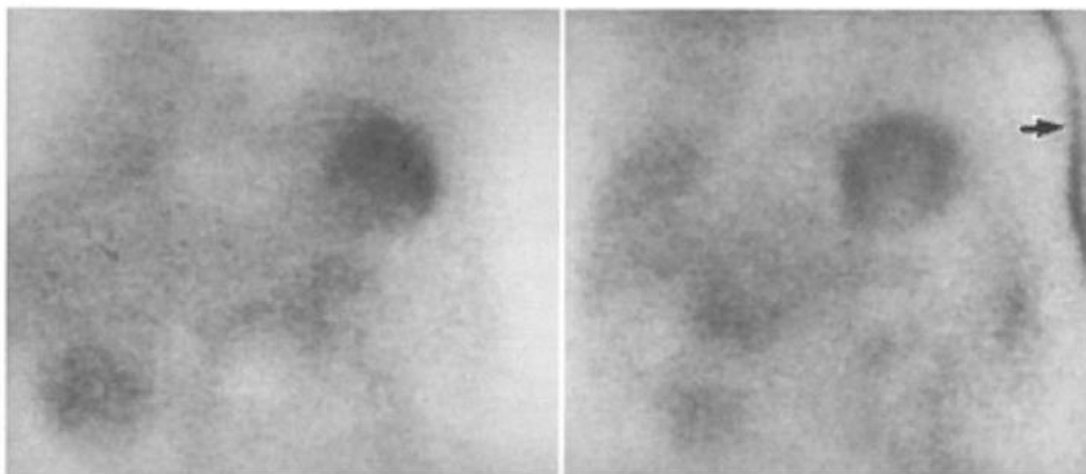


Figura 12 – Cintigrafia em repouso com ^{201}Tl , incidência anterior (à esquerda) e oblíqua anterior esquerda (à direita), num paciente com um grande enfarte apical e inferior. De notar a retenção do radiofármaco numa veia do braço esquerdo (seta). Além disso, também se verifica a captação de radiofármaco pelo pulmão, fígado e outras vísceras abdominais (Thrall & Ziessman, 2003).

Os estudos com ^{201}Tl podem ser divididos em protocolos nos quais o radiofármaco é administrado durante o stress ou durante o repouso. No entanto o mais comum é aquele no qual a injeção é efectuada no pico ou ponto máximo do exercício. A aquisição da imagem pode começar 10 minutos após a dose. 3-4 horas após a injeção são obtidas imagens tardias em repouso (redistribuição). Existem algumas variações no que respeita a protocolos de aquisição tardia, que podem estender-se até 24 horas, de forma a avaliar a viabilidade. Além disso, é também usada uma técnica de reinjeção de ^{201}Tl , com uma dose adicional de 37-55.5 MBq (1.0-1.5 mCi), de forma a investigar a viabilidade do miocárdio (Husain, 2007).

Após o stress, a reversão de um “defeito” desde as primeiras imagens, no ponto máximo do stress, até às imagens tardias de distribuição após 3-4 horas ou 24 horas é um sinal da existência de um miocárdio reversivelmente isquémico e viável. No caso da existência de tecido cicatrizado no miocárdio, o “defeito” encontrado nas imagens iniciais em stress ou repouso persiste ao longo do tempo, demonstrando um “defeito” fixo ou irreversível. No entanto, em alguns pacientes com doença arterial coronária (CAD), a captação inicial de tálio durante o stress pode encontrar-se bastante diminuída, e a acumulação do radiofármaco a partir do tálio recirculante sanguíneo durante a fase de redistribuição pode ser lenta ou mesmo ausente devido ao rápido declínio dos níveis de tálio no sangue. Consequentemente, algumas regiões gravemente isquémicas mas viáveis podem não demonstrar qualquer redistribuição tanto na imagiologia prematura (3-4 horas) como na mais tardia (24 horas) (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012). No intuito de evitar imagens demasiado tardias, foi criada uma estratégia alternativa, que foi administrar uma segunda dose do traçador, tipicamente de 1 mCi, no momento da imagem de redistribuição (Thrall & Ziessman, 2003). A reinjeção torna-se, deste modo, importante e necessária de forma a identificar o miocárdio viável na presença de “defeitos” irreversíveis nas imagens em stress e redistribuição (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012). A razão para a imagem de reinjeção vem da observação que 15 a 35% dos segmentos isquémicos não são preenchidos ou não se normalizam em 3 a 4 horas. Se a imagem tardia for considerada como capaz de diferenciar fibrose de isquémia, a fibrose miocárdica será superestimada e o número de pacientes com isquémia induzida pelo esforço será subestimado. Este é um erro grave porque são exactamente os pacientes com isquémia transitória os que mais beneficiariam de um

<p>PREPARO DO PACIENTE E ACOMPANHAMENTO Pacientes devem fazer jejum de 4 horas Eletrodos devem ser removidos do campo de visão</p> <p>DOSAGEM E VIA DE ADMINISTRAÇÃO 2 a 3,5 mCi (75 a 120 MBq) de tório-201 na forma de cloreto Administração intravenosa, com o paciente de pé se possível</p> <p>TEMPO DE IMAGEM 10 min após a administração do radiofármaco</p> <p>IMAGEM PLANA Colimador de baixa energia, de uso geral, furos paralelos, com janela de 20 a 25% centrada em 80 keV (se possível, pode haver outra janela de 20% em 167 keV) Incidências anterior, oblíqua anterior esquerda de 35° e de 70° (OAE 35° e 70°) e lateral esquerda (LEsq), adquiridas por 10 min cada Estudos de repouso-redistribuição, repetir as mesmas incidências 2 a 4 horas depois</p> <p>PARÂMETROS DE AQUISIÇÃO DE IMAGEM SPECT Colimador de uso geral, com janela de 20% centrada em 80 keV Posição do paciente: supina, com o braço esquerdo levantado Órbita de rotação: circular ou elíptica Matriz: 64 × 64, modo <i>Word</i> Arco de imagens: 64 tomadas, 180° (45° OAD, 135° OPE), 20 segundos por tomada</p> <p>PARÂMETROS DE RECONSTRUÇÃO SPECT * Filtro Butterworth; corte de 0,5 e ordem 8 Correção de atenuação: sim, se for possível Técnica de reconstrução: retroprojeção filtrada Imagens: transaxial, eixo curto, eixo longo horizontal e eixo longo vertical</p>
--

*A escolha dos parâmetros de aquisição e reconstrução é altamente influenciada pelo equipamento disponível. Os protocolos devem ser estabelecidos de acordo com a câmara e o computador disponíveis na unidade de Medicina Nuclear.

Tabela 4 – Imagiologia miocárdica com ²⁰¹Tl: Resumo do protocolo (Thrall & Ziessman, 2003).

contagens, pois isto degrada substancialmente a imagem. Apesar disso, muitas clínicas usam a janela assimétrica com a inclusão dos raios-X característicos do mercúrio-201 (69-83 KeV), que são compensados com os modernos circuitos de correção, o que melhora a uniformidade e aumenta a estatística das contagens. Se a câmara-gama tiver a opção de janelas múltiplas, uma segunda janela de 20% pode ser centrada no pico de 167 KeV, pois isto aumenta as contagens em 10%.

Para obter a imagem plana pode ser utilizada uma câmara-gama com campo de visão padrão ou amplo, com colimador de baixa energia, de alta resolução ou mesmo de uso geral. São adquiridas um mínimo de três incidências, mas preferencialmente quatro: anterior, oblíqua anterior esquerda (OAE) de 35 a 40 graus, OAE de 60 a 70 graus e a projecção lateral esquerda (LEsq).

Cada projecção é obtida com 300.000 contagens, para as câmaras com campo de visão padrão, e 500.000 contagens para as de campo amplo. Existem duas formas de obter as imagens: uma é adquirir a incidência anterior em contagens e as outras com o mesmo tempo da anterior; a outra é adquirir todas as incidências em tempo, frequentemente de 8 a 10 minutos.

procedimento de angioplastia, sendo também, os que mais estão sob risco de sofrer uma disritmia induzida pela isquémia e morte súbita subsequente.

Existem várias abordagens no sentido de fixar os parâmetros da câmara-gama para o uso de ²⁰¹Tl. Uma delas é a centragem do pico de energia em 80 KeV e o uso de 20 a 25% de janela, a qual engloba a série K-beta dos raios-X característicos do mercúrio-201. Este ajuste assimétrico de janela nos raios-X característicos do mercúrio-201 elimina a inclusão dos fotões difundidos da série K-beta na faixa de energia da série K-alfa, reduzindo, também, a contribuição dos raios-X característicos do chumbo, gerados por interações dentro do colimador. A série de K-alfa dos raios-X característicos do chumbo estão na faixa de 73 a 75 KeV, entretanto é temerário usar toda a extensão dos raios-X do mercúrio para aumentar as

Geralmente o estudo com ^{201}Tl é feito na forma tomográfica, contudo a baixa taxa de contagens e a energia subótima tornam as imagens menos satisfatórias e menos estéticas que as obtidas com agentes de perfusão miocárdica marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tetrofosmim

Imagens de alta qualidade com estes dois radiofármacos podem ser obtidas tanto com a câmara planar quanto com a técnica tomográfica (SPECT) (Tabela 5). Para a imagem planar

<p>PREPARO DO PACIENTE Preparo padrão e cuidados para os estudos de esforço</p> <p>DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS 10 a 30 mCi (370 a 1.110 MBq) para cada dose Administração intravenosa</p> <p>PROTOCOLO DE IMAGEM — ESTUDOS PLANOS Colimador de alta resolução, janela de 20% centrada em 140 keV Repouso — iniciar imagem em 60 a 90 min pós-dose Esforço — iniciar imagem em 15 a 30 min pós-dose Incidências — oblíqua anterior esquerda 30°-40° e 70° (OAE 30°- 40°; OAE 70°) Contagens — 750.000 a 1 milhão por incidência Considerar gatilho do ECG para avaliar lesões questionáveis Protocolo de 1 dia – dose de 10 mCi para repouso e imagem aos 30-60 min Esperar 4 horas e dar 20 mCi para esforço e fazer imagem aos 15-30 min</p>	<p>SPECT — PROTOCOLO DE IMAGEM Protocolo de 1 dia — repouso/esforço Rep: 8 a 10 mCi de $^{99\text{m}}\text{Tc}$-sestamibi ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$-tetrofosmim; imagem aos 30 a 90 min Esf: 20 a 30 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$-sestamibi ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$-tetrofosmim; imagem aos 15 a 30 min Protocolo de 2 dias: rep/esf ou esf/rep; 25 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$-sestamibi ou tetrofosmim</p> <p>SPECT — PARÂMETROS DE AQUISIÇÃO Posição do paciente: supina, braço esquerdo levantado (arco de 180°) Rotação: sentido horário Matriz: 64 × 64 modo <i>Word</i> Imagem/arco: 64 vistas (180°, desde OAD 45° até OPE 135°)</p> <p>SPECT — PARÂMETROS DE RECONSTRUÇÃO* Filtro interfatias Filtro de convolução: Butterworth Repouso: corte = 0,6; ordem = 8 Esforço: corte = 0,6; ordem = 8 Correção de atenuação: sim, sempre que possível Reformatação em ângulo oblíquo: sim, eixo longo vertical e horizontal, eixo curto SPECT gatilhado (<i>gated SPECT</i>) Aquisição de dados sincronizada com ECG: gatilho pela onda R 8 imagens por ciclo cardíaco</p>
--	--

Tabela 5 – Imagens com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmim: Resumo do protocolo (Lima, et al., 2008).

uma dose de 10 mCi fornece contagens suficientes mesmo com o colimador de alta resolução. As imagens de repouso podem começar 60-90 minutos após a dose, variando de 750.000 a 1 milhão de contagens por imagem, nas incidências anterior, OAE de 35 a 40 graus, OAE de 60 a 70 graus e LESq.

As altas taxas de contagens fornecidas pelos agentes marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ permitem a aquisição da imagem acoplada simultaneamente ao ECG. Este mesmo programa de computador também é usado para a realização da ventriculografia radionuclídica. A grande vantagem destes estudos sincronizados com o ECG é que a função do miocárdio pode ser avaliada pela análise da motilidade da parede miocárdica e pela medida do seu espessamento.

Têm sido desenvolvidos protocolos de um ou dois dias para realizar os estudos de repouso/stress com agentes marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Tanto o sestamibi quanto o tetrofosmim têm uma semi-vida biológica longa no miocárdio. Consequentemente, os estudos feitos no mesmo dia requerem uma dose baixa para o primeiro estudo e uma dose bem maior para o segundo. Alguns centros de Medicina Nuclear preferem fazer primeiro o estudo de stress ou esforço, enquanto que outros preferem fazer o de repouso. O primeiro estudo pode ser feito com 10 mCi (370 MBq) de sestemibi ou tetrofosmim marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, e o segundo pode ser feito 3 ou 4 horas depois com uma dose de 20 a 30 mCi (740 a 1.110 MBq) do mesmo traçador. A imagem deve ser interpretada levando em conta a actividade residual do exame

anterior, da mesma forma que a reinjecção de ^{201}Tl . Outra abordagem possível é fazer um uso combinado de um destes traçadores com o tálio. Se o ^{201}Tl for usado primeiro, a sua baixa energia não interfere na energia do tecnécio, mesmo os fotões de 167 KeV do ^{201}Tl , pois correspondem apenas a 10% (Thrall & Ziessman, 2003). Estes protocolos passam a ser caracterizados individualmente a seguir.

Protocolo de aquisição para agentes marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Para o exame em esforço é injectada uma dose de 555 MBq-1.11 GBq (15-30 mCi) no ponto máximo do exercício. O GSPECT é realizado 15 minutos a 2 horas após a injeccção, mas preferivelmente entre 15-30 minutos depois, de forma a maximizar o contraste associado aos possíveis defeitos do miocárdio em stress e minimizar a interferência hepatobiliar e intestinal.

Para o exame de repouso, é injectada uma dose de 555 MBq-1.11 GBq (15-30 mCi) no estado de repouso. O exame de SPECT é realizado 45-60 minutos após a injeccção, no entanto, um compasso de espera de 60 minutos é o mais indicado de forma a otimizar a remoção hepatobiliar do radiofármaco.

A realização do exame segundo um tempo demasiado prematuro após a injeccção resultará numa actividade hepática residual aumentada e num aumento de contagens na parede inferior adjacente, devido a efeitos de dispersão e dimensionamento. A imagiologia demasiado tardia irá provocar a diminuição da densidade total das contagens miocárdicas e aumentar a interferência gastrointestinal. Neste sentido, a janela de tempo associada a uma aquisição óptima está localizada no espaço de tempo em que o radiofármaco já foi eliminado do fígado, sem estar concentrado no tracto gastrointestinal (fluxo retrógrado).

No caso de haver sobreposição intestinal ou visceral com a parede inferior, podem ser efectuadas algumas medidas como beber água ou leite, ou ingerir alimentos calóricos, de forma a aliviar o problema antes de repetir as imagens tardias.

› Protocolo de dois dias

Os protocolos de dois dias demonstram alguma vantagem em relação ao aproveitamento das propriedades físicas, farmacocinética, aquisição, processamento e exibição de parâmetros

dos agentes marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$. As doses aplicadas para os protocolos de 1 e 2 dias estão contidas na [Tabela 6](#).

As vantagens de um protocolo de dois dias incluem no flexibilidade

Protocol	Sestamibi	Tetrofosmin
One-day protocol		
First dose	8–10 mCi	5–8 mCi
Second dose	22–30 mCi	15–24 mCi
Two-day protocol		
First dose	15–30 mCi	15–24 mCi
Second dose	15–30 mCi	15–24 mCi

Tabela 6 – Doses de agentes marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para a realização de uma CPM (Husain, 2007).

agendamento da imagiologia em repouso/stress, otimização do fluxo de pacientes, maior dose, inexistência de interferência ou contaminação, otimização do contraste associado à patologia com minimização da actividade de fundo, eliminação do estudo no segundo dia se a imagiologia em stress for normal e maior precisão na detecção de doença arterial coronária em pacientes com uma probabilidade reduzida de sofrerem desta doença. As desvantagens prendem-se com a necessidade de um segundo dia de estudo, maior incómodo para os pacientes, diagnóstico mais tardio e tempo de câmara associado ao necessário quando a imagiologia comporta a aquisição simultânea de dois isótopos, o que não é recomendado já que há interferência ao nível da janela de energia.

› Protocolo de um dia: repouso/stress ou stress/repouso

A sequência repouso/stress é significativamente melhor que a sequência de stress/repouso em relação à detecção da reversibilidade dos defeitos de perfusão induzidos pelo stress. Na sequência stress/repouso a actividade de repouso oculta alguns dos “defeitos” das imagens em stress, resultando na degradação do contraste da imagem e redução da detecção dos acontecimentos reversíveis.

Com a sequência de repouso/stress existe uma maior diferenciação de contagens entre áreas normais e anormais no miocárdio em stress. Esta diferença resulta numa melhor normalização da anormalidade nas imagens de repouso. É, também, importante referir a necessidade de um intervalo de 3 a 4 horas entre a sequência de repouso e a de stress, de

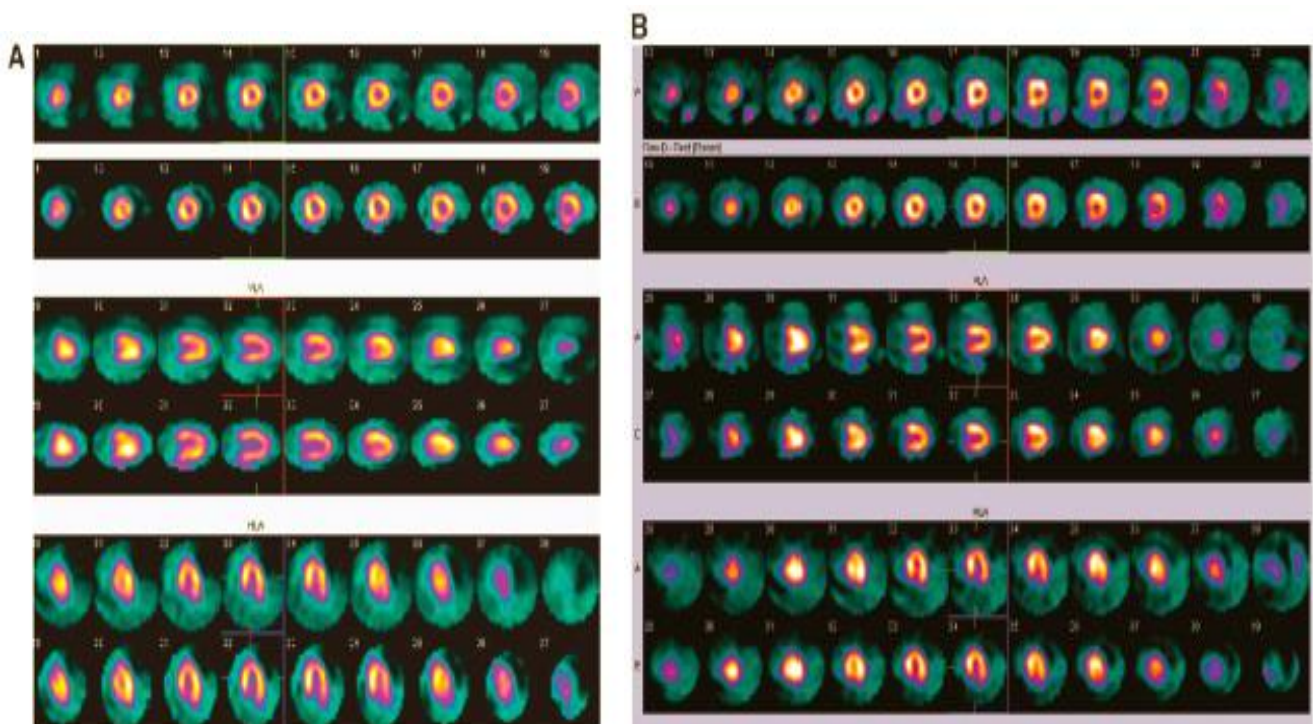


Figura 13 – (A) Imagens obtidas com o protocolo de dois dias com ^{99m}Tc -sestamibi. Os achados são normais. **(B)** Imagens obtidas com o protocolo de um dia com ^{99m}Tc -sestamibi. Os achados são normais (Husain, 2007).

forma a permitir o decaimento da radioactividade entre 29%-37%, providenciando um melhor contraste da imagem. No entanto, as *guidelines* da sociedade Americana de Cardiologia

Nuclear referem a possibilidade de prosseguir directamente da imagiologia em repouso para a imagiologia em stress, durante o protocolo de um dia, desde que a dose mais elevada seja 3.5-4.0 vezes a dose mais baixa. Na [Figura 13](#) encontram-se dispostas imagens de um protocolo de dois dias e de um protocolo de um dia (repouso/stress). Ambos os estudos são normais, sendo obtidos com a mesma câmara. As imagens dos estudos são muito semelhantes nas suas características e qualidade.

Protocolo de um dia com aquisição de dois radioisótopos

Um protocolo de um dia com dois radioisótopos como o ^{201}Tl e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi pode ser realizado através de uma aquisição em separado ou aquisição simultânea.

Protocolo de aquisição separada de dois radioisótopos

Numa aquisição em separado de ^{201}Tl em imagens de repouso, a contribuição deste radioisótopo para a janela de energia do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é insignificante ($\sim 2.9\%$). Factores de correcção para a contaminação cruzada entre as duas janelas de energia não são, por isso, necessários. A sensibilidade e especificidade totais para a detecção de doença arterial coronária são de $\sim 90\%$.

Para o protocolo de ^{201}Tl em repouso e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em stress, é injectada uma dose de 111-148 MBq (3-4 mCi) de ^{201}Tl em posição erecta, de forma a reduzir a captação pulmonar. As imagens SPECT de ^{201}Tl em repouso são realizadas após 10-15 minutos. Quando a imagiologia de repouso é finalizada, o paciente é encaminhado para a realização do teste de stress em tapete rolante ou de forma farmacológica. De seguida, é injectada uma dose de 555 MBq-1.11

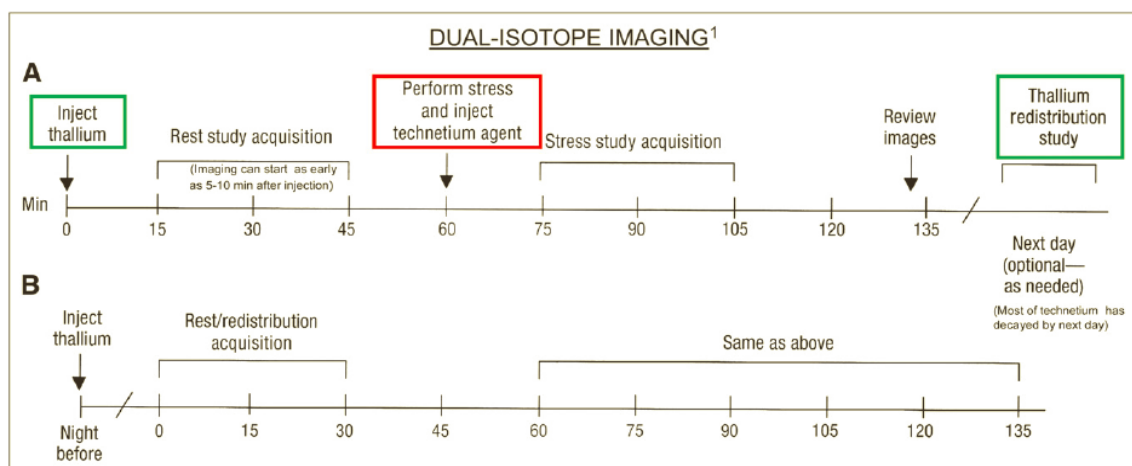


Figura 14 – Imagiologia com dois radioisótopos (Husain, 2007).

GBq (15-30 mCi) de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, e a imagiologia de SPECT começa após 15 minutos.

Para investigar a viabilidade do tecido, pode ser injectada uma segunda dose de ^{201}Tl , sendo a imagiologia efectuada na manhã seguinte; alternativamente, o ^{201}Tl pode ser injectado na noite anterior ao começo do exame. Na [Figura 14](#) está especificado um diagrama das

opções protocolares associadas à imagiologia de dois isótopos. As imagens de um estudo normal com dois isótopos estão identificadas na [Figura 15](#).

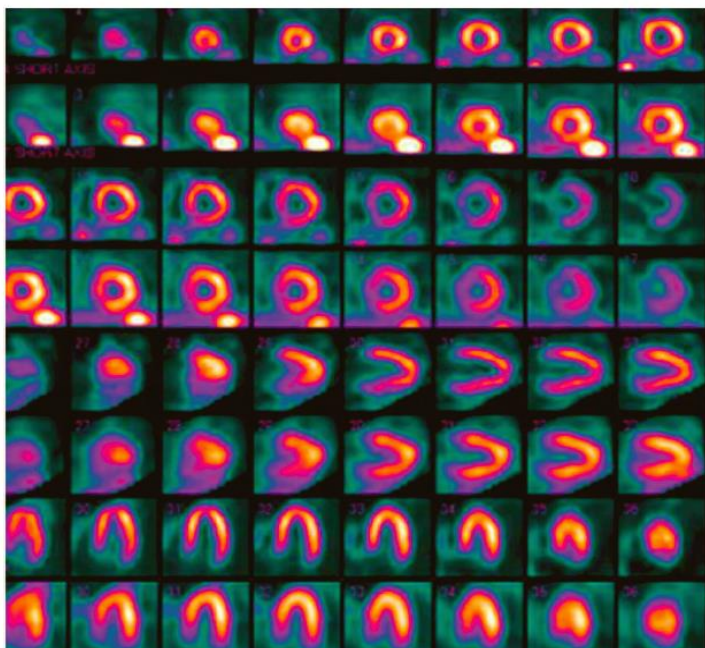


Figura 15 – Imagens obtidas com o ^{99m}Tc -sestamibi (fila de cima de cada par de filas) e com o ^{201}Tl (fila de baixo de cada par de filas), num protocolo com a administração de dois radioisótopos. Os achados são normais (Husain, 2007).

As vantagens do protocolo de aquisição separada de dois radioisótopos incluem a curta duração do estudo (< 2h), a não necessidade da correcção de interferências, contribuição insignificante de contagens provenientes do ^{201}Tl para a janela energética do ^{99m}Tc , minimização do problema da contaminação cruzada, maximização do contraste associado à patologia, imagens comparáveis em repouso e em stress, verdadeiro exame em repouso (o que permite uma melhor avaliação dos “defeitos” reversíveis), avaliação da viabilidade, dosimetria favorável,

exame mais prático para o paciente e uma sensibilidade e especificidade de ~90%.

As desvantagens deste protocolo incluem a comparação de imagens de repouso/stress obtidas com dois radioisótopos de características diferentes, variabilidade nos factores de atenuação, diferenças na resolução da imagem, maior efeito de Compton do ^{201}Tl do que do ^{99m}Tc , maior espessamento da parede do miocárdio com o ^{201}Tl do que com o ^{99m}Tc devido ao

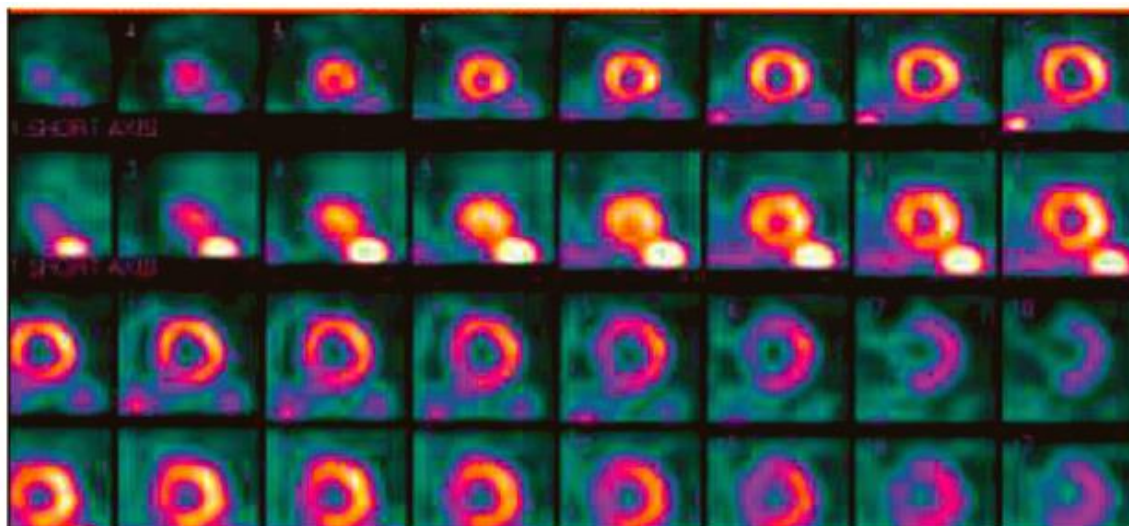


Figura 16 – A diferença de tamanho das cavidades normais ao serem obtidas com ^{99m}Tc -sestamibi (fila superior de cada par de filas) e com ^{201}Tl (fila inferior de cada par de filas), num protocolo com a utilização de dois radioisótopos (Husain, 2007).

aumento do efeito de dispersão com o ^{201}Tl ([Figura 16](#)), avaliação de baixa qualidade da

dilatação isquémica transitória devido ao aumento da cavidade ventricular esquerda com o ^{99m}Tc , dificuldade na avaliação de efeitos reversíveis de natureza minimal e a baixa energia dos fotões do ^{201}Tl (factor especialmente problemático em doentes obesos).

Protocolo de aquisição simultânea de dois radioisótopos

Este protocolo é baseado no pressuposto não comprovado de que o efeito da interferência entre as janelas de energia do ^{201}Tl e do ^{99m}Tc é insignificante. O efeito de dispersão do radioisótopo de alta energia ^{99m}Tc -sestamibi na janela do radioisótopo de baixa energia ^{201}Tl , resulta na diminuição do contraste dos defeitos associados à patologia em cerca de ~20% com o ^{201}Tl , e na sobrestimação da reversibilidade dos defeitos. Os métodos de correcção deste fenómeno não são conclusivos e não foram ainda validados clinicamente.

Para o protocolo de SPECT de aquisição simultânea de ^{201}Tl em repouso e ^{99m}Tc -sestamibi em stress é injectada uma dose de 111 MBq (3.0 mCi) de ^{201}Tl em repouso. O estudo de stress é efectuado dentro de um intervalo de 30 minutos. Após a aquisição de stress, é injectada uma dose de 925 Mbq (25 mCi) de ^{99m}Tc -sestamibi no pico do exercício e efectuados os estudos duais de SPECT num intervalo de 30 minutos.

As vantagens de um protocolo de aquisição simultânea de dois radioisótopos incluem a desnecessidade de duas sessões imagiológicas em separado, tempo de aquisição de câmara reduzido, tempo de estudo mais reduzido, menos artefactos de movimento, e coincidência exacta entre as imagens obtidas com ^{201}Tl e as obtidas com ^{99m}Tc .

As desvantagens deste protocolo incluem interferência e dispersão; além disso, a contribuição de fotões primários e de dispersão do primeiro radionuclido, no interior da janela fotónica do segundo radionuclido, resulta na degradação significativa da qualidade de imagem, resolução de imagem e quantificação. Este protocolo não é recomendado devido a estes problemas.

Notas Conclusivas

Não existe um protocolo único que, por si só, responda a todas as questões e problemas a avaliar. Tendo em conta a cinética dos radioisótopos, as suas propriedades físicas e as leis da Física, o protocolo de aquisição de dois dias com o ^{99m}Tc é, talvez, o mais vantajoso. No entanto, de um ponto de vista prático, em contexto clínico, o protocolo de um dia em repouso/stress com o ^{99m}Tc pode revelar-se como a melhor escolha.

Cada protocolo tem vantagens e desvantagens que devem ser compreendidas e tidas em consideração aquando o planeamento clínico. A equipa responsável pela aplicação do protocolo em contexto clínico deve perceber qual o protocolo que melhor se adapta ao *workflow* da equipa e aos valores da organização em causa, mantendo-o de forma a ser possível um processo comparativo, quando os estudos são repetidos no mesmo paciente (Husain, 2007).

Estudo de stress

<p>INDICAÇÕES</p> <p>Diagnóstico de síndrome da dor torácica</p> <p>Avaliação de doença arterial coronariana conhecida; localização e extensão da isquemia</p> <p>Avaliação do efeito da terapia medicamentosa</p> <p>Avaliação após angioplastia coronariana transluminal ou cirurgia de enxerto arterial coronariano</p> <p>Avaliação e prognóstico após infarto do miocárdio</p> <p>Avaliação da reserva miocárdica</p> <p>Avaliação pré-operatória de cirurgias de grande porte não-cardíacas</p> <p>Guia para terapia de reabilitação</p> <p>Triagem de pacientes de alto risco</p> <p>CONTRA-INDICAÇÕES</p> <p>Infarto agudo do miocárdio</p> <p>Angina instável</p> <p>Arritmia cardíaca severa, com risco de vida</p> <p>Doença inflamatória aguda do coração: miocardite, valvulite, pericardite</p> <p>Estenose aórtica crítica</p> <p>Edema pulmonar/insuficiência cardíaca congestiva</p> <p>Embolia pulmonar</p> <p>Hipertensão arterial severa</p> <p>Doença não-cardíaca severa intercorrente</p> <p>Pacientes não-cooperativos</p> <p>Incapacidade para dar consentimento</p>

Tabela 7 – Indicações e contra-indicações do teste de esforço (Thrall & Ziessman, 2003).

amplamente utilizado, antes do aparecimento da imagem de perfusão miocárdica. Na **Tabela 7** está descrito o resumo das mais importantes indicações e contra-indicações do teste de esforço.

Um tema recorrente em Medicina Nuclear é a habilidade de estender a capacidade diagnóstica dos procedimentos nucleares, aplicando manobras de intervenção no sentido de alterar a função do órgão, geralmente testando a sua capacidade de reserva. Intervenções cardíacas na forma de testes de stress são um ponto crítico no diagnóstico de doença arterial coronária. Durante vários anos o teste de esforço monitorizado através de ECG foi

As diferentes abordagens do teste de esforço, bem como as suas variações, podem gerar uma certa confusão. O objectivo do uso de um teste de esforço físico para diagnosticar uma doença arterial coronária é desmascará-la, aumentando o trabalho do coração e a demanda de oxigénio. Assim, a base fisiológica para os diferentes tipos de testes de esforço é a mesma, variando apenas o diagnóstico final, dependendo do parâmetro a analisar (**Tabela 8**).

O teste de esforço na passarela tradicional permite a detecção de isquémia através de

<p>BASES FÍSICAS</p> <p>Exercício físico aumenta a carga cardíaca; aumento da carga gera aumento de consumo de oxigénio</p> <p>Coronárias normais se dilatam e o fluxo aumenta</p> <p>Vasos estenosados não se dilatam; reserva de fluxo é limitada; isquémia miocárdica é induzida</p> <p>MANIFESTAÇÕES DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA</p> <p>Eletrocardiograma: o fluxo de íons através da membrana é prejudicado; atividade elétrica se altera e se manifesta como depressão do segmento ST no ECG</p> <p>Imagem de perfusão miocárdica: diminuição relativa de fluxo regional aparece na cintilografia como área fotopênica</p> <p>Ventriculografia radionuclídica: diminuição da contração do miocárdio que se manifesta como motilidade anormal regional ou queda global de parâmetros, incluindo fração de ejeção, ou ambas</p>
--

Tabela 8 – Bases físicas e medidas finais no teste de exercício (Thrall & Ziessman, 2003).

modificações características no ECG, causadas por alterações do fluxo de electrólitos através da membrana celular isquémica, a qual não suporta a troca normal de sódio e potássio. A alteração clássica do ECG é a depressão do segmento ST. Na cintigrafia de perfusão miocárdica a isquémia induzida manifesta-se como uma diminuição do fluxo regional relativo, que aparece na imagem como uma área segmentar deficiente em fotões ou “fria”, isto é, uma área hipoperfundida ou não-perfundida. Na ventriculografia radionuclídica, durante o período de esforço, a isquémia miocárdica é detectada pela motilidade prejudicada de um segmento da parede do ventrículo esquerdo ou pela função global do ventrículo, quando comparada ao exame de repouso. O miocárdio isquémico não se contrai normalmente, pelo que o sinal mais importante da isquémia é o desenvolvimento de uma anormalidade regional na motilidade da parede, induzida pelo esforço. Os profissionais de saúde devem estar informados acerca das indicações para interromper o exercício (Tabela 9), sendo a maioria delas relacionadas com a

Solicitação do paciente
Incapacidade de continuar devido a fadiga, dispnéia ou tonteira
Dor torácica
Síncope; vista turva
Palidez; sudorese
Ataxia
Claudicação
Taquicardia ventricular
Taquicardia atrial ou fibrilação
Aparecimento de bloqueio de ramo de segundo ou terceiro grau
Depressão de segmento ST > 3 mm
Diminuição da pressão sistólica
Aumento da pressão sistólica > 240 mmHg ou diastólica > 120 mmHg

manifestação de isquémia (Thrall & Ziessman, 2003).

A cintigrafia de perfusão miocárdica é utilizada conjuntamente com o teste de esforço de forma a induzir hiperemia coronária, particularmente adequada a pacientes com sintomas associados a períodos de esforço, já que desta forma é possível ligar os sintomas induzidos

Tabela 9 – Indicações para interromper um teste de esforço (Thrall & Ziessman, 2003).

durante o exercício à localização, extensão e gravidade dos padrões de perfusão anormais. Além disso, permite a incorporação de informação adicional acerca da capacidade funcional, mudanças electrocardiográficas induzidas pelo stress ou arritmias, e o uso da frequência cardíaca de reserva e frequência cardíaca de recuperação na avaliação da probabilidade e prognóstico de CAD (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Um dos pontos mais importantes no teste de esforço é que o grau do esforço seja suficiente para desmascarar as anormalidades subjacentes. Para o teste de esforço na passadeira, a adequação do esforço é avaliada pelo quanto o coração tem de trabalhar. A pressão arterial e a frequência cardíaca fornecem uma boa indicação externa do trabalho do coração. Ambos são monitorizados durante o teste de esforço. Neste sentido, um paciente que atinja um patamar > 85% da frequência cardíaca máxima (dada pela fórmula: $220 - \text{idade do paciente} = \text{frequência cardíaca máxima prevista}$) é considerado como tendo atingido um nível de esforço adequado para avaliação. Um outro indicador é o duplo produto, que é calculado multiplicando a frequência cardíaca máxima atingida pela pressão sistólica. Valores superiores a 25.000 são indicativos de um teste de esforço adequado. Assim, um teste de esforço que não preencha características tão simples costuma ser a principal razão para um estudo de stress falso-negativo. Na Tabela 10 estão resumidas as principais causas de estudos negativos.

Indivíduos saudáveis possuem uma grande reserva de fluxo sanguíneo, a tal ponto que o fluxo no esforço pode ser três a cinco vezes maior que o normal, já que os vasos são capazes de se dilatar, no entanto a

Estado geral precário; baixa tolerância ao exercício
Pouca motivação
Artrite ou outra disfunção músculo-esquelética
Doença pulmonar
Doença vascular periférica
Medicação (beta-bloqueador, bloqueador de canal de cálcio)
Angina
Arritmia
Insuficiência cardíaca

reserva de fluxo através de uma

Tabela 10 – Razões para não atingir o exercício adequado (Thrall & Ziessman, 2003).

estenose é limitada. Se o exercício for muito vigoroso, o miocárdio perfundido por uma artéria coronária com uma estenose hemodinamicamente significativa pode tornar-se isquémico. O fluxo de carácter reduzido para uma área deste tipo que seja menor do que para o miocárdio normal circundante resulta num menor aporte e fixação do radiofármaco. Isto é observado na cintigrafia como um defeito “frio” numa área pobremente perfundida.

Uma estenose coronária até 90% pode não estar associada a uma anormalidade de perfusão observável ou mesmo a sintomas, em condições de repouso. Hoje em dia discute-se amplamente o conceito do que é uma lesão hemodinamicamente significativa. Factores com o comprimento ou a irregularidade de uma estenose são claramente importantes, juntamente com a circunferência do estreitamento. Quando a sensibilidade da imagem de perfusão é avaliada, adoptando como *standard* o cateterismo cardíaco, são muito importantes os critérios utilizados para a análise. Neste sentido, muitas clínicas de angiografia coronária consideram significativa uma estenose de 70% ou mais, com base na queda rápida da capacidade de aumentar o fluxo de reserva, a jusante (Thrall & Ziessman, 2003).

Escolha do teste de stress apropriado

A escolha do teste de stress inicial deve ter em conta a avaliação do ECG em repouso, a capacidade física do paciente em se exercitar, o conhecimento e a experiência do avaliador e a tecnologia que se encontra disponível. Para a avaliação de CAD, o ECG em esforço deve ser a modalidade inicial escolhida em pacientes com ECG de repouso normal, que não se encontrem a tomar digoxin e que sejam capazes de se exercitar. Se, pelo contrário, o ECG em repouso apresentar alterações (depressão do segmento ST > 1 mm, hipertrofia do ventrículo esquerdo, bloqueio de ramo, ritmo acelerado, pré-excitação), se encontrar a tomar digoxina ou tenha sido alvo de um processo prévio de revascularização coronária, deve ser usada uma modalidade de imagem (imagiologia nuclear ou ecocardiografia) para a avaliação inicial.

Enquanto que a ecocardiografia providencia informação estrutural, a sua limitação prende-se no facto de não conseguir providenciar um diagnóstico em todos os casos, principalmente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou obesidade severa. A imagiologia nuclear com compostos marcados com ^{99m}Tc deve então ser, nestes casos, a

modalidade de escolha. A imagiologia nuclear apresenta uma maior sensibilidade mas menor especificidade que a ecocardiografia na detecção de isquémia miocárdica.

O stress farmacológico, complementado com a imagiologia nuclear, deve ser utilizado nos pacientes que sejam incapazes de se exercitar. Além disso, nos casos nos quais sejam detectados falsos-positivos na imagiologia nuclear em stress, a modalidade de escolha deve, também, recair sobre a imagiologia nuclear de stress atingido por via farmacológica (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005).

Técnica para a prova de stress

O paciente é preparado para a cintigrafia de esforço da mesma forma que para um teste de esforço convencional. O paciente deve estar em jejum e a medicação de acção cardíaca deve ser suspensa a critério do médico assistente. Na [Tabela 11](#) estão especificadas as principais drogas de acção cardíaca e o tempo mínimo para a suspensão das mesmas antes do

EXERCÍCIO	
Beta-bloqueadores	72 horas
Bloqueadores de canal de cálcio	48-72 horas
Nitratos (de liberação lenta)	12 horas
FARMACOLÓGICO	
Aminofilina	
Cafeína	

teste de esforço, no sentido de minimizar os efeitos residuais. Nos casos em que não é possível suspender a medicação, tal deve ser informado, já que

Tabela 11 – Drogas de acção cardíaca que interferem no teste de esforço e tempo recomendado para a suspensão (Thrall & Ziessman, 2003).

os betabloqueadores podem impedir o paciente de atingir a frequência cardíaca máxima, enquanto que os nitratos ou os bloqueadores dos canais de cálcio podem mascarar ou prevenir a isquémia miocárdica. Um teste negativo em vigência de medicação cardíaca tem um bom augúrio clínico, porém valor diagnóstico discutível. Ocasionalmente pode ser interessante fazer o teste sem suspensão da medicação para avaliar o efeito bloqueador da medicação sobre a isquémia.

No teste de esforço com 12 derivações e monitorização contínua, faz-se uma punção venosa e injecta-se soro fisiológico para manter a veia, de tal forma que não prejudique o desenrolar do teste. Quando o paciente atingir o pico máximo do esforço, o radiofármaco seleccionado é injectado, deixando o soro fluir rapidamente, porém com cuidado para não provocar extravasamento. No estudo com ^{201}Tl , algumas clínicas usam doses de 3.0 a 3.5 mCi e na prática dividem a dose em dois para fazer uma injeccção no esforço e reinjecção no repouso. Nos estudos com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin a dose depende do protocolo adoptado ([Tabela 5](#)).

Após a administração do radiofármaco o paciente deve manter o exercício por mais 30-90 segundos se possível. Isto garante que a captação inicial do radiofármaco reflecta o padrão de perfusão no pico do stress. A descontinuidade precoce do exercício pode resultar numa distribuição que reflecte apenas a perfusão submáxima e não a máxima.

No estudo com ^{201}Tl foi recomendado o início imediato das imagens para detectar lesões isquémicas que pudessem ser preenchidas logo nos primeiros minutos após a captação inicial do radiofármaco. Esta ocorrência incomum representava estenose de baixo grau. Hoje, a maioria dos serviços de Medicina Nuclear inicia as imagens em 10 minutos, para permitir que o coração se estabilize no tórax. Imediatamente após o pico máximo do esforço os pacientes respiram profundamente, os pulmões estão totalmente expandidos e o diafragma está deslocado para baixo, e à medida que o paciente retorna ao estado basal, o diafragma retorna e o coração move-se para cima. Este movimento do coração é particularmente indesejado quando acontece durante a aquisição SPECT, pois em cada projecção o coração está numa posição ligeiramente diferente. O compromisso de evitar a perda de uma área de isquémia leve com ^{201}Tl é obter uma imagem planar por 10 minutos, enquanto a respiração do paciente se estabiliza. A incidência oblíqua anterior esquerda de 40 graus (OAE 40°) é a melhor incidência do ponto de vista da sensibilidade para detectar lesões. O estudo SPECT ou as imagens planares usuais devem ser feitas em seguida. Isto não é válido para traçadores marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, porque a imagem mais tardia permite melhor relação órgão alvo/não-alvo, ou seja, maior eliminação da radiação de fundo (Thrall & Ziessman, 2003).

Alternativas ao teste de esforço na passadeira –stress farmacológico para a indução de hiperemia coronária

O stress atingido durante o período de exercício é a modalidade preferida de forma a induzir a hiperemia coronária, já que permite a correlação entre os sintomas associados ao exercício e os padrões de perfusão, providencia informação em relação ao tempo de duração do exercício e à presença e extensão de mudanças electrocardiográficas associadas a isquémia, factores estes que permitem obter informação importante em relação ao diagnóstico e prognóstico. No entanto, uma parte substancial dos pacientes são incapazes de atingir um nível de exercício que seja suficiente para a realização de um exame óptimo. Os pacientes com sintomas associados à realização de exercício podem não conseguir efectuar o processo de exercício de forma a expor ou reproduzir esses mesmos sintomas, não atingindo mais do que 85% da frequência cardíaca máxima. À medida que aumentam os níveis de envelhecimento da população, aumentam o número de morbilidades associadas, como a doença vascular

Exercício isométrico (ação de agarrar com a mão)
 Estimulação eléctrica atrial
 Estimulação eléctrica esofágica
 Teste de pressão com gelo
 Estímulo ventricular; potenciação pós-extra-sistólica
 Estresse farmacológico: dipiridamol, adenosina, ergonovina, catecolaminas, dobutamina

periférica e os diabetes, e consequentemente aumenta a proporção de pacientes propostos para a realização do exame de stress que são incapazes de atingir os requeridos níveis de exercício, tendo que

Tabela 12 – Alternativas para o teste de esforço em passadeira no procedimento de stress cardíaco (Thrall & Ziessman, 2003).

efectuar um teste alternativo ao tradicional exame de esforço na passadeira (Tabela 12). Nestes pacientes o estado de stress pode ser atingido por via farmacológica de forma a induzir hiperemia coronária. Os agentes farmacológicos para a indução de stress mais comumente

usados podem ser divididos naqueles que actuam como vasodilatadores arteriоlares coronários (adenosina, dipiridamol e regadenosona) e agentes adrenérgicos como a dobutamina (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Alguns dos testes alternativos ganharam popularidade rapidamente, incluindo o teste de pressão por frio. Outras técnicas, como o exercício isométrico e o movimento de agarrar com a mão, tornaram-se úteis como adjunto do teste de esforço farmacológico. Testes provocativos com ergonovina têm sido utilizados em pacientes com suspeita clínica de angina de Prinzmetal. A ergonovina provoca um espasmo coronário que não pode ser elucidado durante o teste de esforço comum ou outro teste de esforço. Esta não é uma indicação comum e de certa forma é perigosa, já que o antídoto para o espasmo coronário induzido pela ergonovina é a nitroglicerina intracoronária. Tendo isto em conta, é necessário referir, no entanto, que a alternativa mais importante do teste de esforço na passadeira é o teste de esforço farmacológico (Thrall & Ziessman, 2003).

Heterogenicidade da heperemia coronária com o stress farmacológico

Com a administração de dipiridamol ou adenosina, os vasos de resistência na área subentendida por um vaso epicárdico normal dilatam, diminuindo a resistência coronária e levando a um aumento do fluxo sanguíneo coronário quatro a cinco vezes superior ao normal. A resistência coronária numa área irrigada por um vaso epicárdico estenótico é diminuída em repouso, e apenas reduções inexistentes ou minoritárias podem ocorrer. Como tal, o fluxo sanguíneo miocárdico nesse território não se altera, ou pode até diminuir ligeiramente devido à vasodilatação periférica e descida da pressão sanguínea diastólica característica do stress farmacológico. O resultado final destas mudanças é a heterogeneidade do fluxo sanguíneo miocárdico (aumentado em território normal e relativamente inalterado no território irrigado pelo vaso epicárdico estenótico) A administração de um radiofármaco de perfusão, nestes casos, demonstra um defeito na área irrigada pelo vaso estenótico) (Figura 17).

Durante o processo de stress em exercício, o aumento da procura de oxigénio no miocárdio e a limitação das reservas deste gás criam um conflito ao nível da necessidade de procura-fornecimento, causando na maioria dos casos uma isquémia celular. Quando o stress é induzido por via farmacológica, o defeito de perfusão pode representar apenas a heterogeneidade nas reservas de fluxo coronário. A “procura” pode variar um pouco durante o processo de stress farmacológico. Existe muitas vezes uma redução na pressão sanguínea acompanhada por um reflexo, apesar de modesto, aumento da frequência cardíaca, de forma a que o duplo produto – que reflecte a procura de oxigénio – pouco se modifique durante a vasodilatação em stress. Desta forma, o conflito procura-fornecimento pode não ocorrer e a isquémia celular pode ser inexistente, apesar dos defeitos de perfusão induzidos pelo vasodilatador.

Em alguns casos específicos, pode estar presente uma verdadeira isquemia miocárdica relacionada com o desenvolvimento de um roubo coronário. Este fenómeno parece ocorrer quando uma determinada área de perfusão miocárdica, irrigada por uma severa estenose epicárdica, é também dependente de vasos colaterais de artérias coronárias remotas. O fluxo

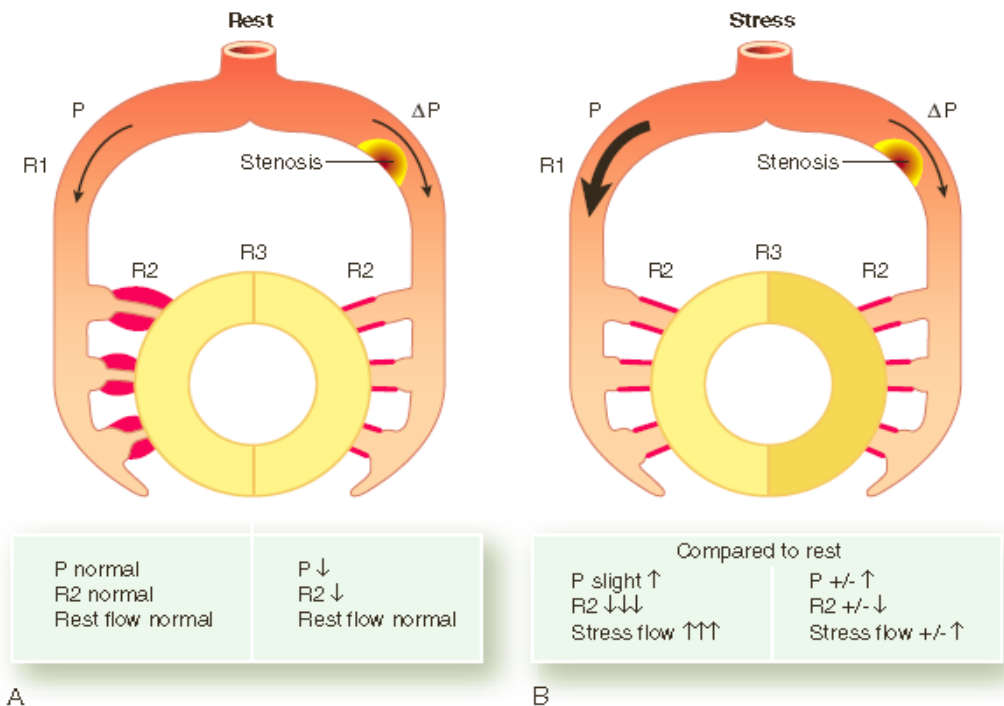


Figura 17 – Efeito da resistência coronária na reserva de fluxo coronário. **A:** Em repouso, o fluxo é impulsionado pela carga de pressão (P) no final proximal do sistema. R1 refere-se à resistência oferecida pelos grandes vasos de condutância epicárdicos. R2 representa a resistência arteriolar coronária, que regula predominantemente o fluxo sanguíneo coronário. R3 representa a resistência providenciada pela tensão das paredes do subendocárdio. Em repouso, num vaso normal (vaso esquerdo), está presente alguma resistência vasoconstritora. No caso da existência de uma estenose coronária epicárdica (vaso direito), o fluxo sanguíneo em repouso pode ser mantido, assim como a resistência coronária pode ser reduzida a jusante (R2 reduzido) através da dilatação auto-regulatória das arteríolas. Como tal, com uma resistência mais baixa, o fluxo em repouso pode ser mantido apesar da carga de pressão mais baixa na parte distal da estenose. Um radiofármaco de perfusão demonstraria uma captação homogénea em repouso. **B:** Com o stress em exercício ou através da administração de um vasodilatador arterial coronário, como o dipiridamol ou a adenosina, a perfusão aumenta substancialmente na zona irrigada por uma artéria epicárdica normal (vaso esquerdo) à medida que a resistência (R2) se torna mínima. No entanto, existe uma reserva de fluxo embotado na área suprida pela estenose (vaso direito) devido ao facto de a maioria da reserva do vasodilatador no nível R2 ter sido usada para a manutenção do fluxo em repouso. Desta forma, é estabelecida a heterogeneidade do fluxo (baseada na presença de uma estenose a montante), podendo ser imagiológicamente visualizada, através de um radiofármaco de perfusão, sob a forma de um defeito no território abrangido pelo vaso estenótico (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

sanguíneo através destas coronárias colaterais está dependente da pressão de perfusão, principalmente se as colaterais se encontram ameaçadas, isto é, se o vaso sanguíneo que lhes dá origem está comprometido por uma estenose coronária moderada. Neste caso, a administração de um agente de vasodilatação em stress diminui a pressão de perfusão que irriga as colaterais, provocando a diminuição do fluxo colateral. O fluxo direccionado à área irrigada pela severa estenose epicárdica pode então diminuir, comparativamente com o fluxo em repouso, e esta irrigação diminuta pode criar o conflito procura-fornecimento e uma verdadeira isquemia miocárdica, com a depressão do segmento ST no ECG.

Efeitos hemodinamicos do mecanismo de vasodilatação em stress farmacológico

A administração de dipiridamol, adenosina e regadenosona resulta numa resposta sistémica mediada pelos receptores da adenosina, assim como na vasodilatação coronária, com uma redução média de 8 a 10 mm Hg de pressão sanguínea sistólica e diastólica, geralmente acompanhada de um aumento reflexo da frequência cardíaca. A magnitude do aumento da frequência cardíaca é variável, usualmente entre 10-20 batimentos/min. Pode ser observada uma resposta sob a forma de frequência cardíaca embotada, em pacientes que tomam bloqueadores beta ou em diabéticos com insuficiência autónoma subjacente.

Mecanismo de vasodilatação arterial coronária em stress farmacológico

Adenosina e Dipiridamol

A estimulação dos receptores da adenosina A_{2a} nas células de músculo liso provoca o aumento da produção de adenilato ciclase, o aumento da adenosina monofosfato cíclica intracelular e outros efeitos que permitem o vasorelaxamento. Com a vasodilatação arteriolar máxima (diminuição máxima da resistência coronária) a circulação sanguínea coronária aumenta.

A adenosina é um complexo molecular poderoso e endógeno que actua como um regulador da circulação sanguínea em muitos órgãos, inclusive ao nível da circulação coronária.

É responsável pela existência de outros efeitos, mediados por diferentes subtipos de receptores (Figura 18). Os receptores da adenosina A_1 estão presentes no nó sinusal e atrioventricular (AV) e mediam a frequência cardíaca

diminuída e a condução nodal AV. Os receptores da adenosina A_{2b} estão presentes nos bronquíolos e na vasculatura

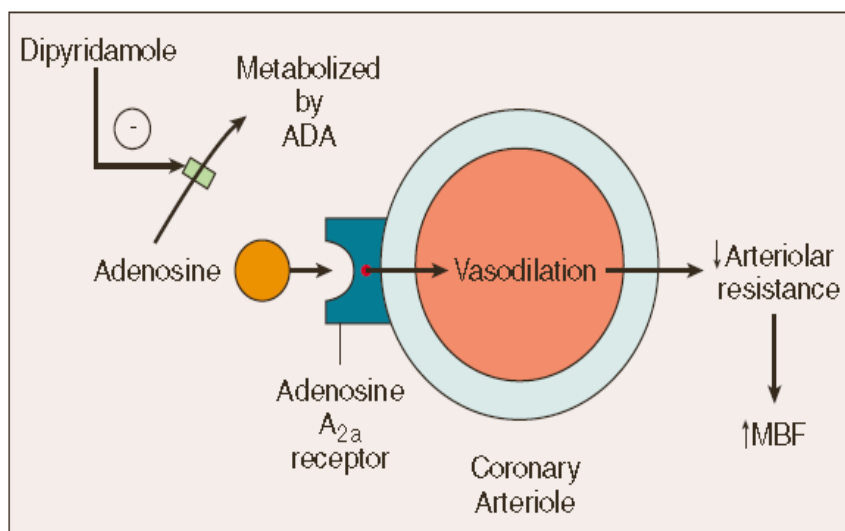


Figura 18 – Esquemática do mecanismo de acção do dipiridamol e da adenosina. A adenosina, exogenamente administrada, actua directamente no seu receptor de forma a provocar uma vasodilatação arteriolar coronária e, desta forma, permitir um aumento no fluxo sanguíneo miocárdico (MBF) à medida que a resistência é minimizada. O receptor da adenosina A_{2a} é responsável pela mediação da vasodilatação arteriolar coronária, que é a base para o teste de stress farmacológico. O dipiridamol bloqueia o retransporte intracelular da adenosina, inibindo também a adenosina deaminase (ADA), provocando o aparecimento de elevadas concentrações de adenosina intracelular e intersticial, que de seguida interage com o seu receptor (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

periférica, e a sua estimulação pode resultar na constrição bronquial e vasodilatação periférica.

Estudos demonstraram que a administração de uma dose de 140 µg/kg/min de adenosina induz uma hiperémia coronária máxima, sem aumento adicional na circulação sanguínea coronária máxima em doses mais elevadas. Após o início da infusão intravenosa de adenosina, a circulação coronária máxima ocorre após uma média de 84 segundos com um intervalo de até 125 segundos. O dipiridamol bloqueia o novo transporte de adenosina e inibe a adenosina desaminase, responsável pela quebra intracelular da adenosina. Como tal, o dipiridamol actua como um vasodilatador arteriolar coronário indirecto, aumentando as concentrações intracelulares e intersticiais de adenosina (Figura 18). Para além de potentes vasodilatadores, a adenosina e o dipiridamol são capazes de provocar um aumento de 3 a 4 vezes do fluxo coronário normal. Até ao momento, são ambos equivalentes no que respeita ao diagnóstico da doença arterial coronária. O novo agente regadenosona é semelhante à adenosina no sentido em que interage directamente com o receptor da adenosina A_{2a} .

Efeitos secundários: Os efeitos secundários associados ao stress farmacológico são comuns e resultam da estimulação dos receptores da adenosina A_1 , A_{2b} e A_3 . Após o stress induzido com dipiridamol, aproximadamente 50% dos pacientes relatam a existência de um efeito secundário. Em relação à adenosina essa percentagem pode chegar aos 80%, com os efeitos secundários a incluírem rubor, dor torácica (angina) e falta de ar (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

A adenosina tem a vantagem de um $T_{1/2}$ plasmático muito curto. Como tal, se surgirem sintomas não é necessária a administração de um antídoto, basta interromper a infusão. A acção do dipiridamol é mais prolongada. Os efeitos colaterais incluem dor torácica, náuseas, vômitos, sonolência, cefaleias, dispneia e hipotensão (Thrall & Ziessman, 2003).

Devido ao efeito da adenosina no sistema de condução, pode desenvolver-se um bloqueio AV durante a administração desta substância. Em aproximadamente 10% dos pacientes é observado um bloqueio AV em primeiro grau, com 5% a desenvolverem um bloqueio de segundo ou terceiro graus. O bloqueio AV é mais comumente observado em pacientes estudados enquanto tomam bloqueadores beta ou redutores da frequência cardíaca bloqueadores dos canais de cálcio. Pacientes com evidência de bloqueio AV em segundo ou terceiro grau, na ausência de um pacemaker, não devem ser objecto da administração de adenosina. No entanto, pacientes com bloqueio AV em primeiro grau ou bloqueio do ramo esquerdo conseguem tolerar bem a infusão desta substância, sem exacerbação das anormalidades associadas à condução.

Em contexto clínico, cerca de 20% a 25% dos pacientes que realizaram teste de esforço farmacológico com dipiridamol referem dor torácica. Apesar de poder representar uma isquémia miocárdica regional baseada num roubo coronário, a dor torácica pode também ocorrer em pacientes sem mudanças isquémicas electrocardiográficas e com estudos de perfusão normais, devido ao envolvimento dos receptores A_1 da adenosina na via nociceptiva, influenciando a sensação de dor torácica. Como tal, este efeito, por si só, é apenas um achado não específico durante o processo de vasodilatação farmacológica de stress (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012). No entanto, a dor torácica desaparece com a suspensão da infusão, especialmente quando se usa adenosina. O antídoto do dipiridamol é a aminofilina intravenosa (125 a 250 mg), que deve ser repetida (Thrall & Ziessman, 2003).

A depressão do segmento ST é vista em aproximadamente 10% dos casos, sendo a consequência fisiológica da indução de um roubo coronário e isquemia miocárdica regional. Estes pacientes apresentam, muitas vezes, defeitos de perfusão extensos e severos, e mais comumente doença multiarterial colateralizada na angiografia (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012). Em algumas clínicas, o procedimento de rotina inclui a administração de 50 mg de aminofilina após o final da captação. Nos casos severos de angina, pode ser usada nitroglicerina sublingual (Thrall & Ziessman, 2003). A reversibilidade dos efeitos secundários dos agentes de stress farmacológicos será desenvolvida mais à frente.

Os primeiros relatórios do uso de dipiridamol referiam a existência de episódios não frequentes mas severos de broncoespasmo, provavelmente relacionados com um mecanismo não específico mediado pelos receptores da adenosina. Como tal, os pacientes com um historial clínico de doença reactiva das vias aéreas não devem ser alvo de vasodilatação com dipiridamol. Contudo, aqueles que padecem de doença pulmonar obstrutiva, sem a presença de um componente reactivo em relação às vias aéreas, geralmente toleram bem o procedimento.

Existem novos agentes farmacológicos de vasodilatação de stress em processo de síntese que são agentes agonistas mais específicos em relação ao receptor A_{2a} da adenosina. Os primeiros estudos sugerem resultados idênticos aos da adenosina em termos imagiológicos, no entanto com menos efeitos secundários e menos graves, reportando, assim para uma maior especificidade em relação ao receptor A_{2a} . Um destes agentes, o regadenoson, possui uma performance imagiológica semelhante à da adenosina, com alguns efeitos secundários a terem uma menor expressão. No entanto, o perfil geral dos efeitos secundários desta substância não varia muito em relação ao da adenosina, sendo administrado em bólus.

Reversibilidade dos efeitos secundários: Compostos de metilxantina como a teofilina e a cafeína actuam como antagonistas competitivos da adenosina ao nível do receptor. A infusão de aminofilina intravenosa antagoniza os efeitos dos agentes de vasodilatação de stress. Como foi referido anteriormente, a adenosina tem uma semi-vida muito curta (20-30 segundos), e como tal, a administração de aminofilina raramente é necessária, ou seja, a simples paragem da infusão resulta na cessação dos sintomas dentro de 20-30 segundos. Após a administração intravenosa de dipiridamol, a infusão de aminofilina de aproximadamente 1-2 mg/kg, administrada durante 30 segundos, provoca a reversão dos efeitos secundários (assim como os efeitos de vasodilatação coronários), usualmente no espaço de 1-2 minutos. Como os efeitos de vasodilatação coronários são também revertidos, a reversão do dipiridamol deve ser retardada até, pelo menos, 1-2 minutos após a administração do radiofármaco, se tal for seguro do ponto de vista clínico. Se tal não for possível, o verdadeiro padrão de perfusão em stress pode não ser obtido. De forma geral, os efeitos secundários do processo de stress farmacológico conseguem ser tolerados durante este período de tempo. No entanto, na presença de efeitos mais severos, como por exemplo dificuldade respiratória grave, broncoespasmo ou anormalidades mais dramáticas do segmento ST, a reversão prematura do dipiridamol é prudente. Como a cafeína é um composto de metilxantina e antagoniza o efeito da adenosina no seu receptor, é de extrema importância que os pacientes sejam instruídos a evitarem este composto, idealmente durante 24 horas, antes do procedimento de stress farmacológico.

Em alguns pacientes, a isquémia miocárdica provocada durante o stress farmacológico desencadeia uma cascata de eventos que mantém a isquémia mesmo após a reversão dos efeitos do vasodilatador com aminofilina. A sensação de dor torácica pode levar à exacerbação da resposta do sistema simpático, com a elevação da frequência cardíaca e pressão sanguínea. Nestes casos, quando foi administrada aminofilina para a reversão dos efeitos do vasodilatador, é seguro administrar nitroglicerina sublingual ou outras substâncias que possam aliviar a isquémia miocárdica. No entanto, não é segura a toma de nitroglicerina sublingual antes da aminofilina. Devido ao facto de o processo de vasodilatação estar presente ao nível sistémico durante o stress farmacológico, a administração de nitroglicerina antes da aminofilina pode levar a uma hipotensão sistémica substancial.

Um pequeno número de pacientes podem encontrar-se a tomar dipiridamol oral pelos seus efeitos antiplaquetários. Como o dipiridamol é um inibidor da adenosina desaminase e previne o rápido colapso da adenosina, a infusão de adenosina intravenosa em pacientes que se encontrem a tomar dipiridamol oral, pode ser acompanhada por um efeito associado à adenosina muito mais prolongado do que o normal. Como tal, nestes casos, o dipiridamol oral deve ser parado num tempo apropriado antes do stress farmacológico com adenosina. É necessário referir, no entanto, que o dipiridamol oral como agente terapêutico pré-existente, não complica a performance intravenosa do dipiridamol (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Protocolos: Os detalhes técnicos dos protocolos para o uso do dipiridamol e da adenosina são significativamente distintas, devido às semi-vidas diferentes para os efeitos farmacológicos. Quando se usa dipiridamol, é mantida uma veia periférica com uma solução salina de 0,9%. O medicamento é infundido com uma dose de 0,14 mg/kg/min durante 4 minutos (Tabela 13). O radiofármaco seleccionado é injectado 7-9 minutos após o início da infusão e a aquisição de imagem deve ocorrer 12-15 minutos após essa infusão. Durante o

TEMPO A PARTIR DA INFUSÃO DE DIPIRIDAMOL	PROTOCOLO
0-4	Obter ECG basal e medir a pressão arterial; reavaliar em intervalos de 1 min
7-9	Administrar dipiridamol intravenoso na dose de 0,14 mg/kg/min durante 4 min Injetar o radiotraçador de perfusão no 7 ^o ao 9 ^o min a contar do início da infusão
12	Iniciar a aquisição da imagem aos 12 min (5 min após o radiotraçador)
10-12 (ótimo)	Administrar 75 a 100 mg de aminofilina lentamente via intravenosa para reverter os efeitos do dipiridamol

procedimento de infusão, no intervalo anterior à administração do radiofármaco, em alguns departamentos, o paciente é aconselhado a fazer um exercício isométrico com a mão (acto de segurar algo) ou a andar durante algum tempo de forma a potenciar o efeito do medicamento

Tabela 13 – Cintigrafia de perfusão com dipiridamol: resumo do protocolo (Thrall & Ziessman, 2003).

administrado (Thrall & Ziessman, 2003). Desta

forma, é promovida a subida da pressão sanguínea periférica, e consequentemente, a subida da pressão de perfusão coronária. Esta abordagem, apesar de não consensual em relação à eficácia dos resultados obtidos, pode ser útil antes do exame em doentes com baixa pressão arterial, de forma a evitar uma hipotensão significativa.

Em combinação com os agentes de vasodilatação em stress farmacológico tem sido aconselhado um exercício reduzido em passadeira. Apesar de não ser demonstrada uma clara vantagem em termos de diagnóstico, é relatada uma redução ao nível dos efeitos secundários dos agentes de vasodilatação, assim como, uma redução da captação extracárdica do radiofármaco, aumentando a qualidade de imagem (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

O protocolo para a adenosina é de 140 µg/kg/min durante 6 minutos. O radiofármaco seleccionado é injectado 3 minutos após o início da infusão da adenosina. A imagem deve iniciar 5 minutos após a administração do radiofármaco. Os pacientes devem estar em jejum antes do exame e, pelas razões referidas anteriormente, as metilxantinas devem ser suspensas sempre que possível para a realização do estudo e a cafeína deve ser evitada, pois pode antagonizar o dipiridamol e a adenosina (Thrall & Ziessman, 2003).

Dobutamina

Em alguns pacientes o stress por via farmacológica é contra-indicado devido à presença de doença reactiva broncoespástica das vias aéreas ou à toma de metilxantinas. Nestes casos, pode ser usada dobutamina intravenosa no sentido de induzir uma hiperemia coronária. Esta substância tem um tempo de acção relativamente rápido, com uma semi-vida de aproximadamente 2 minutos. A dose inicial é de 5 µg/kg/min, e aumenta de forma gradual em 5 µg/kg/min a cada 3 minutos, até uma dose máxima de 40 µg/kg/min (Figura 19B) (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

A dobutamina é uma catecolamina sintética que actua nos receptores α_1 , β_1 e β_2 -adrenérgicos e tem propriedades inotrópicas e cronotrópicas, que aumentam a capacidade de trabalho do coração. A infusão de dobutamina aumenta a perfusão miocárdica quando as coronárias estão normais, no entanto, na presença de estenose significativa, este aumento não ocorre em resposta à dobutamina. Assim a diferença de resposta das coronárias normais, em relação às que

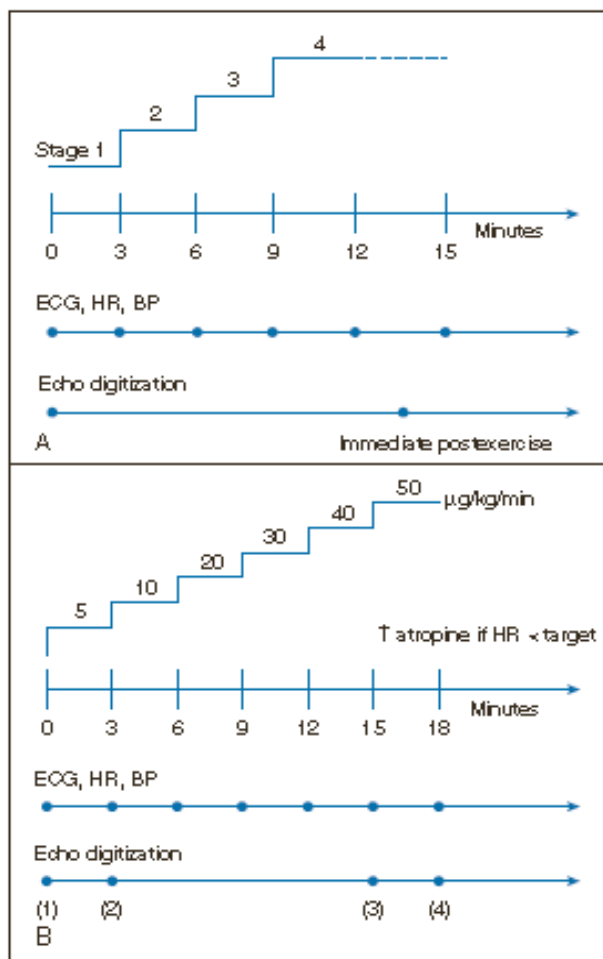


Figura 19 – A: Protocolo típico de exercício. B: Protocolo de stress farmacológico com dobutamina. BP=pressão sanguínea, ECG=electrocardiografia, HR=frequência cardíaca (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

padecem de estenose, dita o uso desta substância na imagem de perfusão miocárdica (Thrall & Ziessman, 2003). Em doses mais baixas, o efeito predominante é o aumento da capacidade de contracção através dos receptores adrenérgicos. À medida que a dose aumenta para além de 10 µg/kg/min, a frequência cardíaca aumenta de forma continuada, e o aumento da demanda de oxigénio estimula o aumento da circulação sanguínea miocárdica.

A resposta hemodinâmica à dobutamina envolve geralmente um modesto aumento na pressão sistólica e uma modesta redução na pressão diastólica em doses até 20 µg/kg/min, com apenas pequenas alterações adicionais após essa dose. Como o aumento da circulação sanguínea miocárdica está dependente do aumento da demanda de oxigénio, a sensibilidade óptima para a cintigrafia de perfusão miocárdica, baseada na heterogeneidade do fluxo, depende da obtenção de uma frequência cardíaca adequada, o que requer por sua vez, uma elevada dose de dobutamina (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012). A acuidade relatada na cintigrafia com dobutamina e ²⁰¹Tl é alta, com uma sensibilidade na faixa dos 90% e especificidade de 85%.

A maior limitação para o uso da dobutamina é a ocorrência de efeitos colaterais, tais como dor torácica, palpitações, arritmias, taquicardia ventricular não sustentada e a incapacidade, de muitos pacientes, em tolerar a dose máxima necessária. Este agente é, por isso, considerado como um agente farmacológico de segunda linha. No entanto, em alguns pacientes seleccionados, com contra-indicação para a cintigrafia com dipiridamol ou adenosina, a dobutamina pode ser uma alternativa (Thrall & Ziessman, 2003). 10% dos pacientes podem experienciar um processo hipotensivo, possivelmente devido à estimulação dos mecanorreceptores do miocárdio quando a contracção se encontra aumentada, com a consequente retirada do tónus constritor periférico. A hipotensão sentida durante o stress farmacológico com dobutamina não tem as mesmas implicações, em termos de prognóstico, do que aquela induzida durante o stress atingido através do exercício. Devido à semi-vida relativamente curta da dobutamina, os efeitos secundários desaparecem geralmente alguns minutos após a paragem da infusão, e podem ser eliminados mais rapidamente através da administração intravenosa de bloqueadores beta (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Teste de stress como ferramenta de prognóstico

Os resultados do teste de stress são, na maioria dos casos, vitais para a definição da necessidade de se realizar angiografia e revascularização coronária. No caso do ECG em stress, a pontuação de Duke para o exame em passadeira é um método validado e útil, tanto para diagnóstico como para prognóstico. Uma pontuação de Duke de elevado risco equivale a uma baixa capacidade de exercício, com angina e mudanças prematuras no segmento ST.

Os pacientes que consigam exercitar-se na passadeira durante um período de tempo superior a 5 minutos, usando o protocolo de Bruce, sem a presença de angina ou alterações do segmento ST, apresentam um risco reduzido de morte cardíaca subsequente (< 1% de mortalidade anual). No entanto, pacientes com exames de stress marcadamente anormais têm um risco elevado de morte subsequente (> 3% de mortalidade anual), fazendo da angiografia e revascularização coronárias uma opção apropriada.

Os testes imagiológicos conseguem fornecer informação adicional relativa ao prognóstico, especialmente quando os resultados do ECG de stress estão inseridos numa categoria de risco intermédio. Em relação à imagiologia nuclear, um exame de stress de perfusão miocárdica normal (em exercício ou farmacológico) é altamente preditivo da ausência de uma doença coronária grave e de um baixo risco de morte subsequente. Grandes defeitos de perfusão induzidos pelo stress, defeitos múltiplos de tamanho moderado, ou um grande defeito fixo com dilatação do ventrículo esquerdo ou elevada captação pulmonar de ²⁰¹Tl, representam achados de elevado risco (Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, 2005).

Teste de esforço para a estratificação de risco pós-enfarte do miocárdio

Outra aplicação importante do teste de perfusão miocárdica é na conduta e na estratificação de risco de pacientes pós-enfarte agudo do miocárdio (Figura 20). Nestes casos,

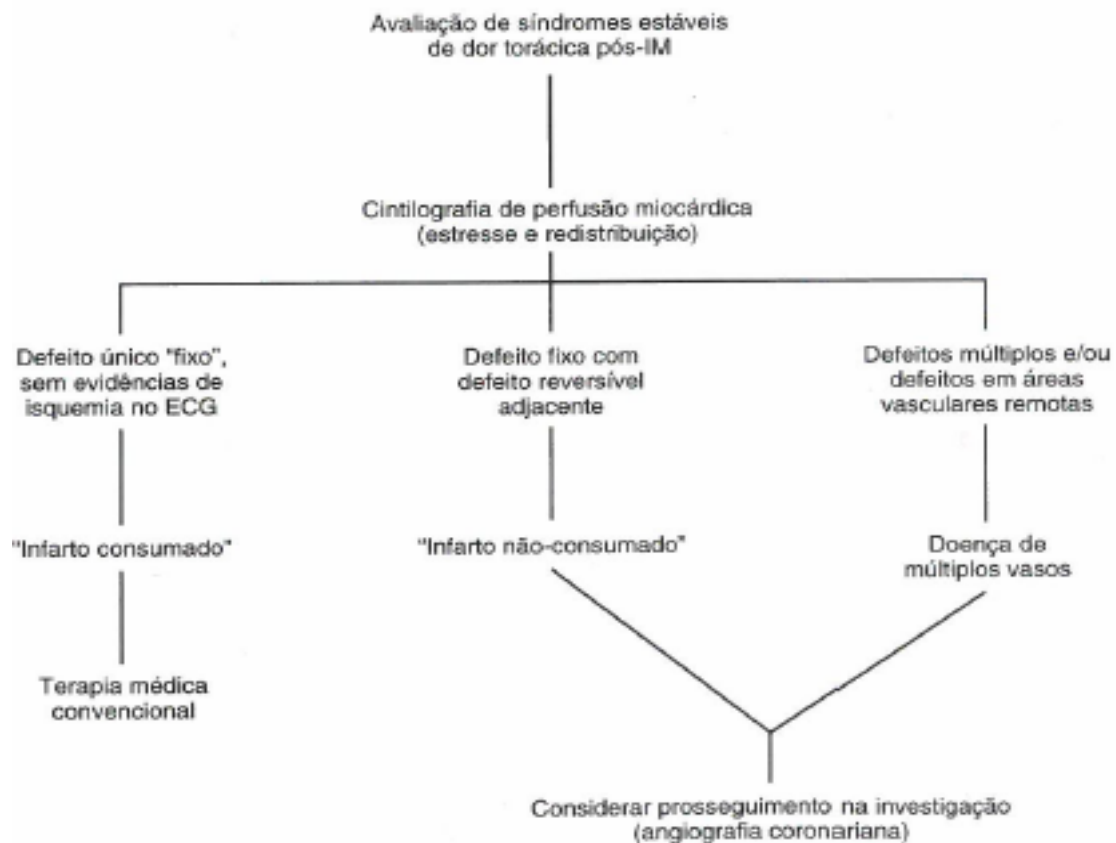


Figura 20 – Esquema diagnóstico que ilustra a incorporação da CPM na estratificação de risco após enfarte do miocárdio. IM=enfarte do miocárdio, ECG=electrocardiograma (Thrall & Ziessman, 2003).

os pacientes são rotineiramente avaliados antes de deixarem o hospital. Os resultados combinados de um ECG de esforço em passadeira ou cintilografia de perfusão miocárdica com teste de esforço em passadeira ou farmacológico com dipiridamol tornaram-se centrais para a tomada de decisão clínica.

Tal como indicado no esquema de decisão, se o paciente possui um defeito fixo único ou nenhum defeito, com um ECG sem evidências de isquémia após um teste de esforço adequado, ele é tratado conservadoramente. Se a cintigrafia de perfusão miocárdica pós-enfarte do miocárdio revela uma área reversível contígua a uma área de enfarte e um defeito reversível ou fixo distante do enfarte, é muito provável que seja isquémia residual ou doença de múltiplos vasos. Os pacientes com estes achados têm uma maior probabilidade de novos eventos cardíacos e morte, necessitando, por isso, de uma conduta mais agressiva. O esquema de decisão não diz respeito a pacientes com angina instável ou outras manifestações clínicas de disfunção cardíaca, tais como a insuficiência cardíaca congestiva (Thrall & Ziessman, 2003).

Detecção da presença e extensão de CAD

O estudo não invasivo em pacientes com suspeita da presença de CAD é protagonizado no sentido de determinar a presença ou ausência de CAD angiográfica. Neste paradigma, a angiografia é o método *gold standard* para a definição da presença ou ausência desta patologia, e a performance deste estudo é medida pela sua sensibilidade (percentagem dos resultados de testes verdadeiros-positivos, entre aqueles com CAD definidos pela angiografia), assim como pela sua especificidade (percentagem dos resultados de testes verdadeiros-negativos entre aqueles sem CAD). Os valores padrão de sensibilidade para detectar a presença de CAD, e de especificidade de forma a descartar esta patologia, variam fortemente. Existem muitos factores que influenciam estas características de performance, que devem ser entendidos, para que a informação imagiológica possa ser incorporada apropriadamente ao nível da decisão clínica. Estes incluem factores metodológicos ou fisiológicos.

Influências metodológicas na sensibilidade e especificidade

Viés de referência

A aparente precisão de qualquer exame não invasivo para o diagnóstico de CAD depende das indicações para a realização de uma angiografia coronária. A exactidão de um novo teste diagnóstico é determinada, inicialmente, em pacientes submetidos a angiografia coronária. À medida que o teste é implementado nos procedimentos clínicos de rotina, os seus resultados determinam quais os doentes que poderão ser propostos para uma intervenção de angiografia coronária (Figura 21). Neste sentido, pacientes com alterações da cintigrafia de perfusão miocárdica têm uma maior probabilidade de serem submetidos a uma angiografia coronária do que aqueles com exame normal. Isto resulta num fenómeno chamado “viés de

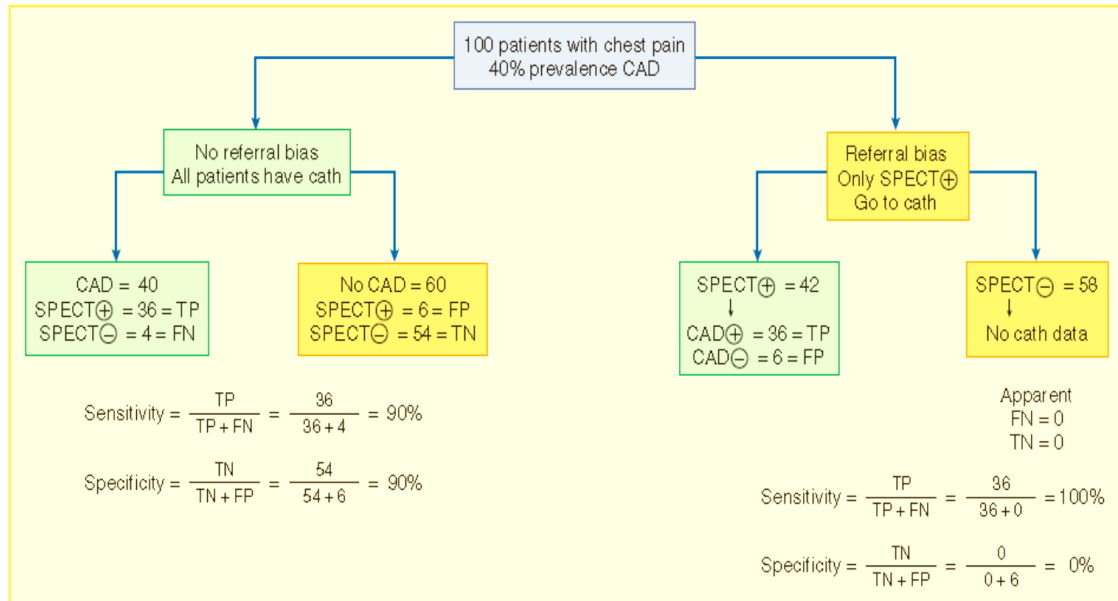


Figura 21 – O efeito do viés de referência no cálculo da especificidade. Se o teste sob avaliação é usado como modelo em relação à angiografia coronária, muitos pacientes verdadeiros-negativos (com resultados normais, sem possuírem patologia coronária) não serão submetidos a uma angiografia e, como tal, não serão incluídos nos cálculos da especificidade (direita). Tal pode produzir o efeito de reduzir artificialmente a especificidade aparente do teste não invasivo em questão. CAD=doença arterial coronária, FN=falso-negativo, FP=falso-positivo, TN=verdadeiro-negativo, TP=verdadeiro-positivo (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

referência pós-teste”, no qual a especificidade de um teste diagnóstico decresce ao longo do tempo, à medida que a sua implementação é aceite na prática clínica e se torna uma ferramenta indispensável para a triagem dos doentes que são propostos para angiografia coronária. Numa situação limite, na qual apenas os pacientes com alterações da cintigrafia de perfusão miocárdica são propostos para a realização de angiografia (como na [Figura 21](#)), o viés de referência pós-teste faz com que a especificidade atinja valores nulos (todos os pacientes com coronariografias normais têm resultados falsos-positivos na cintigrafia de perfusão miocárdica, e não existem verdadeiros-negativos). O mesmo fenómeno aumenta artificialmente a sensibilidade do exame, e no limite, projecta-a para valores de 100% (todos os pacientes com coronariografias anormais têm cintigrafias de perfusão miocárdica verdadeiras-positivas, sem falsos-negativos). Este conceito é válido não só para a cintigrafia de perfusão miocárdica, mas também, para qualquer exame de diagnóstico responsável por indicar as condições necessárias para a realização da angiografia.

O conceito de “taxa de normalidade” foi desenvolvido na tentativa de compensar este viés de referência. A normalidade é calculada da mesma maneira que a especificidade mas inclui apenas os resultados imagiológicos dos pacientes com baixa ou muito baixa probabilidade de CAD, sejam eles referidos ou não para cateterização cardíaca. Neste sentido, as taxas de normalidade tendem a ser maiores do que as taxas de especificidade.

Influências Fisiológicas na Sensibilidade e Especificidade – Falsos-Positivos causados por factores patológicos

Existe um conjunto de processos patológicos que envolvem a vasculatura coronária ou o miocárdio que podem provocar alterações na perfusão miocárdica, *na ausência de uma estenose coronária discreta*. No processo diagnóstico de pesquisa de CAD, tais anormalidades seriam consideradas falsos-positivos, reduzindo a especificidade (ou seja, o teste é positivo na ausência de CAD epicárdica). No entanto, a cintigrafia de perfusão miocárdica poderá, nestes casos, estar a providenciar dados correctos em relação à fisiologia de perfusão (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Bloqueio do ramo esquerdo

O coração possui um *pacemaker* natural chamado nódulo sino-auricular (SA). O SA é um grupo especializado de células localizadas no cimo da aurícula direita, responsável pelo envio do impulso eléctrico através do coração, entre 60 a 100 vezes por minuto, e que provoca a sua contracção. O impulso eléctrico viaja, em primeiro lugar, pelas cavidades superiores (aurículas), passando de seguida por um pequeno aglomerado de células chamadas nódulo aurículo-ventricular (AV). O AV verifica o impulso e envia-o ao longo de uma faixa chamada

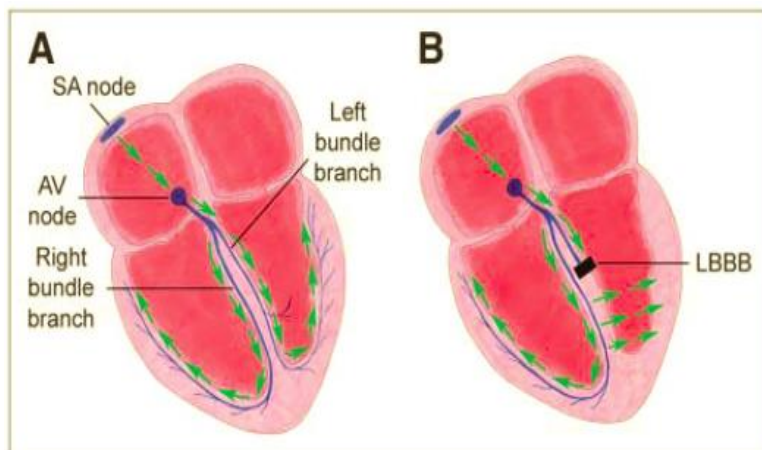


Figura 22 – (A) Sistema de condução num coração normal. (B) Sistema de condução na presença de um bloqueio do ramo esquerdo. O bloqueio provoca um atraso na condução para o ventrículo esquerdo, já que o sinal tem de percorrer uma via sinuosa e indirecta através do ventrículo direito. SA=sinoauricular, AV=auriculoventricular (Burrell & MacDonald, 2006).

ejecção do sangue dos ventrículos para as artérias (FMUP, 2005).

No entanto, por vezes o impulso eléctrico é impedido de progredir ao longo do coração porque parte do sistema de condução está “bloqueado”. Se o impulso é bloqueado à medida que viaja através dos ramos de condução, pode dizer-se que se está na presença de um bloqueio de ramo.

Para que os ventrículos esquerdo e direito se contraiam ao mesmo tempo, é necessário que o impulso eléctrico se propague através dos ramos direito e esquerdo à mesma

Feixe de His (Texas Heart Institute, 2013). Este é constituído por fibras de Purkinje e ramifica-se, no septo interventricular, em ramos direito e esquerdo que caminham em direcção ao ápice do coração, ascendendo, depois, pelas paredes laterais deste órgão (Figura 22 A). O feixe

de His é responsável pela contracção harmónica do coração, do ápice para a base, de modo a que haja

velocidade. Se existir um bloqueio num desses ramos, o impulso eléctrico tem que se propagar até ao ventrículo seguindo uma rota diferente. Quando tal acontece, a frequência e o ritmo dos batimentos cardíacos não são afectados, mas o impulso é retardado. Este atraso do impulso faz com que um ventrículo se contraia, cerca de uma fracção de segundo, mais lentamente em relação ao outro. O termo médico aplicável depende do ramo afectado, ou seja, se o bloqueio se localiza no ramo direito então estamos na presença de um bloqueio do ramo direito, se o bloqueio se der ao nível do ramo esquerdo, então será um bloqueio do ramo esquerdo (Texas Heart Institute, 2013).

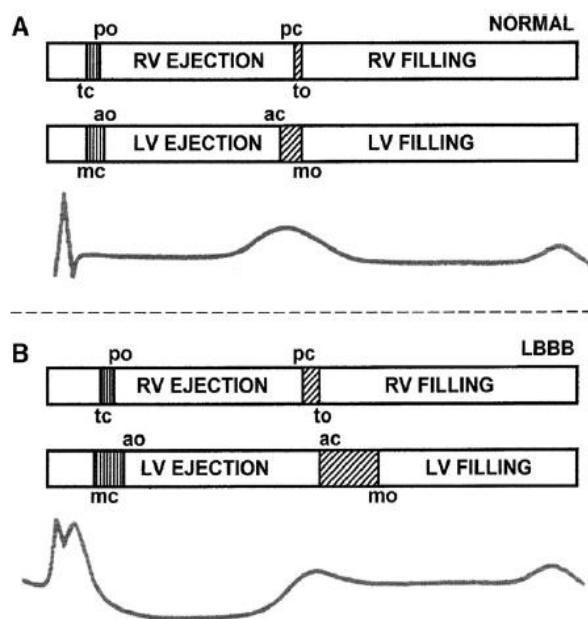


Figura 23 – Temporização dos eventos ventriculares direitos e esquerdos em indivíduos normais (A) e em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo (B). Em indivíduos normais, os eventos relativos ao ventrículo esquerdo precedem ou ocorrem simultaneamente em relação aos eventos relativos ao ventrículo direito. Em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo a sequência é revertida, com eventos relativos ao ventrículo direito a precederem os eventos do ventrículo esquerdo (Zannad, et al., 2007).

Ao contrário do bloqueio do ramo direito, o bloqueio do ramo esquerdo tem sido associado a doenças cardíacas causadas por alta pressão arterial, CAD, estenose da válvula aórtica e cardiomiopatia (Hemel, 2005). Os atrasos na condução foram, igualmente, associados à diminuição da diástole do ventrículo esquerdo, alterações da motilidade septal com uma diminuição associada da fracção de ejeção regional e uma redução generalizada da fracção de ejeção global (Zannad, et al., 2007) (Figura 23). Além disso, é do conhecimento geral que a degeneração do sistema de condução aumenta com o avançar da idade, levando a um aumento da prevalência do bloqueio de ramo em pacientes mais velhos. Contrariamente, as técnicas imagiológicas mais recentes e a detecção de isquémia excluem, por vezes, qualquer anormalidade cardíaca excepto

alterações regionais da motilidade da parede do ventrículo esquerdo, particularmente do septo interventricular.

Mais recentemente, a terapia de ressincronização com estimulação ou *pacinig* biventricular renovou o interesse acerca dos padrões de bloqueio dos ramos de condução. Foi demonstrado que a redução do atraso na condução intraventricular, através da estimulação biventricular, contribui para a evolução de pacientes com insuficiência cardíaca devido à melhoria de vários parâmetros da função sistólica. Apesar de todo este conhecimento, ainda não é clara a relação fisiopatológica entre o bloqueio do ramo esquerdo e algumas doenças cardíacas. Neste sentido, não se sabe se a disfunção do ventrículo esquerdo precede o bloqueio do ramo esquerdo ou se a situação contrária é a verdadeira.

Um estudo de *follow-up* de longa duração (> 25 anos) com pacientes do sexo masculino com 45 anos ou mais, sem um historial de patologia cardíaca relevante à data do início do estudo (Eriksson, Wilhelmsen, & Rosengren, 2005), demonstrou que os pacientes que sofriam de bloqueio do ramo esquerdo possuíam um risco muito elevado de desenvolver um

bloqueio atrioventricular de elevado grau, e um risco muito mais elevado de mortalidade do que aqueles com bloqueio do ramo direito. Além disso, os pacientes com bloqueio do ramo esquerdo têm uma maior probabilidade de morrer devido a arritmias não controladas em ambiente hospitalar. Como tal, o bloqueio do ramo esquerdo é caracterizado como um marcador desfavorável para o desenvolvimento de doença cardíaca, enquanto que o bloqueio do ramo direito parece ser menos gravoso (Hemel, 2005).

Alterações Hemodinâmicas – falsos-positivos

O padrão de activação ventricular do bloqueio do ramo esquerdo induz mudanças hemodinâmicas que são sobrepostas às anormalidades causadas pela doença cardíaca subjacente. Estas incluem o movimento prematuro do septo para o interior do ventrículo esquerdo, seguido pela contracção tardia das paredes posterior e lateral deste mesmo ventrículo. Como tal, quando a parede lateral contrai, o sangue empurra o septo complacente em direcção à cavidade ventricular direita, em vez de o fazer passar através da válvula aórtica, reduzindo a fracção de ejeção e a eficiência (Zannad, et al., 2007).

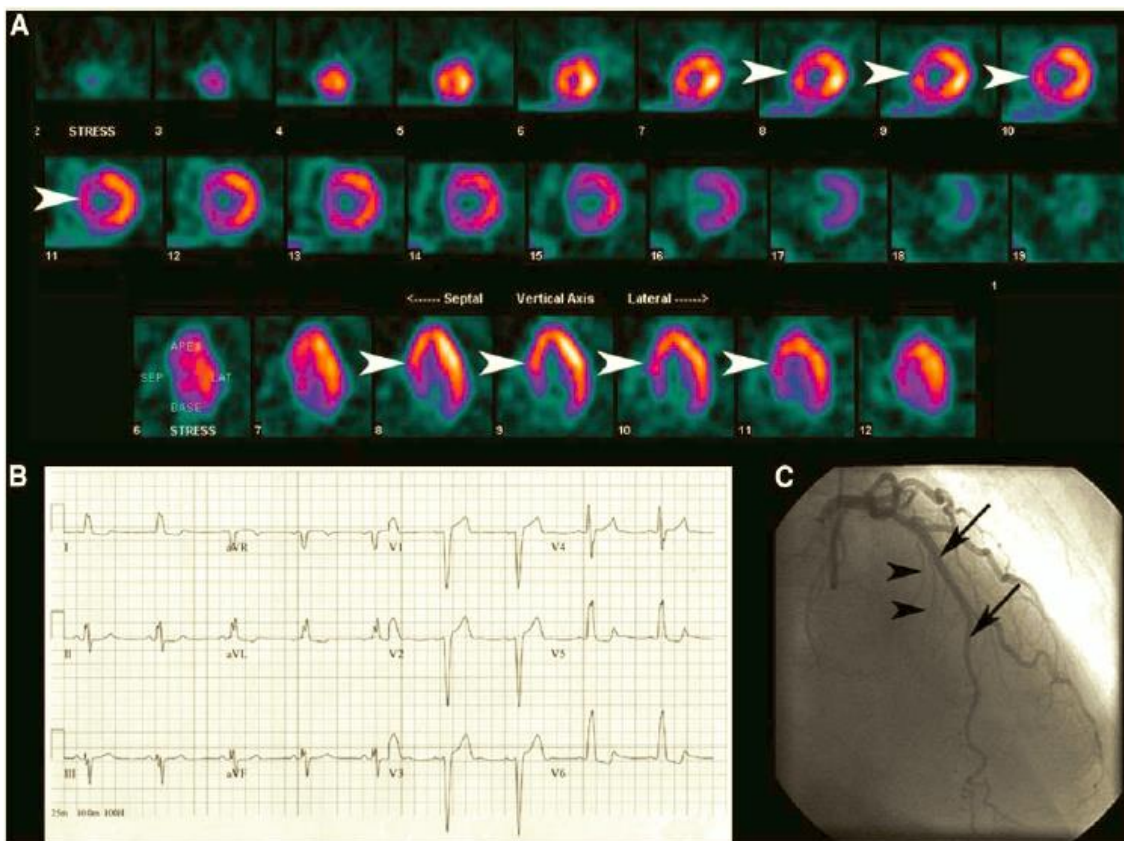


Figura 24 – (A) CPM obtida após a injeção de ^{99m}Tc -sestamibi durante um episódio de dor, demonstra a existência de um defeito septal (pontas de seta). (B) O ECG revela a presença de bloqueio do ramo esquerdo. (C) O angiograma coronário demonstra a presença de vasos normais a irrigar o septo, incluindo a artéria esquerda anterior descendente (setas) e as perfuradoras septais (pontas de seta), indicando que o defeito septal foi secundário ao bloqueio do ramo esquerdo (Burrell & MacDonald, 2006).

Tanto o bloqueio do ramo esquerdo espontâneo, assim como aquele induzido por estimulação do ventrículo direito, estão associados a defeitos de perfusão falsos-positivos,

particularmente na zona septal, durante a CPM após o exercício. Deste fenómeno resultam numerosos angiogramas coronários, revelando artérias coronárias normais (Figura 24). Tal acontecimento é menos frequente quando é usado um estímulo vasodilatador farmacológico, em vez do exercício. No sentido de proporcionar uma explicação possível para os aparentes defeitos de perfusão falsos-positivos, foram propostos diversos mecanismos, nomeadamente a perfusão septal diminuída devido à contracção assíncrona do septo, o reduzido tempo de duração da diástole, reduzida demanda de oxigénio na zona septal devido ao comprometimento do espessamento da parede septal e patologia dos pequenos vasos septais ou alterações fibrodegenerativas (Koepfli, et al., 2009).

Neste sentido, defeitos de perfusão isolados e reversíveis do septo, em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo, podem ser observados na ausência de estenose da artéria coronária esquerda anterior descendente (LAD). Este fenómeno pode representar uma verdadeira heterogeneidade de fluxo entre a LAD e os restantes territórios coronários. A especificidade e o valor preditivo de um defeito de perfusão septal, na presença de bloqueio do ramo esquerdo, são portanto, baixas. No entanto, o envolvimento apical ou anterior nos defeitos de perfusão septal aumenta a especificidade para o diagnóstico de CAD (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

No entanto, num estudo de Koepfli, *et al.* (Koepfli, et al., 2009) que incidiu sobre o estudo quantitativo do padrão da perfusão miocárdica regional no bloqueio do ramo esquerdo espontâneo, em repouso e durante o stress farmacológico e de exercício, foi concluído que esta patologia provoca uma mudança significativa da taxa de fluxo sanguíneo miocárdico septal em direcção à parede lateral livre, durante o exercício. Da mesma forma, a indução de um bloqueio do ramo esquerdo reversível, por estimulação ventricular direita, leva a uma mudança praticamente idêntica, também reversível. Por outro lado, os valores de fluxo coronário absoluto documentam que esta mudança durante o exercício não se deve a uma verdadeira subperfusão septal, mas antes a uma exagerada hiperperfusão da parede lateral livre. Esta ocorrência pode explicar o aparente defeito de perfusão septal durante o exercício, em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo, apesar da existência de artérias coronárias normais, contribuindo assim, para os numerosos resultados falsos-positivos da CPM (Figura 25) (Koepfli, et al., 2009). Factores técnicos poderão, também, contribuir para estes resultados

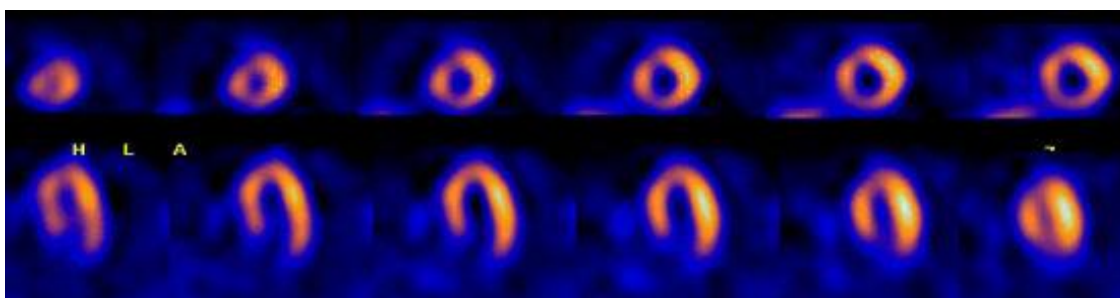


Figura 25 – Paciente do sexo masculino, com 50 anos de idade, que realizou uma CPM com ^{99m}Tc -tetrofosmim após stress de exercício. O ECG revelou a presença de um bloqueio do ramo esquerdo. As imagens de SPECT demonstram a presença de um defeito de perfusão envolvendo as paredes septal e anteroseptal, que se disseminou para a região apical do coração. O angiograma coronário era normal, sem a evidência de qualquer estenose (Williams, 2002).

devido a um efeito de volume parcial, associado a uma diminuição do espessamento da parede septal sistólica. O defeito associado ao bloqueio do ramo esquerdo não deve envolver o ápex. Quando tal acontece, acaba por favorecer o diagnóstico de isquemia (Williams, 2002).

O facto de este achado poder ser reproduzido através de estimulação ventricular direita (bloqueio do ramo esquerdo induzido) confirma um mecanismo funcional, desafiando fortemente a hipótese da existência de uma patologia estrutural coronária microvascular septal subjacente.

A resposta hiperémica induzida pela Adenosina é tida como reflectora da máxima capacidade vasodilatadora. O facto de, durante a hiperemia induzida por este composto, não se ter observado qualquer mudança regional do fluxo sanguíneo miocárdico septal e da reserva de fluxo coronário (tanto no bloqueio do ramo esquerdo permanente como no induzido), exclui a disfunção microcirculatória mas também a estenose coronária epicárdica, confirmando, desta forma, a existência de um mecanismo funcional para a mudança no fluxo sanguíneo miocárdico durante o exercício.

A assíncronia da motilidade ventricular esquerda, com a contracção tardia da parede livre, pode causar uma redução na carga de trabalho do septo interventricular, causando uma baixa demanda de oxigénio nesta região. Devido a esta reduzida contribuição septal para o trabalho ventricular esquerdo, pode haver um aumento da demanda de oxigénio na parede lateral, de forma a fazer face à carga de trabalho desproporcional, explicando assim, os valores obtidos reveladores da mudança no equilíbrio do fluxo sanguíneo miocárdico regional durante o exercício. Como tal, a hiperperfusão lateral absoluta (observada principalmente durante o exercício) é causada, muito provavelmente, por este desequilíbrio na carga de trabalho, com o qual a contribuição relativa da parede lateral para a contracção do ventrículo esquerdo aumenta em comparação com o septo. Como consequência, a resposta hiperémica induzida pelo exercício é mais pronunciada na região lateral do que no septo, de forma a fazer face a este aumento na carga de trabalho e no consumo de oxigénio. Notavelmente, os valores globais do fluxo sanguíneo miocárdico em doentes com bloqueio do ramo esquerdo foram mais elevados do que aqueles obtidos no grupo de controlo, em todas as condições do estudo, reflectindo que o fluxo sanguíneo miocárdico corresponde a uma procura aumentada de oxigénio, que resulta de uma assincronia mecânica permanente, independentemente das condições de carga.

Nowak *et al.* (Nowak, et al., 2003) documentou a diminuição do metabolismo septal, em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo, atribuída a uma redução da carga de trabalho na zona do septo devido à activação contractiva assíncrona do ventrículo esquerdo. Este fenómeno baseia-se nos dados recolhidos de experiências realizadas com animais, onde a estimulação ventricular direita provocou a redução do trabalho mecânico no local mais precocemente activado (comparável ao septo no bloqueio do ramo esquerdo) em 50%, aumentando, no entanto, o trabalho mecânico no local oposto, em 50%. O facto de tal poder ser observado, não só no bloqueio do ramo esquerdo espontâneo mas poder também ser induzido por estimulação ventricular direita temporária, sugere a existência de uma alteração predominantemente funcional, em vez de uma maioritariamente estrutural. Esta alteração pode ser explicada pelas mudanças profundas na sequência de activação ventricular esquerda, levando, segundo uma via de activação invertida da direita para a esquerda do septo interventricular, a uma activação tardia da parede ventricular esquerda livre. Tal causa uma contracção do ventrículo esquerdo marcadamente tardia, com um tempo de contracção ventricular esquerdo isovolumétrico prolongado e/ou fecho tardio da válvula mitral. Este atraso é mais pronunciado em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo espontâneo, em comparação com aqueles nos quais o bloqueio foi induzido por estimulação ventricular direita,

explicando, em parte, a heterogeneidade mais pronunciada no fluxo sanguíneo miocárdico induzido pelo exercício, encontrada no bloqueio do ramo esquerdo espontâneo.

Estudos metabólicos em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo demonstraram que a captação septal relativa de FDG (Fluorodesoxiglicose), em comparação com a captação do traçador radioactivo para o fluxo sanguíneo miocárdico, é marcadamente reduzida durante o repouso. Se tal se deve a um processo de cicatrização do tecido miocárdico ou antes a um metabolismo reduzido da glucose septal, devido a uma reduzida carga de trabalho do septo em repouso, ainda não foi clarificado, apesar de a última hipótese parecer a mais viável à luz dos resultados obtidos (Koepfli, et al., 2009).

Bloqueio do ramo esquerdo e função ventricular esquerda

Xiao *et al.* (Xiao, Lee, & Gibson, 1991) referiu no seu estudo uma associação entre o bloqueio do ramo esquerdo e a deterioração da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, em pacientes com cardiomiopatia de origem isquémica ou não isquémica. Este estudo confirmou que o prolongamento dos tempos de pré-ejecção e relaxamento, que afectam directamente a função diastólica através da diminuição do tempo de enchimento do ventrículo esquerdo, é susceptível de limitar o volume sistólico. Este efeito foi quantificado por Zhou *et al.* (Zhou, Henein, Coats, & Gibson, 2000) que demonstrou que as anormalidades de activação dependentes da existência do bloqueio do ramo esquerdo têm um efeito dominante, em relação à presença de cardiomiopatia, na deterioração da função ventricular.

Apesar destes estudos demonstrarem que o bloqueio do ramo esquerdo possa estar associado com a deterioração da função do ventrículo esquerdo, deve ser referido que podem existir diferentes tipos de bloqueio do ramo esquerdo e que os seus efeitos mecânicos podem depender da localização do bloqueio.

Auricchio *et al.* (Auricchio, Fantoni, & Regoli, 2004) demonstrou que, apesar do bloqueio do ramo esquerdo se configurar como uma patologia complexa do foro eléctrico, resultante de atrasos de condução localizados ao nível de vários níveis anatómicos na sequência de activação, a maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca e bloqueio do ramo esquerdo têm uma sequência de activação específica em forma de “U” que contorna o ápex do ventrículo esquerdo. Estas observações sustentam a heterogeneidade impressionante desta patologia e correlaciona-se bem com os achados ecocardiográficos das várias regiões com atraso mecânico.

Bloqueio do ramo esquerdo e remodelação cardíaca

Existem crescentes evidências sugerindo que o processo inflamatório desempenha um papel patogénico na insuficiência cardíaca, através da indução de disfunção contráctil e da promoção da apoptose ou fibrose, contribuindo assim para o processo de remodelação miocárdico. Pode então assumir-se que o processo inflamatório e a fibrose prejudicam tanto o tecido condutor como o miocárdio. A fibrose e a duração do complexo QRS têm sido

positivamente correlacionados. Além do processo inflamatório promotor da fibrose, *Shamim et al.* (Shamim, Yousufuddin, Cicoria, Gibson, Coats, & Henein, 2002) propôs que o aumento progressivo da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, observada nas patologias deste ventrículo, pode levar à isquemia do subendocárdio ficando, desta forma, predisposto ao aparecimento de fibrose subendocárdica e alterações de condução permanentes.

Prinzen *et al.* (Prinzen, Augustijn, Arts, Allessie, & Reneman, 1990) demonstrou em animais que a activação eléctrica assíncrona, gerada por estimulação ventricular, está associada a uma redistribuição da tensão da fibra miocárdica e a uma mudança no fluxo sanguíneo regional. Mais concretamente, este estudo demonstrou que a deformação da fibra epicárdica é precoce e diminuída nas regiões próximas ao local de estimulação ventricular (precocemente activadas). Nas regiões mais distantes em relação ao local de estimulação (tardiamente activadas) é observada uma deformação positiva inicial (alongamento), provavelmente devido à contracção das regiões mais precocemente activadas. Este alongamento inicial é seguido por uma pronunciada deformação negativa, prolongada após a fase de ejeção (Figura 26 A).

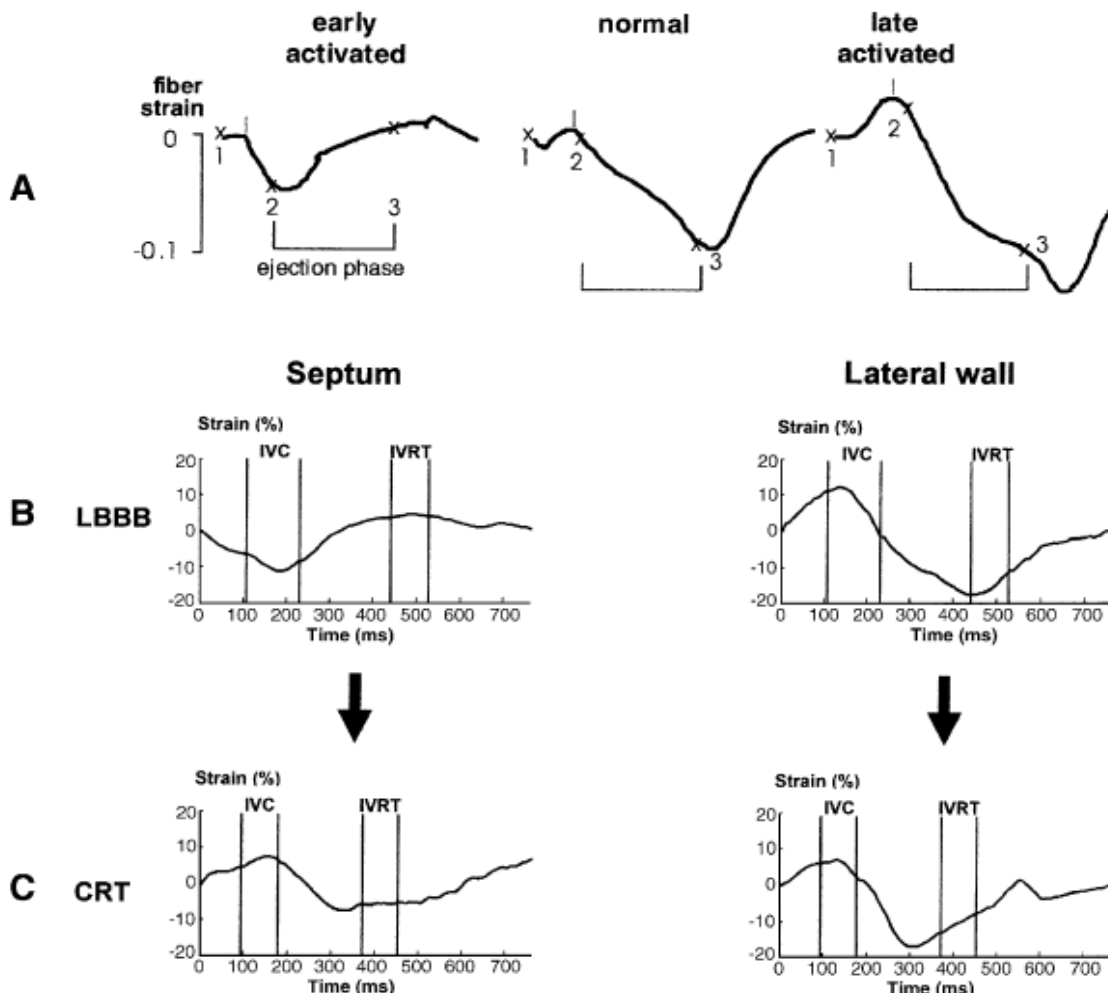


Figura 26 – (A) Estimulação ventricular em animais: tensão regional em regiões próximas (precocemente activadas) e distantes (tardiamente activadas) do local de estimulação. (B) e (C) Exemplo de curvas de tensão num paciente com bloqueio do ramo esquerdo e insuficiência cardíaca, antes (B) e após (C) a terapia de resincronização cardíaca. 1,2 e 3 indicam o fim da diástole, o começo da ejeção e o final desta última, respectivamente. IVC – tempo de contracção isovolumétrico, IVRT – tempo de relaxamento isovolumétrico. (Zannad, et al., 2007).

Esta activação assíncrona induz uma dilatação ventricular esquerda crónica e uma hipertrofia assimétrica, fazendo com que as zonas tardiamente activadas se tornem mais espessas do que as mais precocemente activadas. Esta assimetria na hipertrofia foi, também, observada em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo, nos quais o septo (precocemente activado) se tornou progressivamente mais fino do que a parede posterior, só activada posteriormente.

O suporte da existência de um reflexo causal do bloqueio do ramo esquerdo em relação à progressão de cardiomiopatia dilatada baseia-se no facto da restauração da sequência de activação ventricular, através da terapia de ressincronização cardíaca (TRC), se opõe aos vários mecanismos que resultam na dilatação ventricular. Além disso a distribuição anormal da tensão no tecido fibroso miocárdico, em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo, pode ser revertida pela TRC (Figura 26 C), permitindo a resolução de um padrão fisiológico no qual a contracção sistólica ocorre simultaneamente em ambas as paredes. Esta restauração da sincronia latero-septal, a estimulação das regiões tardia e intrinsecamente activadas, e a redução do alongamento miocárdico anormal podem favorecer a recuperação da função miocárdica regional e promover a remodelação reversa, através da redução da hipertrofia assimétrica e da dilatação cardíaca. A TRC melhora, da mesma forma, a resposta inflamatória observada em pacientes com insuficiência cardíaca (Zannad, et al., 2007).

Cardiomiopatia Hipertrófica

A hipertrofia, dilatação e fibrose do miocárdio são sequelas comuns da doença cardíaca congénita, valvular, hipertensiva ou isquémica. Quando estas alterações miocárdicas ocorrem como fenómeno primário é chamado de cardiomiopatia. Pode definir-se cardiomiopatia como “doença do músculo cardíaco de causa desconhecida”. A Organização Mundial de Saúde e a Sociedade Internacional e Federação da Cardiologia têm classificado a cardiomiopatia sob as formas dilatada, hipertrófica e restritiva (Tabela 14). Estas incluem também a cardiomiopatia ventricular direita arritmogénica e as formas não classificadas como cardiomiopatias primárias. Existe uma longa lista de doenças miocárdicas nas

-
- A. Functional classification
 1. Dilated cardiomyopathy
 2. Hypertrophic cardiomyopathy
 3. Restrictive cardiomyopathy
 4. Arrhythmicogenic right ventricular cardiomyopathy
 5. Unclassified cardiomyopathy
 - B. Specific cardiomyopathies
 1. Ischemic cardiomyopathy
 2. Valvular cardiomyopathy
 3. Hypertensive cardiomyopathy
 4. Inflammatory
 - a. Idiopathic
 - b. Autoimmune
 - c. Infectious
 5. Metabolic cardiomyopathy
 - a. Endocrine
 - b. Familial storage diseases and infiltrations
 - c. Deficiency
 - d. Amyloid
 6. General systemic disease
 - a. Connective tissue disorders
 - b. Infiltrations and granulomas
 7. Muscular dystrophies
 8. Neuromuscular disorders
 9. Sensitivity and toxic reactions
 10. Peripartum cardiomyopathy
-

Tabela 14 – Classificação das Cardiomiopatias (Vijayaraghavan, 2005).

quais o músculo cardíaco está envolvido secundariamente a uma doença valvular, vascular, hipertensiva, inflamatória ou infiltrativa. Estas podem ser chamadas de cardiomiopatias secundárias (Vijayaraghavan, 2005).

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CH) é uma doença congénita autossómica dominante, caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda, na ausência de outras causas do aumento da massa miocárdica, com hipertrofia septal assimétrica e importante desarranjo das fibras musculares ventriculares. A hipertrofia miocárdica que caracteriza a doença proporciona variados graus de alterações funcionais, podendo ou não haver obstrução ao fluxo sanguíneo na via de saída do ventrículo esquerdo. A CH é considerada a principal causa de morte súbita cardíaca em jovens, incluindo atletas competitivos. Estudos realizados nos Estados Unidos e Japão revelaram que a prevalência da CH na população geral é cerca de 0,2% (1 em 500) e 0,5% (5 em 1000) na população com cardiopatia (Medeiros, 2004). Esta patologia está ligada, entre outras anormalidades, a uma mutação genética na cadeia de betamiosina pesada e pode predispor ao aparecimento de arritmias ventriculares malignas, levando à síncope ou morte súbita. Vários investigadores têm demonstrado que um número diferente de mutações nas proteínas contrácteis é responsável pela CH e age reduzindo a *performance* da contractilidade miocárdica. As mutações afectam tanto as miofibrilas espessas (betamiosina) quanto as delgadas (troponina T).

Falsos-positivos

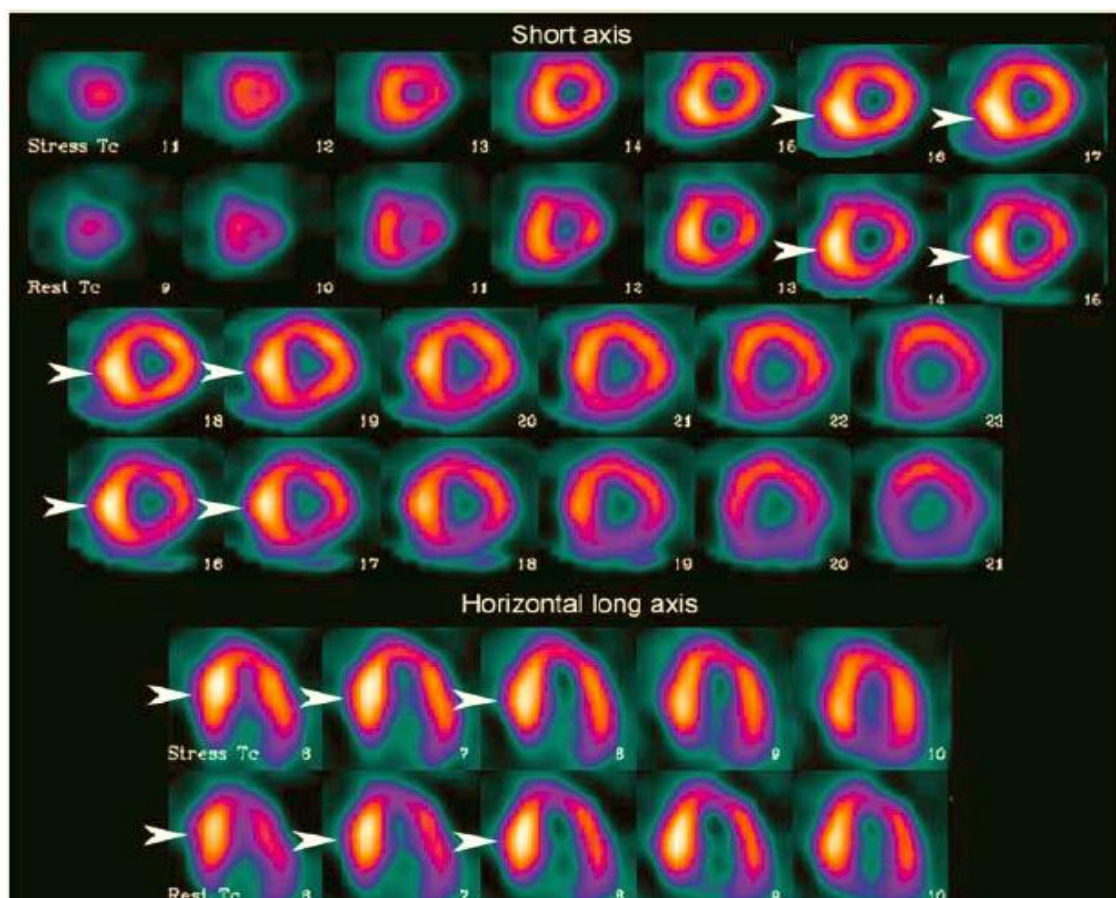


Figura 27 – CPM num paciente com CH. Pode Observar-se um aumento da captação na zona do septo (cabeças de seta), levando à sensação errônea de diminuição da captação nas restantes paredes (Burrell & MacDonald, 2006).

A hipertrofia septal assimétrica em muitos pacientes com CH pode levar ao aparecimento de uma grande captação de radiofármaco no septo hipertrofiado em relação à parede lateral, criando a sensação da existência de um ligeiro defeito de perfusão da parede lateral, principalmente em casos nos quais são utilizados mapas polares (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012). Este fenómeno pode também ser observado no contexto de hipertensão, apesar de mais raramente e com menor intensidade. A [Figura 27](#) demonstra as imagens de perfusão de um paciente do sexo masculino de 35 anos com CH. Existe uma intensa captação do radiofármaco ao longo do septo, a qual, devido ao processo de normalização em relação ao *pixel* mais “quente” ou intenso, resulta numa diminuição aparente e generalizada da perfusão das restantes paredes do ventrículo esquerdo (Burrell & MacDonald, 2006).

Existem muitos estudos que demonstram anormalidades da perfusão miocárdica em pacientes com CH na ausência de CAD epicárdica. Estes achados possuem uma relevância fisiopatológica importante: pacientes com defeitos de perfusão fixos são susceptíveis de ter paredes acinéticas adelgaçadas na ecocardiografia e fracção de ejeção diminuída ([Figura 28](#)). De todos os pacientes assintomáticos com CH, aproximadamente 50% têm anormalidades de

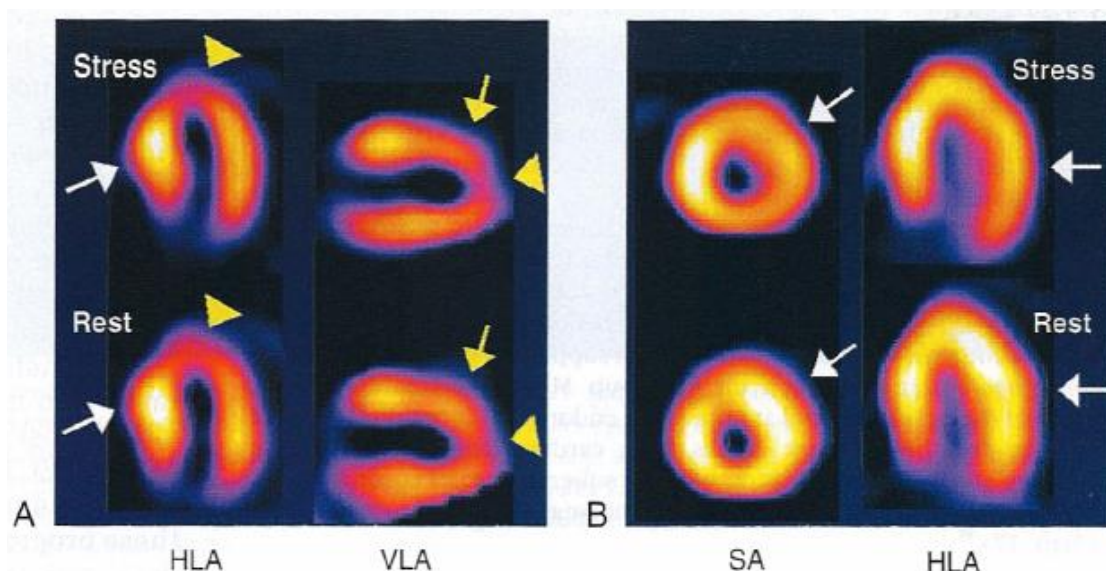


Figura 28 – CPM em contexto de CH, em pacientes jovens assintomáticos com artérias coronárias normais. **A.** Defeito de perfusão fixo do ápex, consistente com a existência de enfarte, indicado pelas cabeças de seta amarelas nas imagens de eixo longo horizontais (HLA) e verticais (VLA), com um defeito reversível da parede anterior (setas amarelas nas imagens VLA). O septo hipertrofiado é evidente (setas brancas nas imagens HLA). **B.** Extensa isquemia silenciosa induzida nas paredes anterior, lateral e inferior (setas brancas). Verifica-se também a presença de uma dilatação de cavidade isquémica transitória, possivelmente relacionada com uma isquemia subendocárdica (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

perfusão induzíveis e reversíveis na ausência de CAD, envolvendo tipicamente a região do septo (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012). Em muitos casos, existe ainda, uma mistura de defeitos reversíveis e fixos, sendo que estas alterações têm sido associadas a arritmias potencialmente letais (Williams, 2002).

Como tal, os defeitos de perfusão induzíveis na CH que representam uma isquémia miocárdica induzida, possivelmente relacionada com anormalidades microvasculares, têm uma baixa especificidade para a detecção de CAD epicárdica (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, &

Libby, 2012). A isquemia pode dever-se a um desequilíbrio da reserva de oxigénio no caso da existência de um aumento da massa miocárdica, compressão arterial septal perfurante, anormalidades das artérias intramurais, e perturbação do relaxamento ventricular esquerdo (Williams, 2002). A reserva de fluxo coronário embotado em pacientes com CH está associada a uma história clínica mais desfavorável (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

A CH apical é caracterizada pela hipertrofia miocárdica assimétrica do ápex do ventrículo esquerdo. Os pacientes afectados por esta patologia têm geralmente um percurso clínico benigno, com baixo risco de morte súbita cardíaca. Nas imagens em repouso, estes pacientes podem apresentar um aumento da captação do radiofármaco na região apical, enquanto que, nas imagens em stress, existe uma diminuição da captação do radiotraçador na mesma região, na ausência de CAD. Tal deve-se, muito provavelmente, a uma espessura da parede desproporcionada em relação à capacidade de suprimento vascular (baixa reserva de fluxo) (Williams, 2002).

Hipertrofia Ventricular Esquerda

Quando o coração enfrenta um fardo hemodinâmico, pode realizar as seguintes acções de forma a compensar esse facto: (1) usar o mecanismo de *Frank-Starling* de forma a aumentar a produção de ligações; (2) aumentar a massa muscular de forma a conseguir suportar a carga extra, (3) recrutar mecanismos neurohormonais, aumentando a contractilidade. O primeiro mecanismo é limitado na sua abrangência e o terceiro é prejudicial como ajustamento crónico. Como tal, o aumento da massa assume um papel primordial na compensação da sobrecarga hemodinâmica. Este aumento de massa deve-se à hipertrofia de miócitos existentes e não a hiperplasia, já que os cardiomiócitos ficam definitivamente diferenciados pouco tempo depois do nascimento. Em resposta à sobrecarga de pressão, em casos de estenose aórtica ou hipertensão, a adição paralela de sarcómeros provoca um aumento da largura dos miócitos, aumentando, desta forma, a espessura da parede. Esta remodelação resulta no aparecimento de uma hipertrofia concêntrica (aumento em proporção da espessura da parede/dimensão da câmara).

De acordo com a lei de *LaPlace* a capacidade de carga em qualquer região do miocárdio é dada pela seguinte expressão: $(\text{pressão} \times \text{raio}) / (2 \times \text{espessura da parede})$; como tal, o aumento da pressão pode ser compensado pelo aumento da espessura da parede. Devido ao facto do stress sistólico (pós-carga) ser um factor determinante na performance de ejeção, a normalização do stress sistólico ajuda à manutenção de uma fracção de ejeção normal, mesmo quando é necessária a geração de elevados níveis de pressão sistólica. A sobrecarga de volume em condições tais como a regurgitação aórtica crónica, regurgitação mitral ou anemia suscita o alongamento dos miócitos, através da replicação em série dos sarcómeros, e um aumento do volume ventricular. Este padrão de hipertrofia excêntrica (dilatação da cavidade com a diminuição em proporção da espessura da parede/dimensão da câmara) é também inicialmente compensatória, de tal forma que o coração consegue fazer face à demanda para sustentar um elevado volume de derrame. No entanto, a hipertrofia

crónica pode ser prejudicial, já que aumenta o risco de insuficiência cardíaca e morte prematura.

Patogénese da Hipertrofia induzida pela carga

É genericamente aceite pela comunidade científica que um sinal mecânico é responsável pelo início de uma cascata de eventos biológicos que levam a um crescimento

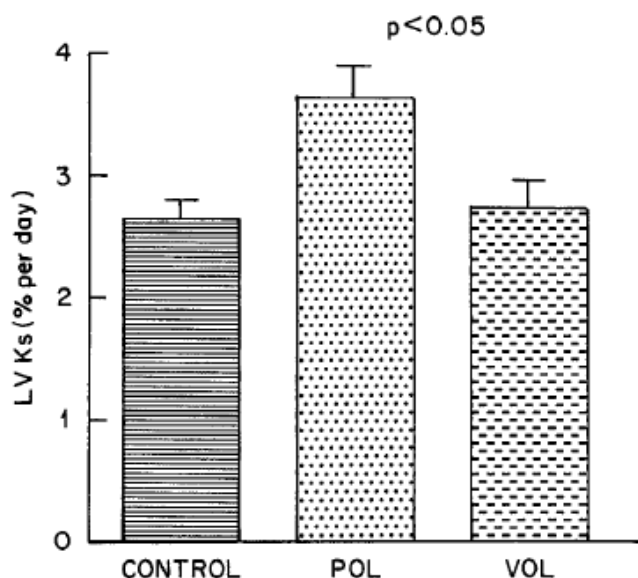


Figura 29 – Taxa de síntese de miosina do ventrículo esquerdo (LV Ks) em cães normais (CONTROL), cães sujeitos a uma sobrecarga de pressão (POL), e cães sujeitos a uma sobrecarga de volume (VOL); * $p < 0,05$. A taxa de síntese das cadeias pesadas de miosina aumenta em resposta a uma aguda sobrecarga de pressão, mas não aumenta numa aguda sobrecarga de volume experimental (Lorell & Carabello, 2000).

cardíaco de forma coordenada. Se tal for verdade, os sinais para o volume vs. sobrecarga de pressão são muito diferentes ou resultam em padrões e mecanismos de crescimento notavelmente diferentes.

Algumas horas após uma sobrecarga de pressão cardíaca *in vivo*, aumenta a síntese de cadeias pesadas de miosina em cerca de $\approx 35\%$; este aumento é mediado, inicialmente, por um aumento da eficiência de translação (Figura 29). Contrariamente, nos casos de sobrecarga de volume, como na regurgitação mitral, muito do aumento da massa do ventrículo esquerdo deve-se a uma diminuição da taxa de degradação das cadeias pesadas de miosina. Se a hipertrofia fosse perfeitamente regulada pelo sinal mecânico, através do ciclo típico de

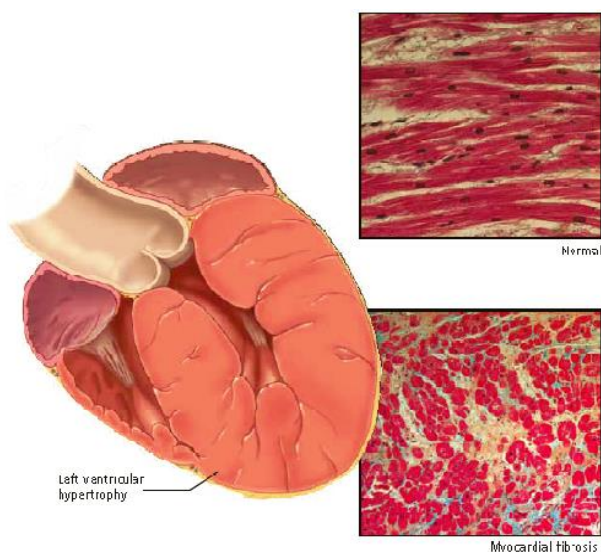
feedback, seriam orquestradas mudanças no raio, espessura e pressão, de forma que o stress da parede seria constantemente normalizado. No entanto, normalmente tal não acontece. Por exemplo, o enfarte agudo do miocárdio impõe uma sobrecarga de volume no restante miocárdio, ocorrendo uma rápida dilatação cardíaca com um aumento da massa do ventrículo esquerdo. Apesar de a dilatação inicial poder ser compensatória de forma a manter a capacidade de volume, desenvolve-se frequentemente uma remodelação adversa, através da qual o ventrículo se torna progressivamente mais esférico e aumenta o stress da parede, perpetuando a dilatação. Em indivíduos com estenose aórtica e hipertensão, especialmente em mulheres idosas, desenvolve-se uma hipertrofia exuberante, o stress da parede é subnormal e a performance de ejeção é normal ou supernormal (Lorell & Carabello, 2000).

O componente-chave para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a fibrose miocárdica (Figura 30), que compromete a função cardíaca. A fibrose é manifestada inicialmente por disfunção diastólica, apesar de a disfunção sistólica também ocorrer com a progressão da patologia. O desenvolvimento de fibrose miocárdica parece estar patofisiologicamente ligado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona. Mais

especificamente, existem indícios de que a angiotensina II tem um efeito profibrótico no miocárdio de pacientes hipertensos. Tal pode explicar o facto dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e os

bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA) estarem entre os agentes mais potentes para o tratamento da HVE.

A genética desempenha, também, um importante papel na patogénese da HVE. Mutações em genes que coadifiquem proteínas sarcoméricas têm uma relação causal directa em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. Além disso, existe uma predisposição genética que leva a que alguns pacientes com uma hipertensão moderada desenvolvam HVE, enquanto outros não (Bauml & Underwood,



2010).

Figura 30 – HVE e a fibrose (Bauml & Underwood, 2010).

Falsos-positivos

Assim como no caso da CH, as anormalidades de perfusão induzidas podem desenvolver-se em pacientes com HVE por sobrecarga de pressão. Na ausência de CAD, presume-se que estas alterações representam isquémia miocárdica regional devido a anormalidades da microcirculação e reservas vasodilatadoras limitadas, em pacientes com HVE. Na verdade, os vasos epicárdicos mais importantes e as suas ramificações de segunda e terceira ordem podem ser visualizados por arteriografia coronária. A rede constituída pelas ramificações intramiocárdicas de menor dimensão não é visualizada devido ao seu tamanho, motilidade cardíaca e limitações da resolução dos sistemas cine-angiográficos. Estes vasos, que se caracterizam como ramificações de quarta ordem e de elevada resistência, desempenham um importante papel na autorregulação do fluxo sanguíneo coronário, podendo limitar a perfusão miocárdica durante o stress e contribuir para a isquemia em pacientes com HVE ou hipertensão sistémica.

Os efeitos da hipertrofia na reserva de fluxo coronário são complexos e necessitam de ser analisados em termos de fluxo absoluto (medido através de uma sonda Doppler intracoronária) e de fluxo/gr de miocárdio. No caso da hipertrofia adquirida, o fluxo de repouso/gr de miocárdio permanece constante, no entanto, o aumento da massa ventricular esquerda necessita de um aumento no nível absoluto do fluxo de repouso (mL/min) através da artéria coronária. Em relação à perfusão máxima, a hipertrofia adquirida não resulta em proliferação vascular e os vasos de resistência coronários permanecem inalterados (Figura 31). Devido ao facto do fluxo absoluto máximo não sofrer alterações, a perfusão máxima/gr de miocárdio decresce. O resultado final é que a reserva de fluxo coronário, sob qualquer valor de pressão arterial coronária, é reduzida e inversamente proporcional ao aumento da massa

ventricular esquerda. Por exemplo, na ausência de alterações na pressão média aórtica, um aumento para o dobro na massa do ventrículo esquerdo, pode provocar uma redução na reserva de fluxo coronário, numa artéria não estenótica, de 4 para 2mL/min/gr. Tal irá aumentar a gravidade funcional, em qualquer nível anatómico, do estreitamento arterial coronário, podendo até precipitar uma isquemia subendocárdica na presença de artérias coronárias normais.

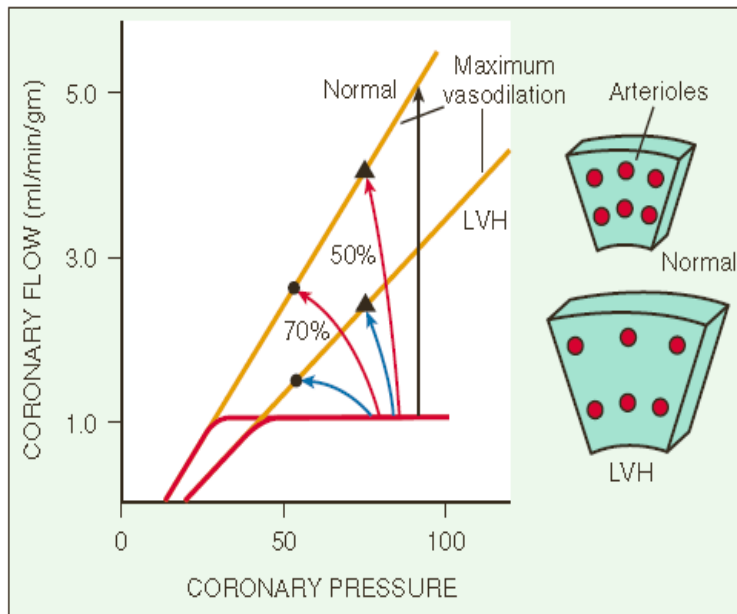


Figura 31 – Efeitos da HVE no fluxo coronário máximo. Com uma HVE adquirida a massa miocárdica aumenta sem a proliferação das artérias de resistência do sistema microcirculatório (lado direito). Devido ao facto de o fluxo absoluto máximo por minuto durante a vasodilatação permanecer inalterado, o fluxo máximo por grama de tecido decai inversamente em relação à mudança na massa ventricular esquerda. Contrariamente, enquanto o fluxo em repouso por grama de miocárdio permanece constante com a hipertrofia, o aumento da massa do ventrículo esquerdo requer um fluxo em repouso absoluto mais elevado. O efeito final destas acções opostas é a diminuição da reserva de fluxo coronário sob qualquer pressão coronária. Como resultado da redução da reserva microcirculatória na ausência de uma estenose coronária, o significado funcional de uma estenose de 50% (triângulos) num coração hipertrofiado pode aproximar-se de uma estenose mais severa - no exemplo, 70% (círculos) – num miocárdio normal. Tal pode até resultar em isquemia com artérias coronárias normais durante o stress (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

A reserva de fluxo coronário na hipertrofia será criticamente dependente da patologia causal subjacente e dos seus efeitos na pressão coronária. Um nível semelhante de hipertrofia, causada por uma hipertensão sistémica não tratada, terá à sua disposição uma maior reserva de fluxo coronário do que no caso de estenose aórtica, na qual a pressão

arterial média permanece normal. Da mesma forma, quando a hipertrofia advém de uma hipertensão sistólica e o aumento da pressão se deve a uma complacência aórtica reduzida, a redução na pressão diastólica pode diminuir a reserva coronária (hipertensão sistólica isolada) (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Cardiomiopatia dilatada

É a variedade mais comum de cardiomiopatia primária e forma cerca de 25 % de todos os pacientes com insuficiência cardíaca (Vijayaraghavan, 2005). A cardiomiopatia dilatada é uma doença progressiva do músculo cardíaco, que se caracteriza pelo aumento da câmara ventricular e disfunção contráctil, mantendo a espessura da parede do ventrículo esquerdo dentro de valores normais. O ventrículo direito pode também encontrar-se dilatado e disfuncional (Goswami, Wilklow, Celebi, Suleman, & Sander, 2013). A disfunção sistólica é a

principal característica da cardiomiopatia dilatada, porém anormalidades da função diastólica têm sido reconhecidas, com implicações prognósticas (Horowitz, 2004). Esta patologia é a terceira causa mais comum de insuficiência cardíaca e a razão mais frequente para a necessidade de um transplante cardíaco (Goswami, Wilklow, Celebi, Suleman, & Sander, 2013).

Etiologia

As cardiomiopatias diferem das outras patologias que envolvem o músculo cardíaco e que têm causa específica ou se associam a determinadas doenças, como a miocardite que acompanha a doença reumática, a doença sífilítica, etc (Jung). A cardiomiopatia dilatada representa o resultado final comum produzido por uma variedade de mecanismos tóxicos, metabólicos, imunológicos, familiares e infecciosos responsáveis por danificar o músculo cardíaco (Tabela 15). Este

dano, ocorrendo secundariamente a uma miocardite viral ou por consumo de álcool, provoca alterações hemodinâmicas e patológicas idênticas a uma cardiomiopatia dilatada primária. Foi observado que em 15% dos pacientes com miocardite viral o quadro clínico poderá evoluir para a existência de uma cardiomiopatia dilatada, e em 20% dos pacientes um parente de primeiro grau poderá possuir um envolvimento subclínico dos ventrículos, que poderá evoluir subsequentemente para insuficiência cardíaca

1.	Associated with other heart diseases	
	Ischemic heart disease	
	Hypertensive heart disease	
	Valvular heart disease	
	Chronic tachyarrhythmias.	
2.	Toxic myocardial damage	
	Ethenol	
	Anthracyclines like doxorubicin	
	Cobalt	
3.)	Metabolic diseases	
	a. Nutritional deficiencies like thiamine, carnitine	
	b. Endocrine disorders like thyrotoxicosis, hypothyroidism, pheochromocytoma, diabetes mellitus	
4.	Infections	
	a. Viral (coxsackie virus, cytomegalovirus, HIV)	
	b. Rickettsial	
	c. Bacterial	
	d. Parasitic (toxoplasmosis, trichinosis, Chagas' disease)	
5.	Systemic disorders	
	Systemic lupus erythematosus	Rheumatoid arthritis
	Polyarteritis nodosa	Kawasaki disease
	Amyloidosis	Hypereosinophilic syndrome

congestiva. A maioria dos casos de origem familiar demonstra uma transmissão autossômica dominante. No entanto, a patologia é geneticamente heterogênea e autossomicamente recessiva, sendo também encontrada uma ligação ao cromossoma X (Vijayaraghavan, 2005).

Anteriormente denominada cardiomiopatia congestiva, é a mais frequente das cardiomiopatias (cerca de 90%) e a sua incidência na população geral varia conforme o critério diagnóstico utilizado, sendo estimada em cerca de 5 a 8 casos por 100.000 pessoas. Como muitos casos permanecem assintomáticos por muitos meses ou até mesmo anos, provavelmente estas incidências são subestimadas. A sua história natural também é difícil de

ser determinada. Nos Estados Unidos, a prevalência quando ajustada para a idade, é estimada em cerca de 36 casos por 100.000 habitantes, com uma mortalidade anual de aproximadamente 10.000 casos. As taxas de mortalidade indicadas na literatura mais antiga são de 25 a 30% no primeiro ano do diagnóstico e de cerca de 50% após 5 anos. Observações mais recentes têm, no entanto, informado uma sobrevida maior (80% em 5 anos) reflectindo provavelmente um diagnóstico mais precoce, populações diferentes ou tratamentos mais eficazes.

Acometendo também crianças, permite-lhes uma sobrevida variável. Os trabalhos iniciais reportavam uma sobrevida de dois anos para menos de 50% destes pequenos pacientes. Mais recentemente, num trabalho realizado com 81 crianças com ventrículos dilatados, a análise da sobrevida revelou que a mortalidade foi mais alta nos primeiros seis meses após o diagnóstico (19%), declinando a seguir, de forma gradual. A sobrevida foi de 70% em dois anos, 64% em cinco e 52% em 11,5 anos. Homens e, mais especificamente, indivíduos de raça negra têm 2,5 vezes mais hipóteses de contraírem esta patologia. Têm sido descritas associações estreitas entre a cardiomiopatia dilatada e o alcoolismo, uso de beta agonistas e hipertensão arterial. Alguns autores incluem a cardiopatia isquémica na patogénese da cardiomiopatia dilatada. Nesse caso, ela passa a ser a causa mais frequente de cardiomiopatia dilatada (Jung).

Falsos-positivos – Cardiomiopatia Dilatada Não Isquémica

Alterações de perfusão miocárdica são comuns em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquémica (CMD), apesar da existência de artérias coronárias epicárdicas normais.

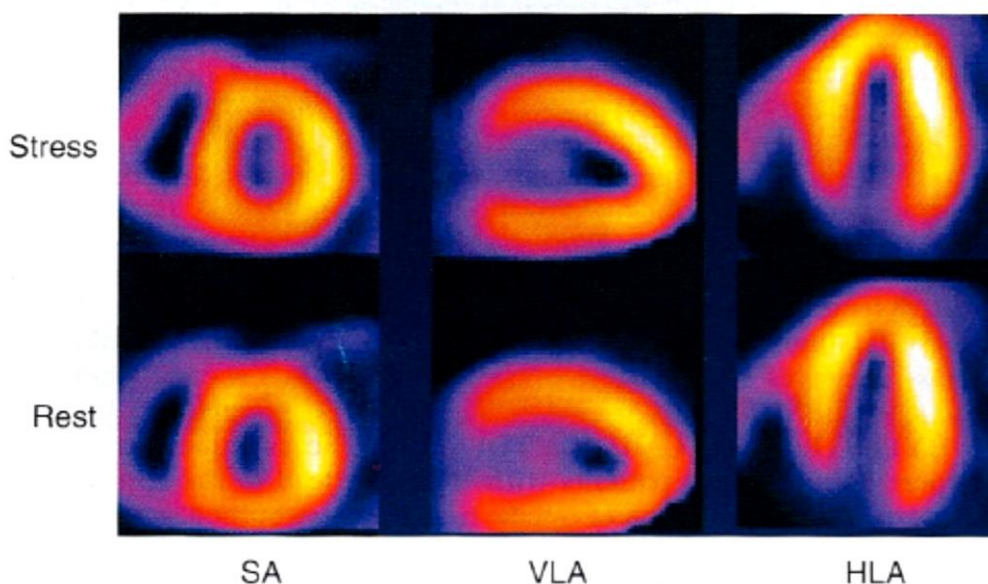


Figura 32 – CPM em repouso e em stress de um paciente com insuficiência cardíaca. As imagens demonstram um ventrículo esquerdo dilatado mas com padrões de perfusão normais, sugerindo uma baixa probabilidade de que a CAD seja a etiologia da insuficiência cardíaca. HLA=eixo longo horizontal; SA=eixo curto; VLA=eixo longo vertical (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Muitos estudos demonstraram uma reserva de fluxo coronário anormal nestes pacientes, e

assim como no caso da CH, a reserva de fluxo embotada identifica um conjunto de pacientes com CMD com uma história clínica mais desfavorável. Tais dados suportam a importância da análise das alterações de perfusão, em vez da sua simples classificação como falsos-positivos se a CAD epicárdica não estiver presente (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012). Os defeitos de perfusão, nas imagens de repouso, podem também dever-se a efeitos de volume parcial (associados ao adelgaçamento do miocárdio, com subestimação da concentração da radioactividade) e à existência de áreas de fibrose miocárdica (Williams, 2002).

Uma consideração diagnóstica importante, em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, está relacionada com a distinção entre aqueles cuja cardiomiopatia se poderá originar primariamente devido a CAD (muitos dos quais possuem uma disfunção do ventrículo esquerdo potencialmente reversível) daqueles com CMD idiopática. Apesar de muitos pacientes com CMD poderem demonstrar alterações de perfusão na cintigrafia de perfusão miocárdica, a ausência dessas alterações de perfusão exclui virtualmente a CAD como causa etiológica da cardiomiopatia (Figura 32). Extensas alterações de perfusão na presença de disfunção do ventrículo esquerdo são sempre virtualmente associadas a CAD e não a CMD, particularmente quando os defeitos de perfusão são segmentares (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Disfunção endotelial

O endotélio vascular foi considerado, durante várias décadas, como uma camada unicelular que actuava como uma barreira semipermeável entre o sangue e o interstício. Recentemente, uma série de evidências tem demonstrado que o endotélio desempenha uma grande gama de importantes funções biológicas, participando de várias vias metabólicas e regulatórias. Além das funções especializadas (como troca de gases na circulação pulmonar e fagocitose na circulação hepática e esplénica), conhecidas de longa data, o endotélio vascular desempenha papéis universais na circulação, que incluem a participação no controle sobre a trombólise e a trombose, o crescimento vascular, as interações entre plaquetas e leucócitos com a parede vascular e o tónus vasomotor.

Em situações fisiológicas o endotélio mantém o tónus vasomotor reduzido, previne a adesão de leucócitos e plaquetas e inibe a proliferação de células musculares lisas vasculares. Em contrapartida, a disfunção endotelial parece desempenhar um papel patogénico no desenvolvimento inicial da aterosclerose e de síndromes coronárias instáveis, sendo associada aos factores de risco para a doença aterosclerótica, estando presente mesmo antes que o comprometimento vascular seja evidente.

Estudos clínicos recentes demonstraram que alguns fármacos que reconhecidamente reduzem a incidência de eventos cardiovasculares, também melhoram a função endotelial. Por outro lado, intervenções clínicas tais como a administração continuada de nitratos orgânicos e as intervenções coronárias percutâneas podem estar associadas a efeitos adversos sobre o endotélio vascular.

O endotélio na homeostase cardiovascular

O endotélio vascular pode ser considerado como um órgão heterogêneo e dinâmico que possui funções de segregação, sintéticas, metabólicas e imunológicas vitais. O endotélio regula o fluxo de substâncias nutrientes, de diversas moléculas biologicamente activas e de células sanguíneas através de todo o organismo humano. Ele é selectivamente permeável, possuindo receptores para várias moléculas na membrana celular, incluindo proteínas (factores de crescimento, proteínas coagulantes e anticoagulantes), partículas de transporte de lipídios (LDL), metabólitos (óxido nítrico e serotonina) e hormonas (endotelina-1). O endotélio possui um papel central na regulação do tónus vascular e do fluxo sanguíneo, através da secreção e captação de substâncias vasoactivas que agem de modo parácrino, contraindo ou dilatando leitos vasculares específicos em resposta a diversos estímulos.

O endotélio também possui importantes acções anticoagulantes, antiplaquetárias e fibrinolíticas. As células endoteliais são o maior sítio de reacções envolvendo a trombina. Alguns dos estímulos que activam as plaquetas (adenosina difosfato, adenosina trifosfato e trombina) também estimulam a libertação de prostaciclina pelo endotélio, inibindo a agregação plaquetária. As células endoteliais segregam o activador do plasminogénio tecidual, que é um potente agente trombolítico de ampla utilização clínica, em resposta a estímulos como noradrenalina, vasopressina, trombina e estase vascular, provendo uma defesa contra a coagulação descontrolada. Outros factores hemostáticos segregados pelo endotélio incluem o inibidor do factor de activação do plasminogénio (PAI-1) o factor *von Willebrand* e a trombomodulina.

Quando o endotélio é estimulado por determinados factores físicos ou químicos, a célula endotelial sofre modificações fenotípicas que determinam a sua transformação numa superfície trombogénica. Existe um equilíbrio dinâmico entre estes dois estados, que frequentemente permite que a célula endotelial retorne ao seu estado basal, uma vez que o estímulo trombogénico tenha cessado. A lesão ou activação das células endoteliais, em resposta a diversos factores patológicos, incluindo a aterosclerose, levam a alterações das suas funções regulatórias. O endotélio passa a ser incapaz de manter a homeostase vascular, caracterizando-se então a disfunção endotelial. A disfunção do endotélio pode ser definida como um desequilíbrio entre os factores relaxantes e constritores, entre os mediadores pró-coagulantes e anticoagulantes, ou entre as substâncias estimuladoras e inibidoras do crescimento e proliferação celular.

A função vasomotora endotelial

O endotélio desempenha um papel fundamental na regulação do tónus vasomotor através da síntese e libertação de substâncias vasodilatadoras – tais como o óxido nítrico, a prostaciclina e o factor hiperpolarizante derivado do endotélio – e pela libertação de substâncias vasoconstritoras – tais como a endotelina-1 e o factor de activação plaquetária.

O óxido nítrico é, provavelmente, o principal modulador do tónus vasomotor em situações fisiológicas, sendo continuamente segregado em pequenas quantidades pelas células endoteliais, mantendo o tónus arterial reduzido nas circulações sistémica e pulmonar.

A actividade vasodilatadora do óxido nítrico deve-se a interações com o átomo de ferro do grupo prostético *heme* da guanilato ciclase, causando a sua activação e aumentando os níveis intracelulares de guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Nas células musculares lisas, tal reduz a concentração intracelular de cálcio e causa o relaxamento vascular.

O óxido nítrico é um radical livre produzido pela oxidação da L-arginina para L-citrulina, através da óxido nítrico sintetase, uma enzima que apresenta pelo menos três isoformas. A óxido nítrico sintetase tipo III é uma enzima constitutiva das células endoteliais, que produz continuamente pequenas quantidades de óxido nítrico. A óxido nítrico sintetase constitutiva das células endoteliais pode ser activada por estímulos que incluem a trombina, a adenosina difosfato, a bradicinina, a substância P, os agonistas muscarínicos, as catecolaminas e a tensão parietal. A expressão do gene para esta sintetase é estimulada por estrógenos e pela tensão parietal. Na presença de um endotélio normal, a libertação de óxido nítrico em resposta a catecolaminas contrabalança os efeitos vasoconstritores alfa-adrenérgicos. No entanto, quando o endotélio está disfuncionante, há um aumento na vasoconstrição coronária em resposta aos estímulos adrenérgicos. O aumento na síntese de óxido nítrico produzida por uma tensão parietal contribui para o fenómeno de vasodilatação mediado pelo fluxo, que é um importante mecanismo auto-regulatório fisiológico. A produção de óxido nítrico pode ser bloqueada *in vivo* por análogos da L-arginina, como o NG-monometil-L-arginina (LNMMA). Tal

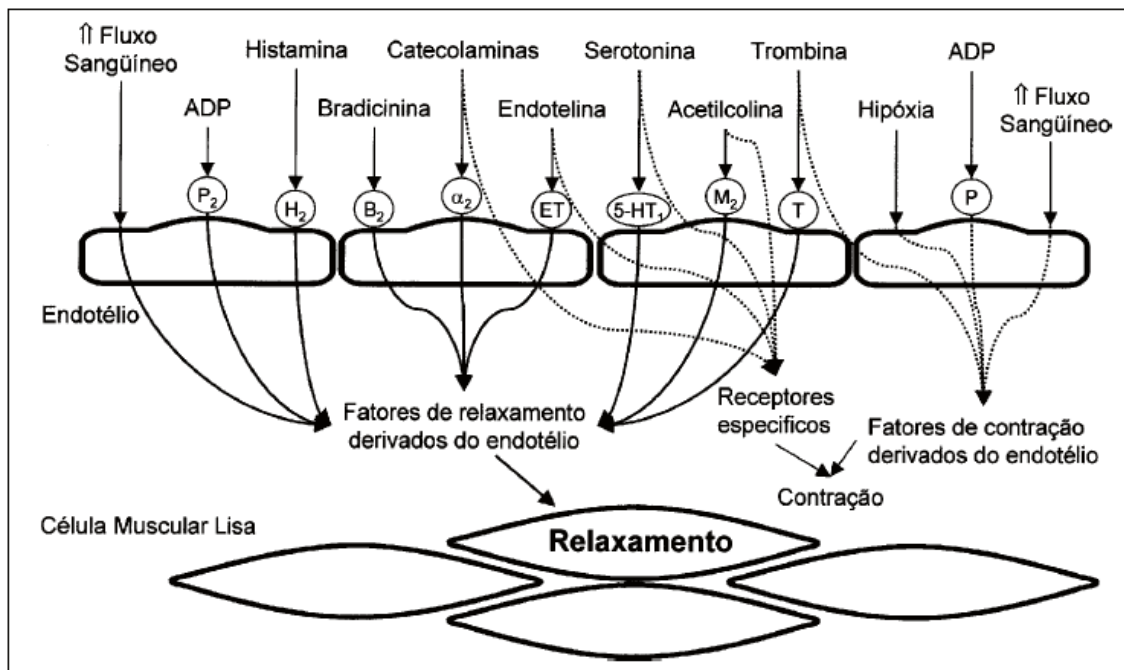


Figura 33 - Diagrama descritivo das ações de vários constituintes do endotélio funcionalmente intacto. O estímulo de receptores ou a acção directa destes agentes levam à libertação de factores de relaxamento derivados do endotélio (óxido nítrico, prostaciclina) que causam a dilatação das células musculares lisas vasculares. Por outro lado, a serotonina, as catecolaminas, a endotelina, a acetilcolina, a trombina, a hipóxia, a adenosina difosfato (ADP) e a tensão parietal (fluxo sanguíneo) podem causar a contração das células musculares lisas vasculares. No endotélio funcionalmente intacto, há predominio da vasodilatação. (H₂ receptor histamínico, α₂: receptor a-adrenérgico; 5-HT: receptor serotoninérgico; B: receptor da bradicinina; M: receptor muscarínico; P: receptor purinérgico; ET: receptor da endotelina; T: receptor da trombina) (Caramori & Zago, 2000).

bloqueio tem sido bastante útil no estudo do papel do óxido nítrico em situações fisiológicas e patológicas. A infusão de L-NMMA na circulação braquial humana leva ao aumento na resistência vascular periférica, enquanto a infusão venosa causa um aumento na pressão

arterial sistémica. Estes achados indicam que a vasculatura está em constante estado de vasodilatação devido à libertação contínua de óxido nítrico (Figura 33).

Além da modulação do tónus vasomotor, o óxido nítrico, derivado das células endoteliais, produz vários efeitos importantes na vasculatura. Esta substância inibe a adesão, activação e agregação plaquetária e promove a desagregação plaquetária, em parte através de um mecanismo GMPc dependente. O óxido nítrico, produzido em resposta à trombina, inibe as plaquetas e modula a coagulação sanguínea. O óxido nítrico derivado do endotélio também inibe a adesão de leucócitos ao endotélio, a migração e proliferação de células musculares lisas vasculares e estimula a migração e proliferação de células endoteliais.

A contribuição das células endoteliais para regulação do tónus vasomotor ainda envolve a produção de outros compostos vasodilatadores, que são a prostaciclina e o factor hiperpolarizante derivado do endotélio. Em contrapartida, as células endoteliais produzem o vasoconstritor mais potente conhecido, que é a endotelina-1. As endotelinas formam uma família de polipeptídeos produzidos por vários tipos celulares. Das três isoformas conhecidas, as células endoteliais parecem produzir apenas a endotelina-1. A endotelina-1 é um peptídeo de 21 aminoácidos formado a partir do seu precursor inactivo, a pró-endotelina-1, que parece exercer um papel como regulador do fluxo sanguíneo arterial em condições normais e patológicas. Em resposta a estímulos como a trombina, adrenalina, angiotensina II, hipóxia e tensão parietal aumentada, a endotelina-1 é libertada das células endoteliais, ligando-se a receptores específicos nas células musculares lisas vasculares, o que resulta num aumento da concentração intracelular de cálcio, levando à vasoconstrição. Os vasos intramiocárdicos são mais sensíveis à endotelina-1, sugerindo que este peptídeo tenha um papel maior no controle do fluxo sanguíneo. É interessante que, no endotélio funcionalmente intacto, a endotelina estimule a produção de óxido nítrico e de prostaciclina, que, neste sentido, modulam as acções vasoconstritoras e reduzem a síntese da própria endotelina. O tromboxano A₂ e a prostaglandina H₂ são factores constritores também segregados pelo endotélio. Estas substâncias activam o receptor para tromboxano nas células musculares lisas e nas plaquetas, opondo-se aos efeitos do óxido nítrico e da prostaciclina. Entretanto, o papel destas substâncias na circulação coronária não está claramente estabelecido.

O factor de activação plaquetário é outra substância com acção vasoconstritora sintetizada e libertada pelas células endoteliais em resposta a estímulos humorais e hemodinâmicos, que provavelmente participa de regulação do tónus vasomotor. Finalmente, o endotélio também expressa a enzima de conversão da angiotensina, que é idêntica à quinase II que metaboliza a bradicinina. Portanto, a enzima de conversão também determina os níveis locais de bradicinina, a qual estimula a produção de óxido nítrico e prostaciclina. Além disso, a enzima de conversão sintetiza a angiotensina que directamente estimula a produção de endotelina.

Fisiopatologia da disfunção endotelial

A disfunção endotelial pode ser determinada pela redução da disponibilidade de vasodilatadores derivados do endotélio, por um aumento local na concentração de substâncias antagonistas destes vasodilatadores ou por uma associação desses dois factores (Figura 34). A

redução na síntese ou na disponibilidade local de óxido nítrico tem sido frequentemente imputada como a principal responsável pela disfunção endotelial em diversas situações clínicas. A libertação de óxido nítrico derivado do endotélio está diminuída em indivíduos com factores de risco para CAD, assim como em pacientes com aterosclerose coronária estabelecida. Uma redução na disponibilidade vascular de óxido nítrico determina um prejuízo na vasodilatação endotélio-dependente, um aumento da agregabilidade plaquetária e da adesividade de monócitos no endotélio e influencia a proliferação de células musculares lisas

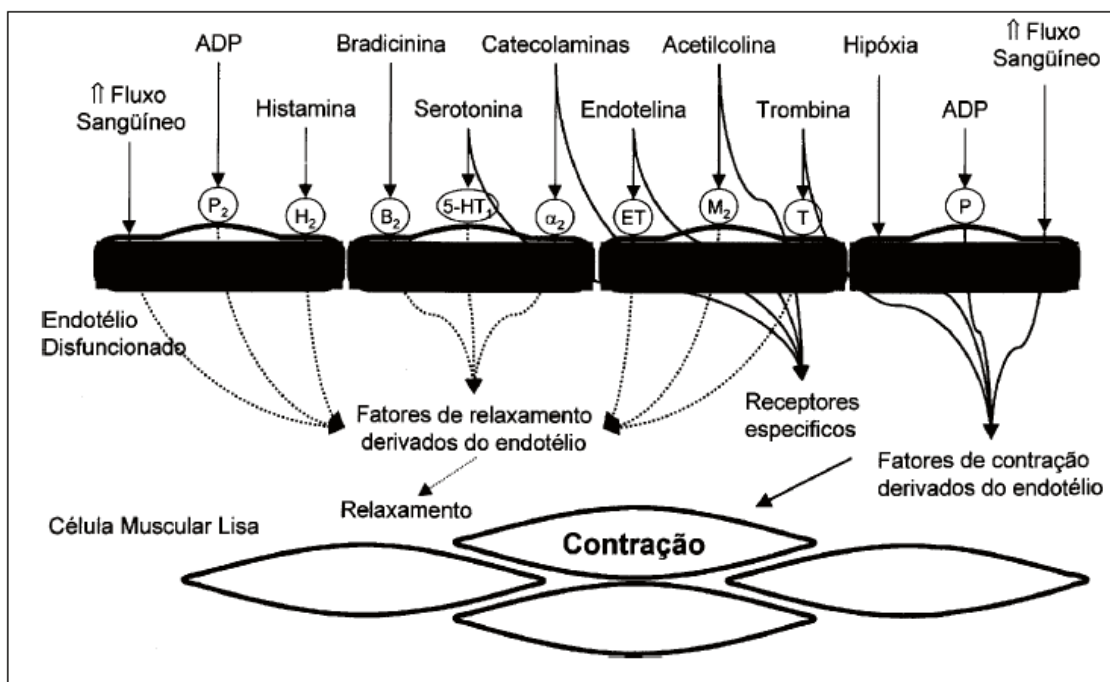


Figura 34 - Diagrama descritivo das ações de vários constituintes do endotélio disfuncional. Quando a disfunção endotelial está presente, há uma redução na acção dos factores de relaxamento derivados do endotélio, com predomínio da vasoconstrição. (H₂ receptor histamínico, α₂: receptor α-adrenérgico; 5-HT: receptor serotoninérgico; B: receptor da bradicinina; M: receptor muscarínico; P: receptor purinérgico; ET: receptor da endotelina; T: receptor da trombina) (Caramori & Zago, 2000).

vasculares, provavelmente contribuindo para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose. Em modelos animais de hipercolesterolemia, a inibição farmacológica da óxido nítrico sintetase acelera a aterosclerose, enquanto que um aumento na disponibilidade de óxido nítrico reduz a progressão da doença e pode até induzir a regressão.

A inactivação do óxido nítrico endotelial, por radicais livres derivados de oxigénio, pode ser um importante factor no desenvolvimento da disfunção endotelial. Estudos experimentais sugerem que os agentes antioxidantes possam restabelecer a função endotelial. A vitamina C, um potente antioxidante *in vivo* e *in vitro*, melhora a função endotelial da artéria braquial em pacientes com CAD, *diabetes mellitus* (DM) e em tabagistas.

Um aumento nos inibidores endógenos da síntese de óxido nítrico também pode estar envolvido na gênese da disfunção endotelial. Especificamente na insuficiência renal, os níveis plasmáticos de análogos metilados da arginina (dimetilarginina assimétrica) estão significativamente aumentados, podendo competir com a L-arginina como substrato na síntese de óxido nítrico. Mais recentemente foi demonstrado que a dimetilarginina assimétrica está elevada em indivíduos jovens com hipercolesterolemia e que este aumento é associado à disfunção vasomotora endotélio-dependente.

Outro mecanismo de disfunção vasomotora endotelial que tem sido frequentemente observado é o aumento de endotelina-1. Concentrações plasmáticas elevadas de endotelina-1 têm sido relatadas no enfarte do miocárdio, no choque cardíaco, na angina instável, na CAD, na insuficiência cardíaca e na hipertensão. Em estados de disfunção endotelial, como na aterosclerose, a acção da endotelina-1, sem a oposição do óxido nítrico, tende a promover vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas vasculares (Caramori & Zago, 2000).

Como tal, pode afirmar-se que os factores fisiopatológicos mais importantes que levam à existência de disfunção endotelial e que são especialmente relevantes para o desenvolvimento de doença vascular incluem:

1. Activação por citocinas;
2. Estimulação através de radicais livres ou stresses oxidativos e os produtos avançados finais do processo de glicosilação, gerados durante o envelhecimento ou no caso da existência de diabetes;
3. Tabagismo crónico e hipertensão;
4. Exposição crónica à hiperhomocisteinemia e/ou hipercolesterolemia;
5. Elevados níveis plasmáticos de lipoproteínas oxidadas de baixa densidade (LDL) e a sua acumulação na parede do vaso sanguíneo, assim como infecção por bactérias, vírus e outros agentes patogénicos, com a libertação dos seus produtos (Chiu & Chien, 2011).

Falsos-Positivos

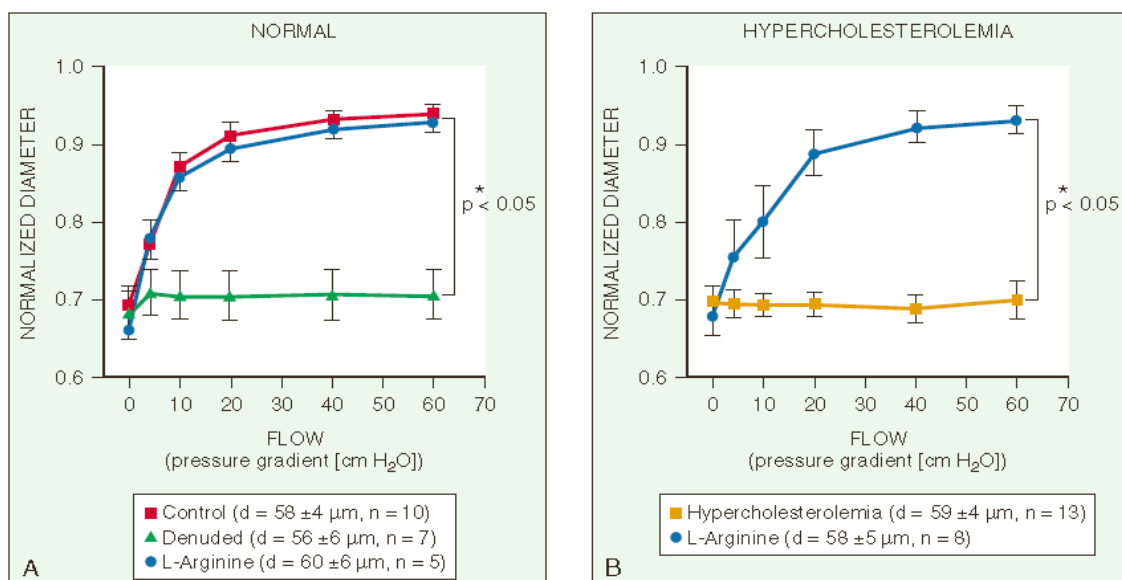


Figura 35 – A vasodilatação mediada pelo fluxo nas artérias de resistência coronária é abolida pela hipercolesterolemia alimentar em suínos. **A.** Em arteríolas normais, o aumento do fluxo (gradiente de pressão) elicia a vasodilatação que é abolida através da remoção do endotélio (“denuded”), similar ao que acontece em humanos. **B.** Em animais com hipercolesterolemia alimentar mas sem estenose epicárdica significativa, a vasodilatação das arteríolas mediada pelo fluxo é abolida. É depois restaurada através da administração de L-arginina, de forma a aumentar a produção de óxido nítrico (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Têm sido demonstradas alterações de perfusão miocárdica detectadas pela SPECT na CPM, em pacientes com disfunção endotelial coronária, na ausência de estenose “significativa” dos vasos epicárdicos. O facto destes achados de perfusão representarem verdadeiras alterações na reserva de fluxo coronário, é suportado por estudos que demonstram uma melhoria da perfusão na cintigrafia de perfusão miocárdica de *follow-up*, após tratamento médico terapêutico direccionado à melhoria da função endotelial. Um outro exame imagiológico que permite corroborar estas conclusões é a Ressonância Magnética (RM), cujos estudos demonstram uma reserva embotada de fluxo coronário subendocárdico em pacientes com angina e artérias coronárias normais.

As medições da reserva de fluxo coronário, em humanos com factores de risco para a aterosclerose, são sistematicamente mais baixas do que as normais na ausência de factores de risco coronários, sublinhando a importância das alterações do controlo microvascular para a determinação da reserva de fluxo coronário. Tal pode ser reflexo de alterações no controlo local da resistência dos vasos, devido a uma prejudicada vasodilatação dependente do endotélio, originária de uma inactivação do óxido nítrico, associada a factores de risco para CAD. A hipercolesterolemia atenua, de forma acentuada, a dilatação das arteríolas coronárias, em resposta a uma tensão parietal e agonistas farmacológicos que estimulem a óxido nítrico sintase, na ausência de estenose epicárdica (Figura 35). Tal efeito foi revertido através da L-arginina, sugerindo, que este se deve a um comprometimento da síntese de óxido nítrico ou da sua disponibilidade.

As alterações do efeito de vasodilatação mediado pelo óxido nítrico são significativas ao nível funcional e comprometem a capacidade cardíaca para a auto regulação do fluxo sanguíneo coronário (Figura 36). Apesar do fluxo sanguíneo de repouso não sofrer alterações,

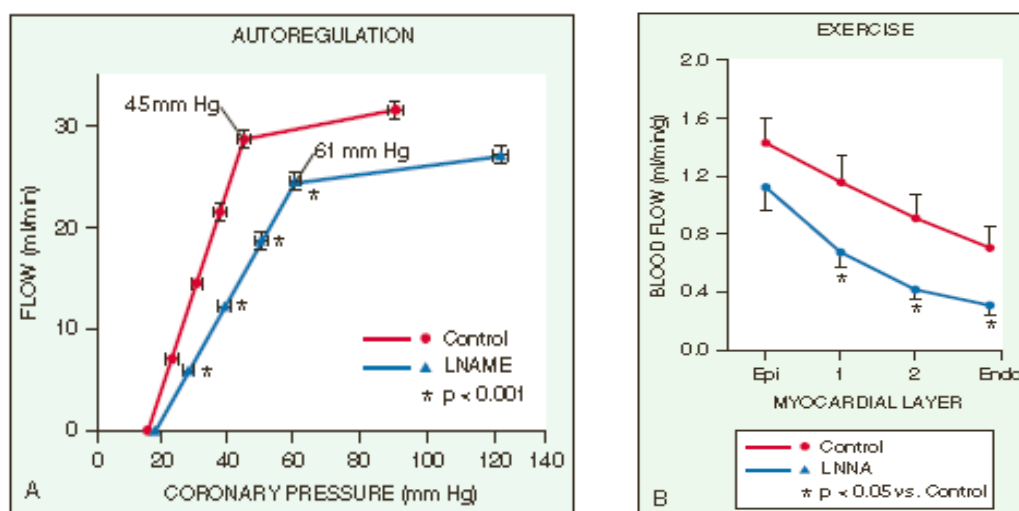


Figura 36 – Comprometimento do controlo microcirculatório com uma anormal dilatação das artérias de resistência dependentes do endotélio mediado pelo óxido nítrico. **A.** Efeitos obtidos após o bloqueio da óxido nítrico sintetase com o análogo da L-arginina LNAME, em cães cronicamente instrumentados. Existe um aumento no limite mínimo de pressão de autorregulação, resultando no aparecimento de isquemia a uma pressão coronária de 61 mm Hg vs. 45 mm Hg, em condições normais, sem alteração da frequência cardíaca. **B.** Perfusão transmural antes e depois do bloqueio da dilatação mediada pelo óxido nítrico com LNNA, em cães em exercício sujeitos a uma estenose coronária. Apesar da pressão coronária e a hemodinâmica serem semelhantes, o fluxo sanguíneo foi mais reduzido em cada camada do coração após o bloqueio da óxido nítrico sintetase, e não superado pelos mecanismos de dilatação metabólicos durante a isquemia. Colectivamente, estes dados experimentais apoiam a ideia de que as alterações na vasodilatação dependente do endotélio podem amplificar os efeitos funcionais de uma estenose coronária. Endo=endocárdio, Epi=epicárdio, LNAME=NG-nitro-L-arginina metil éster, LNNA=NG-nitro-L-arginina (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

existe um aumento significativo da pressão coronária, através da qual se esgotam os ajustes intrínsecos auto-regulatórios. O fluxo começa, desta forma, a decrescer a uma pressão coronária distal de 60 vs. 45 mmHg, aproximadamente semelhante à mudança que ocorre em resposta ao aumento para o dobro da frequência cardíaca. Estudos microcirculatórios *in vivo* demonstraram que existe uma falta de capacidade das artérias resistentes em dilatar ao máximo, em resposta a uma tensão parietal. Estas anormalidades amplificam os efeitos funcionais da estenose coronária, resultando no desenvolvimento de uma isquemia subendocárdica, com uma baixa carga de trabalho.

Estas observações, em animais com uma produção de óxido nítrico comprometida, parecem ser relevantes em relação a estados fisiopatológicos, associados a uma prejudicada vasodilatação dependente do endotélio em humanos. Por exemplo, a reserva de fluxo coronário é significativamente reduzida, na ausência de estenose coronária, no caso da existência de hipercolesterolemia familiar. Neste caso, a melhoria da função endotelial, através da redução dos elevados valores de LDL, provoca uma melhoria tardia da reserva de fluxo coronário, em artérias normais e estenóticas, melhorando também os sinais clínicos da existência de isquemia miocárdica (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Existe uma convicção cada vez maior de que várias forças hemodinâmicas, incluindo a tensão parietal do fluido, podem também influenciar a estrutura e função das células do endotélio e modular as suas expressões de genes fisiopatologicamente relevantes. O fluxo pulsátil no trajecto recto da árvore arterial é laminar, com altas tensões parietais (10-70 dyn/cm²). As células endoteliais vasculares sujeitas a um fluxo laminar com altas tensões parietais, libertam óxido nítrico de forma constante. As geometrias vasculares nos locais de ramificação arterial, curvaturas e regiões pós-estenóticas levam a perturbações no padrão de fluxo, com uma baixa rede de fluxo anterógrado e tensão parietal (< 4 dyn/cm²). Tais padrões complexos de fluxo sem uma direcção definida desempenham papéis importantes na indução de disfunção endotelial, com prejuízo ou enfraquecimento da produção de óxido nítrico. Nos locais mais propensos ao aparecimento de lesões, as alterações do fluxo sanguíneo, juntamente com a existência de hiperlipidemia, resultam na activação das células endoteliais, levando à formação de camadas adiposas. Em humanos, a vasodilatação dependente do tecido endotelial encontra-se prejudicada nos locais de ramificação das artérias coronárias (Chiu & Chien, 2011).

Num estudo de Hasdai, *et al.* (Hasdai, Gibbons, Holmes Jr., Higano, & Lerman, 1997) foi demonstrado que a disfunção endotelial coronária, resultando na diminuição do fluxo sanguíneo coronário na LAD, estava associada a defeitos de perfusão miocárdicos nessa região. A função endotelial preservada, caracterizada por um aumento do diâmetro arterial coronário em resposta à administração de acetilcolina, com um grande aumento do fluxo sanguíneo coronário, foi associada a defeitos de perfusão fora do território da LAD. Tal resultado é consistente com um aumento do fluxo sanguíneo coronário no território da LAD, relativamente a outras regiões. Estes achados indicam que a vasoconstrição coronária, associada à disfunção endotelial, resultando num decréscimo do fluxo sanguíneo coronário, pode levar ao aparecimento de defeitos de perfusão miocárdicos sugestivos da existência de isquemia miocárdica.

Além disso, este estudo demonstrou que as mudanças ao nível do diâmetro arterial coronário, em resposta à acetilcolina, não reflectem de forma exacta as mudanças no fluxo sanguíneo coronário. A acetilcolina pode causar vasoconstrição epicárdica e microvascular, em

caso da existência de disfunção endotelial, no entanto, o fluxo sanguíneo coronário pode ser preservado ou até aumentado. Ou seja, as reduções do diâmetro arterial coronário, induzidas pela acetilcolina, não prevêm a existência de defeitos de perfusão miocárdicos – esta redução ocorreu num determinado conjunto de pacientes com disfunção endotelial que apresentavam fluxo sanguíneo coronário preservado e ausência de defeitos de perfusão, indicando que a vasodilatação dos vasos coronários resistentes foi eficaz na manutenção do fluxo sanguíneo coronário. No entanto, foi provado que as reduções no fluxo sanguíneo coronário, induzidas pela acetilcolina, podem estar temporariamente associadas a defeitos de perfusão miocárdica sugestivos da presença de isquemia miocárdica. Por último, este estudo concluiu ainda que os defeitos de perfusão miocárdica podem ocorrer em pacientes cuja reserva de fluxo coronária microcirculatória dependente do endotélio está alterada.

Estudos anteriores provaram que a disfunção endotelial coronária microvascular pode contribuir para uma reserva vasodilatadora reduzida, em pacientes com doença arterial coronária minimamente obstrutiva. *Quyyumi et al.* (Quyyumi, Cannon, Panza, Diodati, & Epstein, 1992) demonstrou que pacientes com doença arterial coronária minimamente obstrutiva e capacidade de vasodilatação reduzida, em resposta à estimulação auricular, apresentavam uma reduzida capacidade dilatadora dependente do endotélio, em resposta à acetilcolina, presumivelmente devido a uma prejudicada capacidade vasodilatadora da microcirculação coronária (Hasdai, Gibbons, Holmes Jr., Higano, & Lerman, 1997).

Falsos-positivos em pacientes com angina mas angiografia coronária normal

A especificidade da cintigrafia de perfusão miocárdica na detecção de CAD tem sido avaliada em vários estudos através do uso da angiografia coronária como método de eleição. A angiografia coronária constitui-se como um método bem estabelecido e útil na avaliação clínica de pacientes com CAD. Se esta técnica pode ser tida como um método de eleição para estudos imagiológicos de perfusão é ainda tema de debate. Estudos utilizando sonografia intracoronária e medições de fluxo através de Doppler, demonstraram as limitações da angiografia coronária na avaliação da extensão e gravidade da CAD, principalmente durante a fase inicial do envolvimento coronário aterosclerótico.

Dificuldades ao nível da reserva de vasodilatação coronária têm sido demonstradas em pacientes com angina e angiogramas coronários normais (Síndrome X) e têm sido atribuídas à presença de disfunção microvascular coronária (Verna, Ceriani, Giovanella, Binaghi, & Garancini, Scintigraphy and Intravascular Sonography, 2000). A Síndrome X é definida pela presença de dor anginosa induzida pelo stress, com um estudo em stress positivo para a presença de isquemia miocárdica, achados normais na angiografia coronária e função ventricular esquerda normal. Esta síndrome é considerada como uma patologia dos pequenos vasos, com uma reduzida reserva de vasodilatação coronária, tendo em conta o sistema de microcirculação coronária. A sua etiologia não é totalmente clara mas pode dever-se a uma resposta variável dos vasos coronários (alguns têm uma maior capacidade de vasodilatação do que outros) ao exercício e/ou stress farmacológico, criando um defeito aparente. Estes pacientes têm, na maior parte dos casos, elevados níveis de ansiedade e função nervosa

adrenérgica alterada no estudo imagiológico com I-123 MIBG. Neste tipo de estudo é visível uma redução significativa da captação miocárdica do radiofármaco e uma captação heterogénea com defeitos focais (Williams, 2002).

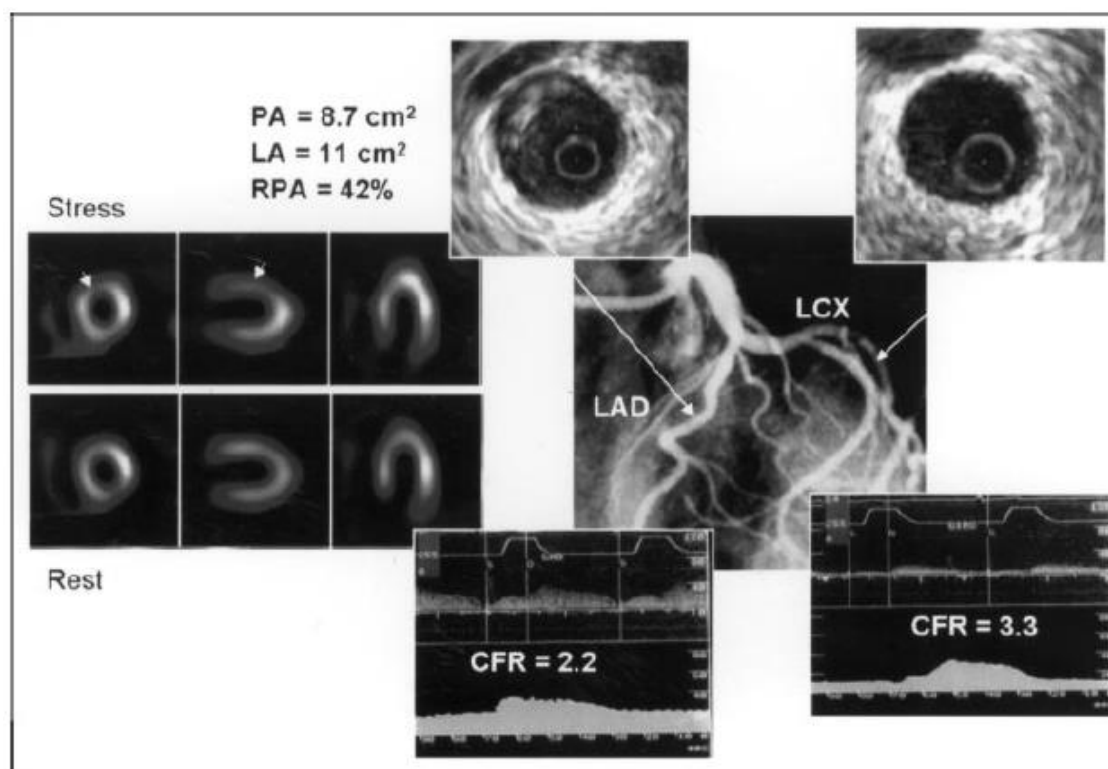


Figura 37 – Achados de uma CPM (imagem do meio, à esquerda), angiografia coronária (imagem do meio, à direita), sonografia intravascular (imagens superiores) e medição da velocidade do fluxo por Doppler (imagens inferiores), numa paciente do sexo feminino de 56 anos de idade, com angina aquando o exercício e defeito de perfusão reversível da parede ventricular esquerda anterior (setas). A sonografia intravascular demonstra a existência de placas moles excêntricas, não detectadas pela angiografia, envolvendo a região média da LAD. Este achado está associado a uma redução relativa da reserva da velocidade de fluxo coronário (CFR) no território da LAD. LA=área do lúmen, LCX=artéria circunflexa esquerda (Verna, Ceriani, Giovanella, Binaghi, & Garancini, Scintigraphy and Intravascular Sonography, 2000).

No entanto, e apesar da presença inequívoca de um importante papel da patologia dos pequenos vasos, *Wiedermann et al.* (Wiedermann, Schwartz, & Apfelbaum, 1995) demonstrou que na maioria dos pacientes com esta síndrome, a sonografia intravascular permite, também, vislumbrar artérias coronárias epicárdicas anormais ([Figura 37](#)). Placas ateromatosas no seu estado mais inicial de formação e espessamento da camada íntima, não detectadas pela angiografia coronária, foram associadas a uma resposta anormal (constritiva) ao exercício. Esta heterogeneidade anatómica e fisiológica, em pacientes com angina e achados normais na angiografia coronária, foi confirmada num estudo de *Erbel et al.* (Erbel, Ge, & Bockisch, 1996) através de um estudo com sonografia intracoronária e medição da velocidade do fluxo por Doppler, em pacientes com esta síndrome. Neste estudo, foram encontradas aterosclerose oculta e formação de placas no tronco comum da artéria coronária esquerda e artéria descendente anterior em 48% dos 44 pacientes. Destes 44 pacientes, os exames de SPECT estavam disponíveis apenas para 29 (66%) dos pacientes, mas permitiram observar achados anormais em 93% dos pacientes com alterações sonográficas. Apenas uma minoria dos pacientes (16%) demonstrou uma reduzida reserva de fluxo coronário, na ausência de

formação de placas através de sonografia intracoronária (verdadeira disfunção microvascular) (Verna, Ceriani, Giovanella, Binaghi, & Garancini, Scintigraphy and Intravascular Sonography , December 2000).

Prolapso da Válvula Mitrál

A válvula mitral está localizada no sulco atrioventricular esquerdo e permite o fluxo sanguíneo unidireccional desde a aurícula esquerda até ao ventrículo esquerdo relaxado durante a diástole. A válvula é uma estrutura tridimensional muito complexa, constituída por diferentes componentes anatómicos em separado incluindo o anel, os folhetos e as comissuras, as cordas tendinosas, os músculos papilares e o ventrículo. Durante a contracção sistólica, a interacção coordenada destes componentes anatómicos é responsável pelo fecho da válvula contra a pressão ventricular. Como tal, a anatomia valvular deve ser escrutinada sistematicamente de forma a permitir identificar as lesões responsáveis pela disfunção valvular.

O anel mitral é um anel fibromuscular localizado no sulco atrioventricular esquerdo, que serve como ponto de ligação e articulação para os folhetos da válvula mitral. A porção anterior do anel mitral está em continuidade com o esqueleto fibroso cardíaco. Como este último é descontínuo ao longo da porção posterior do anel mitral, esta porção dilata ou aumenta a sua circunferência na presença de regurgitação mitral crónica, com uma associada dilatação ventricular e auricular. O aumento resultante da dimensão do anel mitral faz com que este adquira um formato mais circular, em comparação com o seu formato normal em

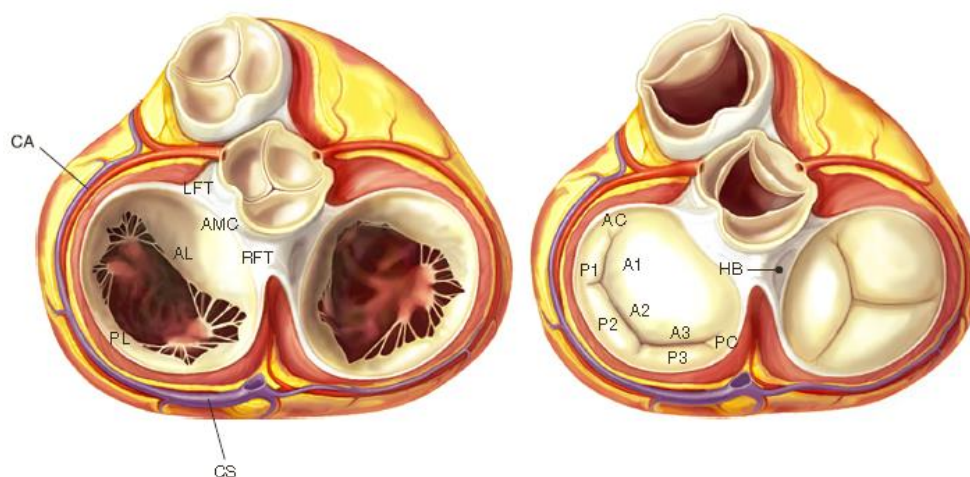


Figura 38 – Visão anatómica das válvulas cardíacas na diástole (esquerda) e na sístole (direita), com as aurículas direita e esquerda recortadas e os grandes vasos seccionados. A ilustração pormenoriza as relações anatómicas da válvula mitral, particularmente a sua continuação com a válvula aórtica através da cortina aorto-mitral. AC=comissura anterior, AL=folheto anterior, AMC=cortina aorto-mitral, CA=artéria circunflexa, CS= seio coronário, HB=feixe de His, LFT=trígono fibroso esquerdo (trígono antero-lateral), PC=comissura posterior, PL=folheto posterior, RFT=trígono fibroso direito (postero-medial) (Adams, Carabello, & Castillo).

forma em feijão, comprometendo a coaptação dos folhetos mitraes devido ao aumento das dimensões no sentido septal-lateral ou anterior-posterior (Figura 38).

A válvula mitral possui folhetos anterior e posterior com áreas de superfície similares mas de formatos marcadamente diferentes. As diferentes orientações dos dois folhetos asseguram que, durante a sístole, a linha de fecho da válvula mitral seja localizada no terço posterior do orifício valvular, prevenindo o movimento anterior sistólico da extremidade do folheto anterior para a via de saída. Ambos os folhetos são constituídos por duas zonas, desde a sua base até à sua margem: o corpo (macio e translúcido) e a zona de coaptação (espessa e rugosa devido à ligação de numerosas cordas tendinosas). Durante a sístole as zonas de coaptação dos folhetos respectivos juntam-se formando um selo de alguns milímetros até um centímetro, de forma a assegurar a competência valvular (Figura 39).

As cordas tendinosas ligam os folhetos mitrais aos músculos papilares e ao ventrículo esquerdo, criando um sistema de suspensão que permite a abertura completa dos folhetos durante a diástole e previne a sua deslocação acima do plano anular durante a sístole. As cordas primárias ou marginais apoiam-se ao longo da margem dos folhetos e são essenciais para a prevenção do prolapso dos folhetos e para o alinhamento da zona rugosa dos folhetos

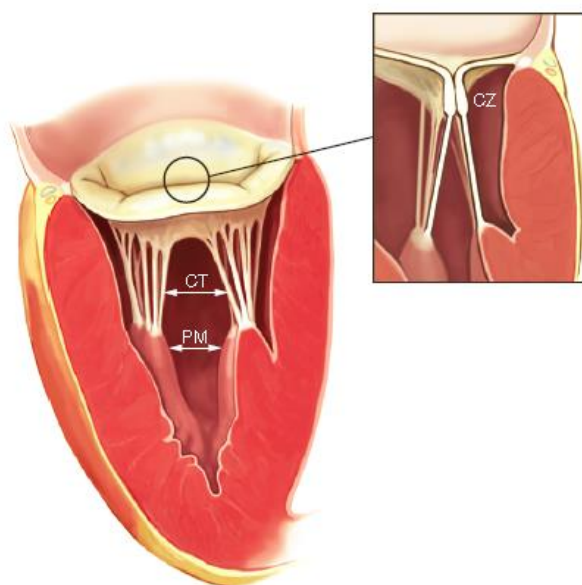


Figura 39 – O aparato da válvula mitral consiste nos folhetos mitrais, anel mitral, cordas tendinosas, músculos papilares e ventrículo esquerdo. A função normal do aparato mitral junta ambos os folhetos na sístole e cria a zona de coaptação. CT=cordas tendinosas, CZ=zona de coaptação, PM=músculos papilares (Adams, Carabello, & Castillo).

anterior e posterior durante a sístole. As cordas secundárias ou de corpo ligam-se à parte ventricular do corpo dos folhetos e providenciam uma continuidade ventricular anular, assim como o equilíbrio da tensão nos folhetos durante a sístole.

Os músculos papilares fazem parte do ventrículo esquerdo, estando ligados aos folhetos através das cordas tendinosas. A irrigação do músculo papilar anterior pode originar-se da artéria coronária esquerda anterior descendente mas também da artéria circunflexa, enquanto que o músculo papilar posterior está dependente da artéria posterior descendente. Tal explica a relativa vulnerabilidade do músculo papilar posterior à isquemia e envolvimento subsequente no

processo de remodelação localizada, no caso da existência de regurgitação mitral isquémica (Adams, Carabello, & Castillo).

Falsos-Positivos

Os defeitos de perfusão em stress são raros (menos de 5%) em pacientes com prolapso da válvula mitral, mas podem estar relacionados com a estimulação da actividade simpática, induzida pelo exercício. Esta actividade produz uma taquicardia, a qual irá aumentar o grau de prolapso e, conseqüentemente, esticar as cordas tendinosas nos músculos papilares. Este

alongamento pode causar a isquemia dos músculos papilares e do miocárdio circundante. Devido à raridade deste fenómeno, a existência de defeitos reversíveis em pacientes com prolapso devem ser considerados como isquemia até prova em contrário (Williams, 2002).

Doença Cardíaca Valvular

Regurgitação Aórtica

A regurgitação aórtica caracteriza-se pela regurgitação do sangue da aorta para o ventrículo esquerdo durante a diástole e é atribuída a diversas anormalidades congénitas ou adquiridas da válvula aórtica ou da parede da raiz da aorta. Esta patologia pode ser crónica ou aguda (Figuras 40 A e B). Na primeira, os pacientes permanecem assintomáticos durante anos, à medida que o ventrículo esquerdo aumenta, permitindo o aparecimento posterior de

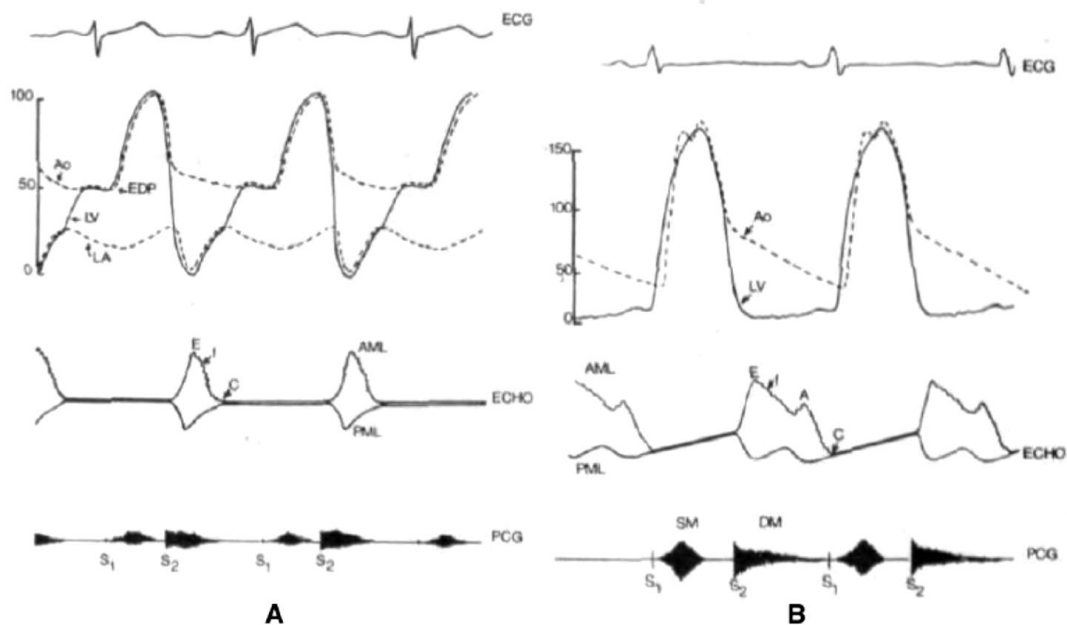


Figura 40 – Representações esquemáticas contrastando as manifestações hemodinâmicas, ecocardiográficas e fonocardiográficas da regurgitação aórtica aguda severa **(A)** e crónica severa **(B)**. Ao=aorta, AR=regurgitação aórtica, EDP=pressão diastólica final, LV=ventrículo esquerdo, LA=aurícula esquerda, AML=folheto mitral anterior, PML=folheto mitral posterior, ECHO=ecocardiograma, PCG=fonocardiograma, C=fecho da válvula mitral, S1=primeiro som cardíaco, S2=segundo som cardíaco, SM=murmúrio sistólico, DM=murmúrio diastólico (Hamirani, Dietl, Voyles, Peralta, Begay, & Raizada, 2012).

sintomas cardíacos e insuficiência cardíaca. No caso da existência de regurgitação aórtica aguda severa, se não houver qualquer tratamento, pode levar a uma insuficiência cardíaca avançada e morte prematura. O reconhecimento clínico da versão aguda desta patologia pode ser difícil, sendo muitas vezes, erroneamente diagnosticada como outra patologia aguda como a sepsis, pneumonia ou doença cardíaca de etiologia não valvular.

A regurgitação aórtica aguda pode dever-se à existência de uma endocardite infecciosa aguda ou subaguda, dissecação aórtica e dano da válvula aórtica de etiologia traumática. Esta

patologia impõe uma repentina e excessiva sobrecarga num ventrículo esquerdo não preparado e de dimensões normais, levando ao aumento intenso e dramático da pressão diastólica deste ventrículo, que pode aproximar-se ou igualar a pressão aórtica diastólica. Como a pressão ventricular esquerda excede a pressão auricular esquerda durante a diástole, o rápido gradiente ventrículo-auricular resultante faz com que a válvula mitral se feche

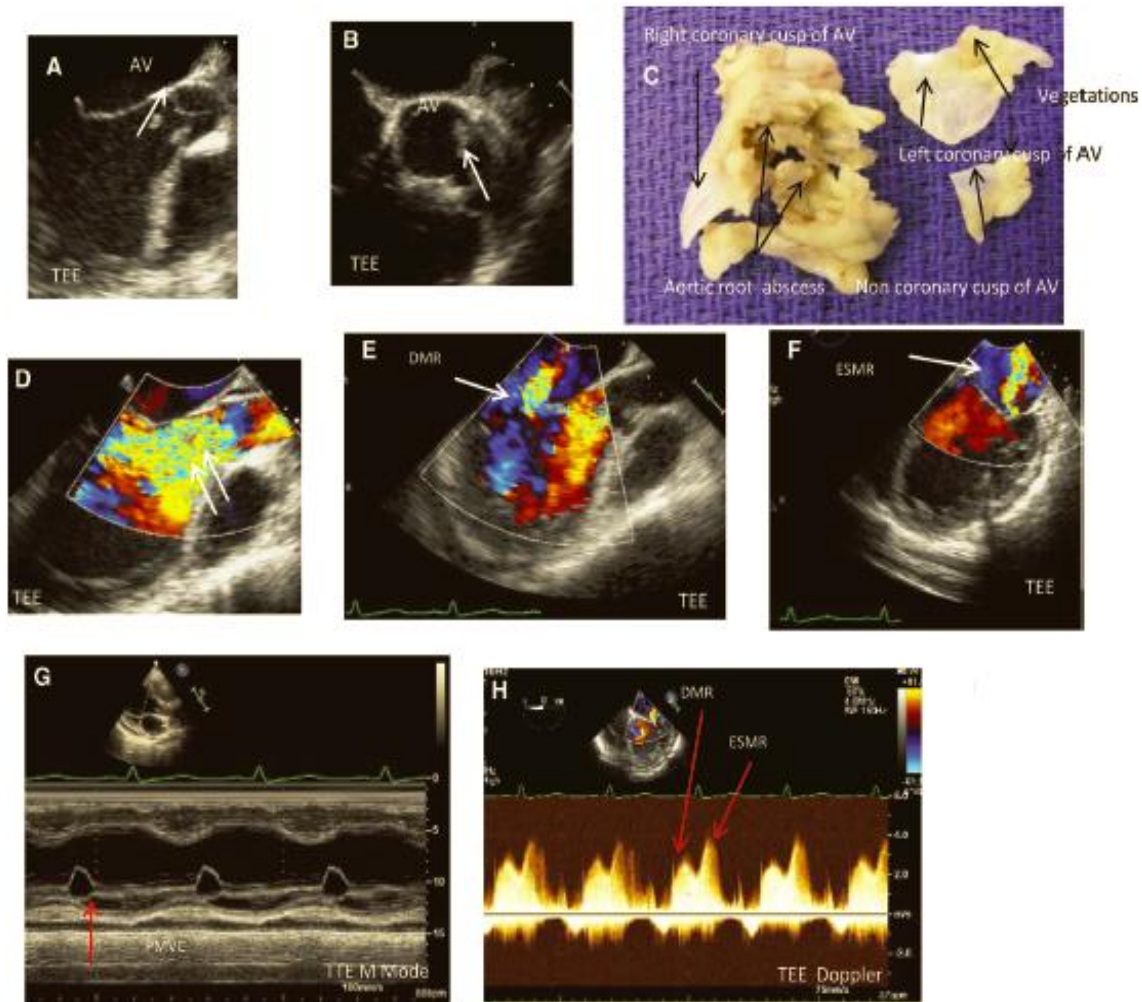


Figura 41 – Vegetações da válvula aórtica (AV) (A), com abscesso da raiz aórtica (B), confirmado durante o procedimento cirúrgico (C), regurgitação aórtica severa (D), regurgitação mitral diastólica (DMR) (E), regurgitação mitral sistólica inicial (ESMR) (F), fecho prematuro da válvula mitral (PMVC) (G), e DMR e ESMR (H). AR=regurgitação aórtica, TTE= ecocardiograma transtorácico, TEE=ecocardiograma transesofágico (Hamirani, Dietl, Voyles, Peralta, Begay, & Raizada, 2012).

prematuramente antes da realização da próxima sístole (Figuras 41 G e 40 A). O fecho prematuro da válvula mitral é benéfico no sentido de que a elevada pressão diastólica do ventrículo esquerdo não é transmitida para o sistema venoso pulmonar, prevenindo o edema pulmonar e a insuficiência cardíaca esquerda. No entanto, a protecção garantida pelo fecho prematuro da válvula mitral é perdida quando um posterior aumento do gradiente ventrículo-auricular abre esta válvula na diástole tardia, resultando numa regurgitação mitral diastólica. A regurgitação mitral na regurgitação aórtica aguda pode ocorrer tanto na diástole como na sístole (quando a pressão diastólica ventricular esquerda excede a pressão auricular esquerda) (Figuras 41E, F e H). É provável que a persistência do gradiente ventrículo-auricular, como resultado da extensão do elevado nível de pressão diastólica ventricular esquerda para o

período de contração isovolumétrico e período inicial da sístole, faça com que a válvula mitral se abra durante este período, levando ao aparecimento de regurgitação mitral sistólica. A regurgitação mitral é efectiva a uma baixa pressão diastólica ventricular esquerda. Como tal, a aurícula esquerda constitui-se como um reservatório para o sangue regurgitado a partir da aorta para o ventrículo esquerdo. No entanto, a pressão auricular esquerda pode aumentar posteriormente, levando ao aparecimento de edema pulmonar e insuficiência circulatória (Hamirani, Dietl, Voyles, Peralta, Begay, & Raizada, 2012).

Falsos-Positivos

A prevalência de angina tem sido reportada como estando presente em 50-70% dos pacientes com estenose aórtica severa, no entanto, apenas metade destes pacientes apresentam lesões coronárias na angiografia. Pacientes com regurgitação aórtica podem demonstrar defeitos apicais reversíveis em stress, na ausência de CAD. Com o aparecimento de hipertrofia excêntrica, a pressão de perfusão nas áreas contidas entre os vasos coronários diminui, provocando aparentes defeitos de perfusão. Estes, quando possuem outra localização que não a anteriormente referida, devem ser interpretados como indicativos da presença de CAD (Williams, 2002).

Estenose Aórtica

A estenose aórtica constitui-se como a obstrução do fluxo sanguíneo através da válvula aórtica. Esta patologia pode ter várias causas, incluindo causas congénitas (válvula unicúspide ou bicúspide), reumáticas ou advir de um processo de calcificação (devido a alterações degenerativas).

Quando a válvula aórtica se torna estenótica, ocorre uma resistência à ejeção sistólica e desenvolve-se um gradiente de pressão sistólica entre o ventrículo esquerdo e a aorta. Esta obstrução do fluxo de saída provoca o aumento da pressão sistólica do ventrículo esquerdo. Como mecanismo compensatório de forma a normalizar o stress da parede do ventrículo esquerdo, a espessura da parede deste ventrículo aumenta através da replicação paralela de sarcómeros, levando à produção de hipertrofia concêntrica. Nesta situação, a câmara não se encontra dilatada e a função ventricular é preservada, apesar da complacência diastólica ser reduzida. Eventualmente, porém, a pressão diastólica ventricular esquerda final aumenta, provocando o aumento correspondente da pressão arterial capilar pulmonar e a diminuição do rendimento cardíaco devido à disfunção diastólica. A contractilidade do miocárdio pode também diminuir, levando a uma diminuição do rendimento cardíaco devido à presença de uma disfunção sistólica. Em última análise, acaba por desenvolver-se uma insuficiência cardíaca.

Na maioria dos pacientes com estenose aórtica, a função sistólica do ventrículo esquerdo encontra-se preservada e o rendimento cardíaco é mantido durante muitos anos, apesar da elevada pressão sistólica ventricular esquerda. Apesar do rendimento cardíaco se manter normal em repouso, acaba por não conseguir aumentar de forma apropriada com o

exercício, resultando em sintomas induzidos pelo esforço. A disfunção diastólica pode ocorrer como consequência de um comprometimento no processo de relaxamento do ventrículo esquerdo e/ou diminuição da complacência ventricular esquerda, como resultado do aumento da sobrecarga, hipertrofia ventricular esquerda ou isquemia miocárdica. A hipertrofia ventricular esquerda regride muitas vezes após o alívio da obstrução valvular. No entanto, alguns pacientes desenvolvem um extenso processo fibrótico miocárdico, que pode não se resolver apesar da regressão da hipertrofia.

Em pacientes com estenose aórtica severa, a contração auricular desempenha um papel particularmente importante no enchimento diastólico do ventrículo esquerdo. Como tal, o desenvolvimento de fibrilação auricular pode levar à insuficiência cardíaca, devido à incapacidade de manter o rendimento cardíaco (Xiushui, 2013).

Falsos-Positivos

A CAD pode ser encontrada em 60% dos pacientes com estenose aórtica. No entanto, em pacientes com estenose aórtica, em 40-60% dos pacientes sem lesões coronárias significativas, são evidenciados defeitos de perfusão reversíveis ou fixos (Williams, 2002). O aumento da massa ventricular esquerda, a pressão sistólica ventricular esquerda e o prolongamento da fase de ejeção sistólica elevam a demanda de oxigênio miocárdico, especialmente na região subendocárdica. Apesar do fluxo sanguíneo coronário poder ser normal, quando este é corrigido em relação à massa do ventrículo esquerdo, conclui-se que a reserva de fluxo coronário se encontra, muitas vezes, reduzida. A perfusão miocárdica é, assim, comprometida pelo declínio relativo da densidade capilar miocárdica e pelo reduzido gradiente de perfusão diastólico transmiocárdico (coronário), devido a uma elevada pressão diastólica do ventrículo esquerdo. O subendocárdio torna-se então susceptível à subperfusão, levando à isquemia do miocárdio (Xiushui, 2013). Como tal, estes defeitos estão relacionados com uma maior demanda miocárdica de oxigênio, em conjunção com um gradiente de perfusão diminuído nas artérias coronárias, associado a uma significativa estenose aórtica e hipertrofia ventricular esquerda, produzindo uma compressão extravascular. Estas anormalidades de perfusão podem melhorar no pós-operatório, após a diminuição do stress no ventrículo sobrecarregado. O stress farmacológico é preferido, em pacientes com esta patologia, já que o stress por via do exercício pode levar ao aparecimento de hipotensão, síncope ou morte súbita (Williams, 2002).

Regurgitação Mitral

Uma válvula mitral normal permite um fluxo sanguíneo de sentido único, desde a aurícula esquerda até ao ventrículo esquerdo, de uma forma eficiente e quase sem resistência. Apesar de uma válvula normal e competente poder permitir a passagem de uma pequena quantidade de fluxo em sentido inverso, quantidades significativas são consideradas patológicas (Adams, Carabello, & Castillo). Em pacientes com regurgitação mitral ou aórtica significativa, existem importantes alterações hemodinâmicas que resultam numa sobrecarga

de volume do ventrículo esquerdo, fracção de ejeção diminuída, activação neuro-humoral, dano ventricular esquerdo, hipertrofia cardíaca excêntrica com aumento do volume da camara ventricular esquerda e eventual progressão para disfunção e insuficiência ventricular esquerda (Sidhu, Chan, Chockalingam, & Dresser, 2011). A degeneração mixomatosa da válvula mitral, um substrato patológico comum da transformação “ondulada” da válvula mitral (coaptação valvular normal) e do prolapso (coaptação valvular deficiente), é a causa mais comum da regurgitação mitral severa isolada, com necessidade de intervenção cirúrgica.

Disfunção e Falsos-Positivos

As principais disfunções, lesões e etiologias que podem resultar em regurgitação mitral estão descritas na [Figura 42](#). A disfunção de tipo I implica o normal movimento dos folhetos, e a causa mais comum de regurgitação mitral significativa é a perfuração dos folhetos ou a





Disfunction	Lesions	Etiology
Type I Normal leaflet motion 	Annular dilation Annular deformation Leaflet perforation Leaflet cleft	Ischemic cardiomyopathy Dilated cardiomyopathy Endocarditis Congenital
Type II Increased leaflet motion (leaflet prolapse) 	Myxomatous degeneration Chordal elongation Chordal rupture Papillary muscle elongation Papillary muscle rupture	Degenerative disease Fibroelastic deficiency Marfan syndrome Forme fruste Barlow Barlow disease Endocarditis Rheumatic disease Trauma Ischemic cardiomyopathy Ehler-Danlos syndrome
Type IIIA Restricted leaflet motion (restricted opening) 	Leaflet thickening Leaflet retraction Chordal thickening Chordal retraction Chordal fusion Calcification Commissural fusion Ventricular fibrosis	Rheumatic disease Cardiac disease Radiation Lupus erythematosus Ergotamine use Hypereosinophilic syndrome Mycoplasma adherence
Type IIIB Restricted leaflet motion (restricted closure) 	Leaflet tethering Papillary muscle displacement Ventricular dilation Ventricular aneurysm Ventricular fibrosis	Ischemic cardiomyopathy Dilated cardiomyopathy

Figura 42 – Tríade fisiopatológica da regurgitação da válvula mitral, composta pela etiologia, lesões valvulares e disfunção dos folhetos (Adams, Carabello, & Castillo).

dilatação anelar isolada, comum no caso da existência de fibrilação auricular primária. A disfunção de tipo II implica o movimento excessivo dos folhetos e está mais associada ao alongamento ou ruptura das cordas, na presença de doença valvular mitral degenerativa. A disfunção de tipo IIIA designa o movimento restringido dos folhetos, na sua acção de abertura e de fecho, e advém normalmente de uma patologia valvular reumática, ou de outros cenários inflamatórios que resultem no processo de cicatrização e calcificação das cordas e dos folhetos. A disfunção do tipo IIIB está associada com a restrição de movimentos dos folhetos na sístole, sendo mais comumente associada com o deslocamento dos

músculos papilares e com o conseqüente vínculo dos folhetos, na presença de CMD isquémica ou não isquémica (Adams, Carabello, & Castillo).

Tendo em conta o que foi referido anteriormente e a [Figura 42](#), os resultados falsos-positivos da CPM podem advir da presença de hipertrofia excêntrica, mas também do alongamento das cordas tendinosas e da tensão colocada sobre estas, e do deslocamento dos músculos papilares, sendo que a possível presença de fibrose ventricular e calcificação deve, também ser tida em conta.

Estenose Subaórtica Idiopática

O aumento do número de contagens na região do septo espessado resulta na aparente diminuição da actividade na parede lateral, levando à sensação da existência de um defeito nesta localização. A cintigrafia de perfusão miocárdica pode não ser suficiente para distinguir, de forma inequívoca, a existência de CAD nestes pacientes. No entanto, a presença de qualquer alteração do radiofármaco nestes pacientes está fortemente associada a arritmias potencialmente letais.

Síndrome Bland-White-Garland

Esta patologia, que se caracteriza pela origem anómala da artéria coronária esquerda a partir da artéria pulmonar, resulta normalmente numa morte prematura durante a primeira infância. No entanto, a sobrevivência até à idade adulta é possível se o fluxo sanguíneo coronário colateral for suficiente. Nestes pacientes pode ser observado um defeito de perfusão isquémico da parede anterior, no entanto, pode também estar presente um defeito inferior/posterior, secundário a um desvio da artéria coronária direita para a artéria coronária esquerda, e esta para a artéria pulmonar.

Ponte Miocárdica

Nesta condição patológica a artéria coronária mergulha abaixo do epicárdio e penetra no miocárdio durante uma curta distância. Constitui-se como um achado angiográfico raro (0,5%-2,5% dos pacientes submetidos a angiografia), no entanto, a sua incidência à análise patológica é mais elevada (15-85%). Esta discrepância deve-se muito provavelmente ao facto de muitos destes pacientes serem assintomáticos. As alterações ocorrem, quase exclusivamente, no território da LAD, mais propriamente no segmento médio. Estudos sugerem que esta patologia pode estar associada a isquemia miocárdica, enfarte do miocárdio, arritmias e morte súbita. O achado angiográfico característico é o estreitamento sistólico da LAD, desaparecendo durante a diástole. Os defeitos de perfusão induzidos pelo exercício podem ser observados em 33-88% dos pacientes com esta patologia. Geralmente, quanto maior for o grau de compressão vascular, maior é a probabilidade do aparecimento de defeitos

de perfusão. Quando a percentagem de estenose sistólica for igual ou superior a 75% podem ser demonstrados defeitos de perfusão reversíveis, mesmo que seja utilizado o método de stress por via farmacológica. Percentagens de estreitamento inferiores estão associadas a uma menor incidência de alterações de perfusão.

Intervenção coronária percutânea recente

Os estudos imagiológicos devem, nestes casos, ser adiados por pelo menos 2-4 semanas após o procedimento. Se forem efectuados antes deste intervalo de tempo podem revelar aparentes defeitos fixos de perfusão ou serem falsamente positivos para a presença de isquemia. Estes achados podem estar relacionados a uma disfunção miocitária transitória persistente ou a um dano espásmico /endotelial no local do procedimento.

Defeitos de perfusão miocárdicos transitórios podem ser frequentemente observados após uma aterectomia rotacional. A sua etiologia inclui a obstrução de vasos periféricos por resíduos ateromatosos, libertação de substâncias vasoactivas com agregação plaquetária, e espasmo.

Músculos Papilares

As inserções dos músculos papilares anteriores e posteriores podem produzir locais de alta captação focal, que podem ser tipicamente observados nas posições de 2 horas (anterolateral) e 7 horas nas imagens de eixo curto. Este achado pode ser erradamente interpretado como isquemia das restantes paredes, particularmente da inferior. O corolário deste facto são os locais de alta captação focal, visualizados nas imagens de eixo curto, nas posições de 7 horas e 11 horas, em pacientes com uma hipertrofia ventricular direita significativa (Williams, 2002).

Cardiomiopatia de Takotsubo ou Síndrome de balonismo apical ventricular esquerdo transitório

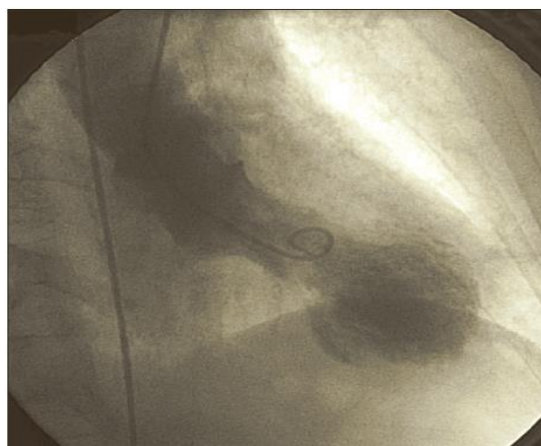


Figura 43 – À esquerda: desenho da ânfora utilizada para capturar polvos que caracteriza o formato do ventrículo esquerdo no final da sístole e dá nome à patologia. **À direita:** ventriculografia revelando o aspecto característico da Cardiomiopatia de *Takotsubo* (Wajenberg, 2012).

A Cardiomiopatia de *Takotsubo* corresponde a uma cardiomiopatia caracterizada por uma disfunção miocárdica transitória que afecta o ápice do ventrículo esquerdo e que ocorre mais frequentemente após um período de grande stress físico ou emocional (Wajnberg, 2012). Corresponde, então, a uma forma rara de disfunção ventricular esquerda transitória, que simula uma síndrome coronária aguda, com hipocinesia ou discinesia dos segmentos apicais e hipercontractilidade dos segmentos basais, na ausência de doença arteriosclerótica (Williams, 2002).

O seu nome advém da aparência do ventrículo esquerdo no final da sístole na ventriculografia e da sua semelhança com uma ânfora, usada para apanhar polvos (do japonês *tako*: polvo, *tsubo*: armadilha) (Figura 43). A sua etiologia é provavelmente multifactorial, no entanto, está certamente relacionada com uma falha na autorregulação da microvasculatura

miocárdica, vasoespasmos coronário transitório e uma resposta anormal às catecolaminas libertadas em resposta ao stress.

Há uma forte predominância no sexo feminino, especialmente entre mulheres na pós-menopausa, de 82-100%, com uma média de idades entre os 62 e os 75 anos. Entre os critérios diagnósticos estão incluídos o aspecto balonado do ventrículo no ecocardiograma ou ventriculografia, além da hipercontractão dos segmentos basais, e alterações do segmento ST e da onda T no ECG. Muitas vezes a síndrome assemelha-se ao enfarte agudo do miocárdio, em termos de características

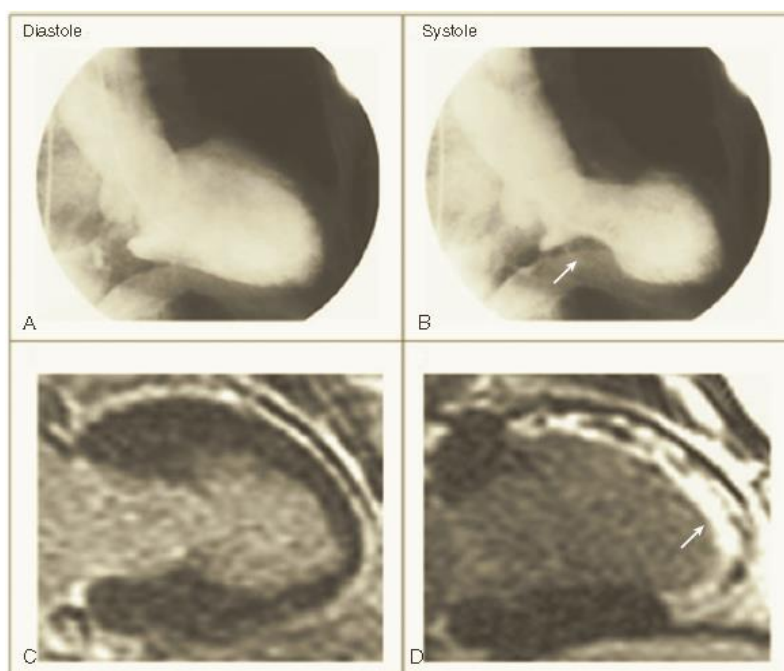


Figura 44 – Estudo ventriculográfico da função cardíaca e avaliação, por Ressonância Magnética cardíaca, da viabilidade miocárdica no momento da admissão de um paciente com cardiomiopatia associada ao stress. A ventriculografia com a adição de contraste durante a diástole (A) e sístole (B) demonstra uma acinesia apical e médio-ventricular, com uma poupança relativa da base do coração (seta). (C) a Ressonância Magnética cardíaca no eixo longo revela que as regiões acinéticas observadas na ventriculografia são hipointensas, sendo desta forma consistentes com a presença de miocárdio viável. (D) Para efeitos de comparação, é demonstrada uma área hiperintensa (seta), indicativa da presença de viabilidade reduzida e necrose, após um enfarte agudo anterior do miocárdio (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

clínicas, biológicas e de ECG, porém as miocardites e o abuso de drogas como a cocaína também entram no diagnóstico diferencial. A ausência de CAD significativa no cateterismo cardíaco deve sugerir o diagnóstico, e quando suspeito, deve sempre ser realizada a ventriculografia esquerda (Wajnberg, 2012).

A CPM em stress, efectuada na fase aguda da doença, deverá revelar um defeito de perfusão reversível na região do ápex. A imagiologia metabólica com FDG demonstra uma redução severa no metabolismo da glicose nos segmentos apicais. Também pode ser

observado uma desnervação regional na região do ápex, durante a fase aguda, na imagiologia por I-123 MIBG (Williams, 2002).

A RM cardíaca é promissora no diagnóstico e avaliação desta nova entidade, permitindo a diferenciação entre uma lesão irreversível, caracterizada pelo realce tardio do gadolínio, e o edema do miocárdio. Desta forma, a RM cardíaca é capaz de avaliar a viabilidade miocárdica, sendo uma importante ferramenta prognóstica (Figura 44). Regra geral, as alterações apicais normalizam-se e podem ser observados exames normais, com funções normais, 3 meses após o evento (Wajnberg, 2012).

Miocardite

A miocardite pode ser definida como um processo inflamatório do músculo cardíaco. A inflamação pode ser encontrada após qualquer forma de dano cardíaco, tais como o dano isquémico, o trauma mecânico e as cardiomiopatias genéticas. No entanto, a miocardite clássica refere-se à inflamação do músculo cardíaco como resultado da exposição a antígenos externos (tais como vírus, parasitas, bactérias, toxinas ou drogas) ou a factores internos, tais como a activação auto-imune contra os próprios antígenos. A patogénese da miocardite é um paradigma clássico de dano cardíaco, seguido de uma resposta imunológica por parte do hospedeiro na forma de inflamação cardíaca. Se esta resposta imunológica for insustentável ou inapropriada, o processo inflamatório pode destruir intensamente o tecido cardíaco ou persistir e provocar uma remodelação cardíaca, levando ao aparecimento de CMD, insuficiência cardíaca ou morte. Após a miocardite, a função ventricular pode ser recuperada sem dano residual, resultar em algum grau de disfunção ou progredir rapidamente para um comprometimento cardíaco fatal. Devido à elevada incidência de recuperação de uma situação potencialmente fatal, está indicada a utilização de uma terapia agressiva, incluindo a assistência ventricular, em pacientes com comprometimento hemodinâmico severo.

Os critérios clássicos de Dallas para o diagnóstico patológico de miocardite requerem a presença de células

inflamatórias, simultaneamente com a existência de necrose miocitária, na mesma secção microscópica a ser examinada numa biopsia miocárdica. No limite, a miocardite pode ser

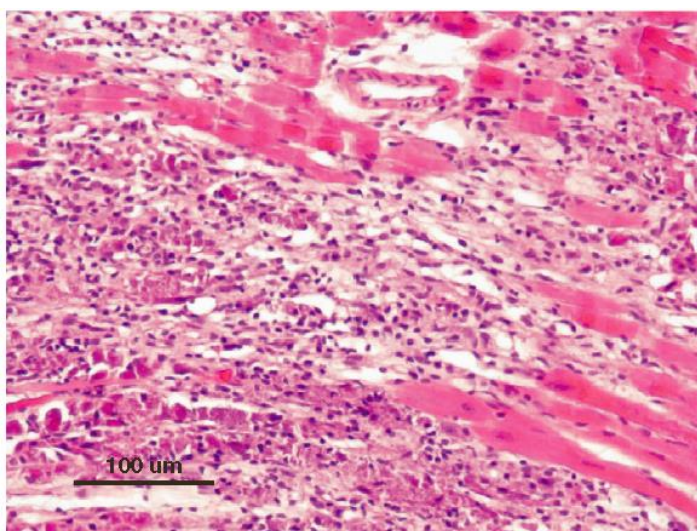


Figura 45 – Biópsia miocárdica de alta resolução (com mancha de hematoxilina e eosina). Esta secção permite o diagnóstico de miocardite segundo os critérios de Dallas. Estes requerem a presença de um infiltrado inflamatório rico em linfócitos, associado a uma degeneração miocitária ou necrose, numa mesma secção. No entanto, os critérios de Dallas são tidos como demasiado conservadores, tendo em conta a natureza irregular dos focos inflamatórios e de uma difícil reprodutibilidade (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

caracterizada por um infiltrado celular inflamatório, sem a presença de necrose miocárdica (Figura 45). No entanto, estes critérios têm sido criticados por serem demasiado restritivos. As preocupações prendem-se por erros ao nível da aquisição da amostra, subjectividade na interpretação da mesma por parte do observador, e falha por parte dos critérios na sua associação a infecções virais através de técnicas moleculares e resultados clínicos. Como tal, foi proposta uma definição mais alargada, incluindo a presença de um genoma viral ou marcadores moleculares de activação imunitária, no entanto ainda não foi atingido um consenso em relação a estes conceitos adicionais (Braunwald, Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2012).

Falsos-Positivos

O diagnóstico de miocardite baseado numa técnica radionuclídica é mais difícil do que no caso da doença cardíaca isquémica, devido ao facto de, no primeiro caso, os padrões de infiltrado inflamatório celular, células miocárdicas, edema intersticial e necrose não serem tão uniformes como no último. Num estudo de *Kawamura, et al.* (Kawamura, et al., 1990), no qual foi avaliada a presença de miocardite viral em crianças através da imagiologia radionuclídica, uma cintigrafia miocárdica com ^{201}Tl revelou que os “defeitos” ou as falhas na captação do radiofármaco não voltavam completamente ao normal. As imagens de SPECT em stress de exercício não apresentavam redistribuição, evidenciando, por isso, defeitos persistentes ou fixos. Tais defeitos podem dever-se ao desenvolvimento de inflamação e edema, durante a fase aguda da patologia, e a fibrose durante o período de convalescência como resultado de uma técnica radionuclídica. Na mesma linha destes achados, *Schachne et al.* (Schachne, Stowers, Swett, J. R., & Alexander, 1983) e *Tamaki et al.* (Tamaki, Yonekura, Kadota, Kambara, & Torizuka, 1985) concluíram que o dano celular miocárdico local, que acompanha a miocardite, pode ser relacionado com a presença de vasculite e/ou fibrose focal/multi-focal que acompanha uma infiltração linfocitária intersticial. No estudo de *Kawamura et al.*, nenhum dos pacientes que realizaram angiografia coronária apresentou lesões estenóticas significativas, levando à negação da existência de enfarte nas artérias coronárias ou nas suas ramificações de maior dimensão. No entanto, não se pode negar a existência de micro-enfartes ou enfartes de pequena dimensão (Kawamura, et al., 1990).

Num estudo de *Nakagawa et al.* (Nakagawa, Sato, Okagawa, Kondo, Okuno, & Takamatsu, 1999) acerca da detecção e avaliação de miocardite assintomática em crianças, a biópsia miocárdica revelou a presença histológica de miocardite, segundo os critérios de Dallas (fibrose, infiltração lipídica, degeneração miocárdica e hipertrofia), em 4 de 12 crianças com alteração das ondas ST ou T e displasia ventricular direita em 1 criança. Estas 5 crianças apresentaram igualmente alterações da perfusão na cintigrafia miocárdica com ^{201}Tl e ausência de qualquer anormalidade das artérias coronárias na angiografia coronária. Como tal, os resultados da cintigrafia miocárdica foram consistentes em relação aos achados histológicos nestes pacientes. Como os resultados da angiografia coronária foram normais, as alterações de perfusão detectadas na cintigrafia podem ter reflectido uma marcada degeneração ou perda miocárdica e fibrose, ao invés de enfarte miocárdico. Como tal, assim como já tinha sido referido por *Kawamura et al.* (Kawamura, et al., 1990) os resultados da cintigrafia miocárdica

podem estar bem relacionados com os resultados histológicos (Nakagawa, Sato, Okagawa, Kondo, Okuno, & Takamatsu, 1999).

Doença Miocárdica Infiltrativa

As cardiomiopatias infiltrativas caracterizam-se pela deposição de substâncias anómalas que fazem com que as paredes ventriculares se tornem progressivamente rígidas, impedindo, desta forma, o enchimento ventricular. Algumas doenças cardíacas infiltrativas aumentam a espessura das paredes ventriculares (Tabela 16), enquanto outras provocam o

Condition	Age at Presentation	History and Clinical Presentation	Echocardiography	ECG Profile	CMR LGE	Biopsy	Ref. #
Cardiac amyloid	>30 yrs	Heart failure symptoms, nephrotic syndrome, idiopathic peripheral neuropathy, unexplained hepatomegaly	Symmetrical increase in LV and RV wall thickness, dilated LA and RA, granular appearance of myocardium, pericardial effusion, decreased EF in advanced cases	Decreased or normal QRS complex voltage, pseudoinfarction in inferolateral leads	Global, diffuse, pronounced in subendocardium; RV and LV walls	Myocyte atrophy, amyloid replaces normal cardiac tissue	(3,7,10)
Fabry disease	Male: 11 ± 7 yrs; female: 23 ± 16 yrs	Neuropathic pain, impaired sweating, skin rashes	Symmetrical increase in LV and RV wall thickness, normal EF	Increased or normal QRS complex voltage, short or prolonged PR interval	Focal, midwall, inferolateral wall	Enlarged myocytes with clusters of concentric glycolipid (myelinoid bodies) within lysosomes	(3,22,28,29)
Danon disease	<20 yrs	Heart failure, skeletal myopathy, mental retardation	Very thick LV (20-60 mm), RV may or may not be thick, decreased EF	Increased or normal QRS complex voltage, short PR interval (delta wave)	Subendocardial, does not correspond to perfusion territory	Sarcoplasmic vacuolization, focal storage of PAS-positive material, myofibrillar disarray	(32,34,36)
Friedreich ataxia	25 yrs (range 2-51 yrs)	Gait abnormality	Increase in LV septal and posterior wall thickness, normal EF	Normal QRS complex voltage, ventricular tachycardia		Non-specific	(41,42,44,47)
Cardiac oxalosis	>20 yrs	Juvenile urolithiasis and nephrocalcinosis	Symmetrical increase in LV and RV wall thickness; patchy, echodense speckled reflection; normal EF	Increased or normal QRS complex voltage, complete heart block	Increased myocardium attenuation on CT	Intra- and extra-cellular deposition of oxalate crystals without concomitant inflammation and necrosis	(49,50,51)
Mucopolysaccharidoses	1-24 yrs (median, 10 yrs)	Variable depending on subtype, coarse facial features, delayed mental development, skeletal deformities, corneal clouding, hepatosplenomegaly	Asymmetrical septal hypertrophy, mitral and/or aortic valve stenosis or insufficiency, normal EF	Increased or decreased QRS complex voltage, malignant arrhythmia		Swollen myocytes with clear cytoplasm due to accumulation of mucopolysaccharides within lysosomes	(12,53,55,56)
Differential diagnosis							
Hypertrophic cardiomyopathy	17-18 yrs	Maybe asymptomatic, dyspnea, angina, syncope, sudden death	Asymmetrical hypertrophy, small LV cavity, LVOT obstruction, normal EF	Increased QRS complex voltage, pseudo-delta wave, giant T-wave inversion	Patchy, midwall, junctions of the ventricular septum and RV	Myocyte hypertrophy, myofibrillar disarray, and interstitial fibrosis	(4)
Hypertensive heart disease	Adults	History of hypertension	Symmetrical increase in LV wall thickness, mild LV dilation, normal EF	Increased QRS complex, nonspecific ST-T-wave changes	No pattern, predominantly subendocardial	Enlarged myocytes with enlarged or replicated nuclei	(4)

Tabela 16 – Patologias que se caracterizam pela presença de uma massa ventricular esquerda aumentada e espessas paredes ventriculares. CMR=Ressonância magnética cardíaca, CT=Tomografia computadorizada, ECG=Electrocardiograma, EF=Fração de ejeção, LA=Aurícula esquerda, LGE=contraste tardio por gadolínio, LV=Ventrículo esquerdo, LVOT=Via de saída do ventrículo esquerdo, RA=Aurícula direita, RV=Ventrículo direito. (Seward & Casclang-Verzosa, 2010).

aumento das câmaras com a diminuição secundária da espessura de parede (Tabela 17). Este conjunto de patologias é tipicamente caracterizado por uma disfunção diastólica progressiva, que normalmente precede o desenvolvimento de uma disfunção sistólica declarada. Apesar do

aumento da massa miocárdica ser característico da maioria das doenças infiltrativas, a quantificação da massa não é um factor determinante da sobrevivência.

A ecocardiografia por Doppler tem simplificado a avaliação da fisiologia e das alterações diastólicas e da remodelação auricular, que são as principais características de um processo restritivo patológico. O aspecto crónico da disfunção diastólica é melhor caracterizado por Doppler, através da medição da diminuição da velocidade de relaxamento miocárdico e do aumento da taxa de volume da aurícula esquerda. A disfunção sistólica é medida, normalmente, como espelhando uma diminuição na fracção de ejeção ou na velocidade sistólica tecidual por Doppler.

A estrutura cardíaca, função e características tecidulares podem ser obtidas através da RM cardíaca com recurso ao gadolínio. O gadolínio provoca uma hiper captação magnética, em

Condition	Age at Presentation	History	Echocardiography	ECG	CMR LGE	Cardiac Biopsy	Ref. #
Sarcoidosis	Young adults	Congestive heart failure	Variable wall thickness, focal or global hypokinesis, LV aneurysm	Infranodular block, atypical infarction pattern	Patchy, basal and lateral LV walls	Noncaseating, multinucleated giant cell granuloma surrounded by band of dense collagen fibers	(62,63,65,70)
Wegener disease	Young adults	Chronic upper and lower respiratory tract infections	Regional hypokinesis, pericardial effusion, mild MR, LV systolic dysfunction	Atrial fibrillation, atrioventricular block, atypical infarction pattern	Diffuse, midwall	Vasculitis with necrotizing granulomatous inflammation	(74,75)
Hemochromatosis	Hereditary hemochromatosis: >30 yrs in men, older in women; secondary hemochromatosis: any age	Hereditary hemochromatosis: liver function abnormalities, weakness and lethargy, skin hyperpigmentation, diabetes mellitus, arthralgia, impotence in men; secondary hemochromatosis: hemolytic anemia, multiple blood transfusions	Dilated LV with global systolic dysfunction	Supraventricular arrhythmia, ventricular conduction abnormality is rare		Iron deposits within the myocyte	(4,77-79)
Differential diagnoses							
Ischemic cardiomyopathy	Adult	Coronary artery disease, congestive heart failure	Dilated LV, regional hypokinesis corresponding to perfusion territory, decreased systolic function	Multiform premature ventricular complexes, nonsustained ventricular tachycardia	Subendocardial, different degrees of transmural extension, corresponds to perfusion territory		(3,78)
Idiopathic dilated cardiomyopathy	Adult	Congestive heart failure, no known cardiovascular disease	Dilated LV with global systolic dysfunction	Atrial fibrillation	No LGE, or if present, midwall and patchy		(3,78)

Tabela 17 - Patologias nas quais se verifica a presença de um ventrículo esquerdo dilatado e um padrão de enfarte. MR=regurgitação mitral. (Seward & Casaclang-Verzosa, 2010).

condições nas quais o espaço extracelular se encontra expandido (necrose miocitária, edema miocárdico, formação de cicatriz e infiltração proteica). A RM cardíaca é, desta forma, utilizada para a caracterização do tipo de doença infiltrativa, através da localização e da distribuição do gadolínio, permitindo também a avaliação da actividade patológica e da resposta à terapêutica (Seward & Casaclang-Verzosa, 2010).

As alterações visualizadas na CPM, em contexto de doença miocárdica infiltrativa, assim como no caso de contusão miocárdica, advêm maioritariamente, de alterações

tecidulares miocárdicas. Para efeitos de contextualização da doença miocárdica infiltrativa, dá-se como exemplo a sarcoidose miocárdica.

Sarcoidose Miocárdica

A Sarcoidose é uma doença multissistémica granulomatosa, de etiologia desconhecida, caracterizada pela presença de granulomas não caseosos nos órgãos envolvidos. É mais prevalente em mulheres do que em homens e pode afectar qualquer tipo de tecido. Os órgãos mais comumente envolvidos incluem os nódulos linfáticos, pele, pulmões, sistema nervoso central, e olhos. Apesar de muitos pacientes não apresentarem sintomas na altura do diagnóstico, alguns podem demonstrar sintomas sistémicos como a fadiga, anorexia, perda de peso e febre. Outros relatam a presença de dispneia de esforço, dor retrosternal e tosse. Em 20-50% dos pacientes com sintomatologia mais aguda, pode ser observado eritema nodoso, linfadenopatias hilares bilaterais e poliartralgias (síndrome de *Lofgren*).

O envolvimento cardíaco da sarcoidose ocorre em cerca de 20-30% dos pacientes e está associado a um mau prognóstico. Os granulomas miocárdicos podem ser encontrados em cerca de 27% dos pacientes, mas apenas 5% dos pacientes com sarcoidose apresentam manifestações clínicas de patologia cardíaca. Além disso, apenas 40-50% dos pacientes com sarcoidose cardíaca no momento da autópsia foram diagnosticados durante a vida. A sua etiologia permanece desconhecida, tendo sido propostas causas ambientais, ocupacionais (exposição a insecticidas e bioaerossóis) e infecciosas, onde este tipo de agentes pode agir como desencadeador imunológico, em indivíduos geneticamente predispostos.

Em relação ao diagnóstico por imagiologia nuclear, o uso de gálio é um método de alta sensibilidade, já que se acumula nas áreas inflamadas e é útil na avaliação da resposta da patologia à terapia com esteróides. No entanto, as imagens da CPM com gálio não são suficientemente claras em relação à distinção entre a captação de gálio no miocárdio e a captação desta substância nos pulmões e no mediastino. Neste sentido, um estudo de *Nakasawa et al.* (Nakazawa, Ikeda, & Ito, 2004) demonstrou que a realização de um SPECT dual com gálio e ^{99m}Tc pode ser uma técnica imagiológica útil para o aumento da especificidade diagnóstica do exame de SPECT com gálio, no diagnóstico de sarcoidose cardíaca.

Falsos-Positivos

A CPM constitui-se como uma importante ferramenta no diagnóstico de sarcoidose miocárdica. As lesões fibrogranulomatosas miocárdicas apresentam áreas segmentais de captação diminuída. Como tal, de forma a avaliar correctamente a presença de sarcoidose cardíaca, deve ser realizada uma CPM de base em repouso, e outra após a injeção de dipiridamol. A melhoria ou resolução completa dos defeitos de perfusão com o dipiridamol é o

factor que diferencia a sarcoidose cardíaca da CAD (na qual os defeitos em repouso pioram ou não melhoram com o exercício, dipiridamol ou adenosina). Os defeitos de perfusão miocárdica são, desta forma, reversíveis após dilatação farmacológica, podendo este fenómeno dever-se a uma vasoconstrição microvascular focal e reversível das artérias coronárias em redor dos granulomas. Este fenómeno é chamado de “distribuição inversa” (Sekhri, Sanal, DeLorenzo, Aronow, & Maguire, 2011).

Estes achados foram, igualmente, observados num estudo de *Haywood, et al.* (Haywood, et al., 1982), no qual, em doentes jovens e sem factores de risco nem sintomas clínicos da existência de CAD (excluída através de ECG e factores clínicos) e depois de serem eliminados aqueles com elevado risco de envolvimento coronário (hipertensão sistémica), em todos os pacientes com defeitos ventriculares esquerdos focais, na CPM de repouso, tais defeitos diminuíram com o exercício. Apesar de tal poder ocorrer ocasionalmente em pacientes com CAD (relacionado com um pequeno enfarte local, com boa perfusão periférica), este fenómeno constitui-se como o oposto daquilo que é observado no caso da existência de CAD isquémica. Desta forma, foi proposto que o aumento da circulação sanguínea com o exercício, em pacientes com artérias coronárias normais, e a captação miocárdica de ²⁰¹Tl correspondente, resulta no aumento da deposição do radiofármaco à volta dos pequenos granulomas, obscurecendo o defeito focal produzido pelo próprio granuloma em repouso (Haywood, et al., 1982).

Limitações da técnica: Falsos-Positivos causados por factores não patológicos

Os artefactos e os erros de interpretação podem surgir em qualquer fase do processamento e ser agrupados segundo as suas causas; relativas ao paciente, ao equipamento ou ao técnico. Como é demonstrado na [Figura 46](#), existe uma sobreposição significativa destas três causas. Por exemplo, a movimentação do paciente, advém naturalmente do próprio, no entanto o técnico deve reconhecê-la e, quando apropriado, fazer uso das capacidades de correcção de movimento inerentes ao

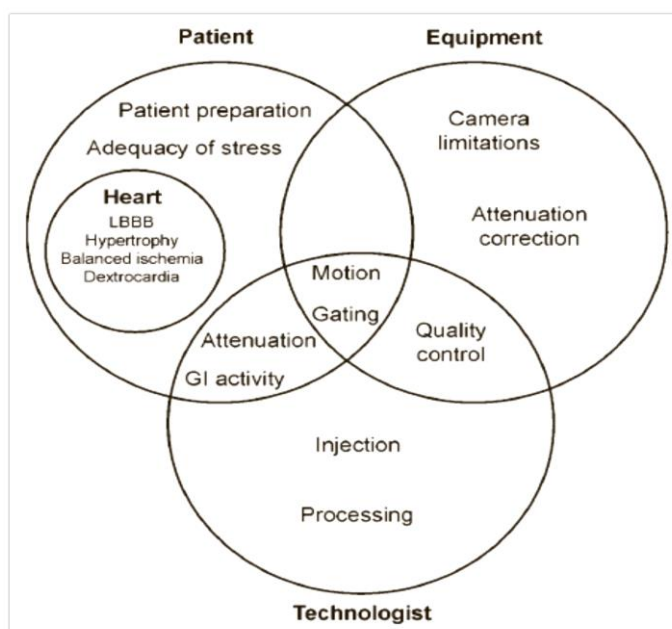


Figura 46 – Causas e correcções potenciais para os artefactos e erros da CPM. Estes podem estar relacionados com o paciente, o equipamento, ou o técnico, mas muitas vezes com a sobreposição destas categorias. LBBB=Bloqueio do ramo esquerdo, GI=gastrointestinal (Burrell & MacDonald, 2006).

equipamento, de forma a minimizar a sua interferência no estudo. Alguns problemas, como os erros associados à sincronização por ECG e ao movimento, são considerados verdadeiros artefactos. Estes devem ser minimizados na sua preparação para e durante o exame e, se necessário, reconhecidos e corrigidos. O técnico desempenha um papel fulcral nestes passos. Outros problemas, incluindo as alterações cardíacas como a isquemia e CH, são mais comumente classificados como erros de interpretação. Estes factores não derivam de qualquer limitação do procedimento em si. Os profissionais responsáveis pela interpretação do exame têm, desta forma, que estar familiarizados com todos estes factores, assegurando, desta forma, a avaliação adequada do estudo (Burrell & MacDonald, 2006).

Variante Normal

Atenuação diafragmática

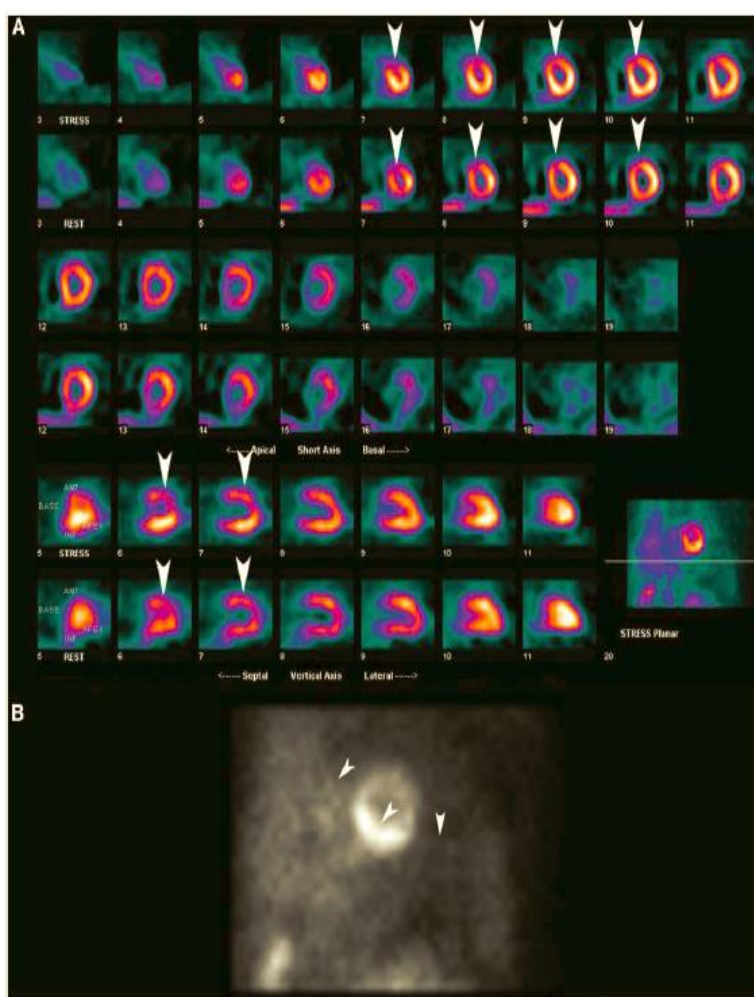


Figura 47 – (A) A CPM revela um defeito fixo da parede anterior (cabeças de seta). **(B)** Uma imagem dos dados em bruto (*raw data*) demonstra uma marcada atenuação protagonizada pela mama esquerda (cabeças de seta), causando o aparente defeito de perfusão (Burrell & MacDonald, 2006).

A atenuação diafragmática produz um defeito de perfusão fixo inferior. Pode ser exagerado na presença de obesidade e quando o estômago se encontra cheio. A atenuação diafragmática é mais problemática em homens, sendo a sua presença estimada em 25% dos exames de perfusão e resultando em padrões de perfusão miocárdicos típicos consoante o género (Williams, 2002). Desta forma, em pacientes do sexo masculino é mais comum a presença de um defeito artefactual na parede inferior, enquanto que em pacientes do sexo feminino tal é mais frequentemente observado na parede anterior (Figuras 47A e 48A).

Isto é tido em conta nos programas quantitativos que comparam os exames do paciente com bases de dados de exames normais, sendo exigida a presença deste tipo de bases de dados para pacientes do sexo feminino e masculino. Quando o estudo demonstrado na [Figura 48A](#) é devidamente analisado através da base de dados de exames normais para pacientes do sexo

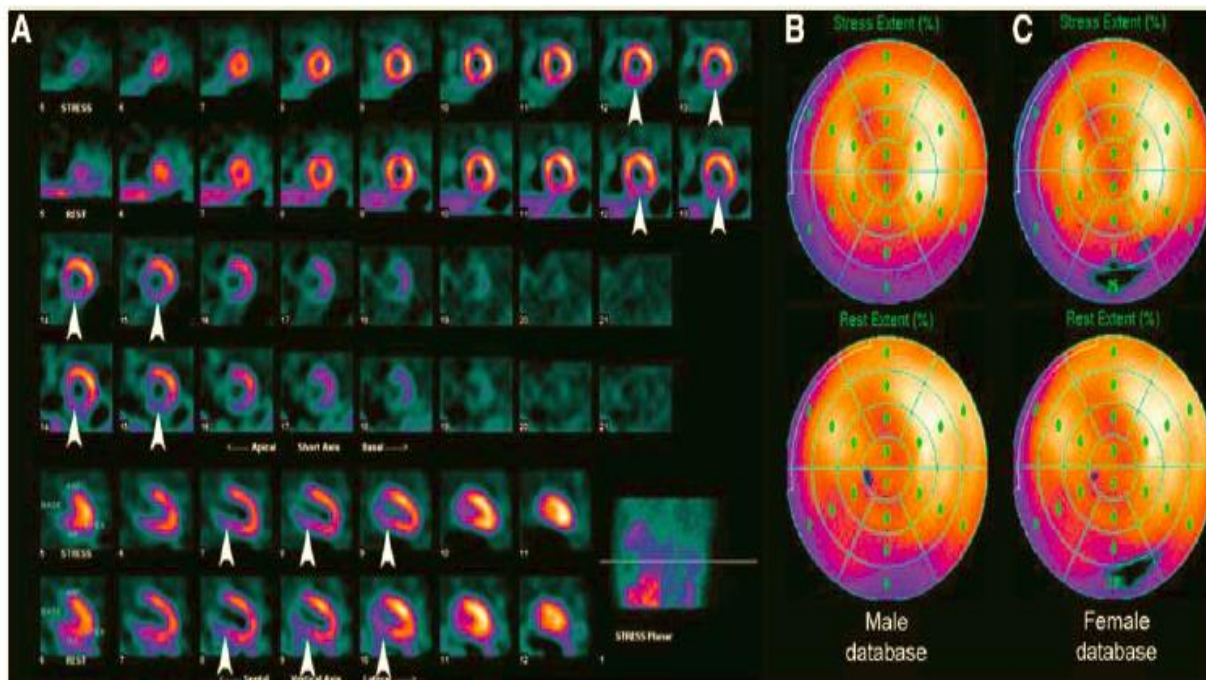


Figura 48 – (A) A CPM demonstra uma anormalidade de perfusão fixa da parede inferior (cabeças de seta), num paciente do sexo masculino, resultante de uma atenuação diafragmática. **(B)** A análise quantitativa, através do uso de uma base de dados apropriada para o sexo masculino, indica a ausência de anormalidades significativas. **(C)** Quando incorrectamente reprocessadas, em comparação com uma base de dados apropriada para o sexo feminino, as imagens deste paciente do sexo masculino parecem demonstrar um marcado defeito fixo da parede inferior, como é indicado pelas áreas mais escuras (Burrell & MacDonald, 2006).

masculino, não se verifica a presença de quaisquer defeitos de perfusão significativos ([Figura 48B](#)). No entanto, quando o mesmo estudo é re-analisado usando desta vez, para esse efeito, a base de dados de exames normais para pacientes do sexo feminino, o programa identifica incorrectamente a presença de um defeito fixo na parede inferior ([Figura 48C](#)), indicado pela área escura. Apesar da base de dados do género errado ter sido utilizada de forma a ilustrar este fenómeno, foi sugerido que ocasionalmente tal é apropriado; como por exemplo, em pacientes do sexo feminino que tenham sido submetidas a uma mastectomia esquerda (Burrell & MacDonald, 2006).

Na CPM sincronizada com ECG, uma função normal associada a um defeito fixo na parede inferior pode ser classificada como advir, muito provavelmente, de uma atenuação dos tecidos moles. Apesar da imagiologia nuclear sincronizada ajudar na avaliação da motilidade da parede, subsiste um factor problemático, já que os defeitos de perfusão resultantes de um enfarte subendocárdico associado a um padrão normal de contracção, podem ser erradamente atribuídos a um artefacto de atenuação. O posicionamento em pronação pode reduzir a atenuação diafragmática e incrementar a especificidade do exame, produzindo uma leve mudança de posição do coração para uma região mais anterior e superior e levando o

diafragma e os órgãos subdiafragmáticos para uma região mais inferior. Além disso, a pronação pode reduzir substancialmente a interferência causada pelo movimento do paciente devido ao posicionamento mais confortável do braço (dobrado por baixo da cabeça do paciente). No entanto, a imagiologia em posição de pronação pode criar um defeito de perfusão da parede anterior ou da região antero-septal e, como tal, não pode substituir a imagiologia de rotina em posição supina (devido a uma atenuação provocada pelo esterno ou pelas costelas), devendo ser considerada como um estudo adicional e não de substituição em relação ao efectuado em posição supina. A pronação pode também ter valor em pacientes do sexo feminino através da correcção da atenuação provocada pelo tecido mamário. A imagiologia em pronação pode ser efectuada no formato de 15 segundos por projecção, com 32 ou 64 projecções, para uma camara dual ou singular, respectivamente.

Em comparação com a imagiologia apenas em posição supina, o uso combinado da posição em supinação e em pronação pode aumentar a especificidade do exame, sem perder sensibilidade. Os pacientes que apresentem defeitos na parede inferior na imagiologia em posição supina, e que não estejam presentes na imagiologia em pronação, têm um risco reduzido de eventos cardíacos subsequentes (0,7% por ano), sendo similar ao observado em pacientes com exames normais em supinação. De forma a aumentar a eficiência, se as imagens em pronação forem efectuadas rotineiramente em todos os pacientes, só devem ser adquiridas em pós-stress, não requerendo sincronização com o ECG. O tempo de aquisição pode ser reduzido a 10 minutos (Williams, 2002).

Quando a CPM é realizada com ^{201}Tl , o efeito nefasto da atenuação é ainda maior devido ao baixo número de contagens e à baixa energia de emissão deste composto, em comparação com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. O coeficiente de atenuação para o ^{201}Tl é aproximadamente 19% superior daquele verificado com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Para 10 cm de atenuação de tecidos moles, tal equivale a cerca de 30% mais fotões de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a propagarem-se para fora do corpo do paciente e a serem detectados do que fotões provenientes do ^{201}Tl (Burrell & MacDonald, 2006).

Sombra mamária ou implante mamário

A atenuação de tecidos moles provocada pelo tecido mamário pode causar a presença de artefactos em até 40% dos estudos de perfusão em pacientes do sexo feminino. O artefacto mamário é mais facilmente observado na projecção tomográfica rotativa ou em imagens volumétricas renderizadas, apesar de também poder ser visualizado em imagens planares. O grau de atenuação varia directamente com a quantidade do tecido mamário e com a densidade tecidular. Em situações normais estes defeitos produzem defeitos fixos da parede anterior ou lateral, no entanto, qualquer parede pode ser envolvida (Williams, 2002). A [Figura 47A](#) demonstra um defeito proeminente da parede anterior, resultante da atenuação pelo tecido mamário, numa mulher de 49 anos a ser avaliada devido a angina (Burrell & MacDonald, 2006).

É importante ter em conta que indivíduos com músculos peitorais altamente desenvolvidos (como no caso dos que praticam culturismo) podem também produzir este artefacto. Nestes casos, a imagiologia em pronação, pode também ser altamente útil. Em comparação à imagiologia efectuada unicamente em posição supina, a imagiologia combinada (supinação-pronação) fez com que a especificidade aumentasse de 61% para 94%. As melhorias mais significativas foram observadas nos pacientes com um tecido mamário mais desenvolvido (Williams, 2002).

Por vezes pode ser difícil distinguir um artefacto de atenuação pelo tecido mamário, de um verdadeiro defeito. As características distintivas da natureza artefactual incluem:

- O defeito é fixo (inalterado entre o exame em repouso e o exame em stress). Este facto por si só não aponta para uma origem artefactual, no entanto um defeito fixo, juntamente com uma motilidade e espessamento normais no estudo sincronizado com o ECG, favorece a hipótese de atenuação por tecido mamário.
- Apreciação do tamanho e densidade do tecido mamário; estas podem ser avaliadas através da observação dos dados não processados em formato “cine”. A [Figura 47B](#) é uma imagem do estudo não processado em stress do paciente da [Figura 47A](#), demonstrando uma demarcada atenuação cardíaca por parte da mama esquerda. Além disso, torna-se pertinente que os parâmetros do corpo do paciente, incluindo o tamanho do tecido mamário, sejam anotados no processo clínico, juntamente com a informação da existência ou ausência de cirurgias mamárias, tais como a mastectomia ou a inserção de implantes. Se a paciente possuir próteses, estas devem ser removidas antes da execução do exame.
- O defeito pode não estar em conformidade com o trajecto esperado da artéria coronária.

Enquanto que a atenuação por parte do tecido mamário resulta num defeito fixo, ocasionalmente, com mamas de elevada dimensão, a mama pode localizar-se numa posição diferente nas imagens em repouso e em stress, resultando num defeito reversível. Apesar de este efeito se configurar raro, acaba por se revelar como um dilema diagnóstico. A [Figura 49A](#) demonstra um defeito reversível da parede anterior, aparentemente de natureza tipicamente isquémica. No entanto, a observação dos dados não processados ([Figura 49B](#)) revelam que a mama esquerda se encontrava em posições diferentes em repouso e em stress, com uma maior porção do coração a estar coberta no exame em stress do que no exame em repouso, o que pode levar à existência de um defeito reversível aparente. A [Figura 49C](#) demonstra a análise quantitativa, realçando a diferença entre o exame em repouso e o exame em stress, e

a potencial falsa interpretação como isquemia da parede anterior. Como tal, o paciente deve estar posicionado de forma idêntica nos dois estudos (Burrell & MacDonald, 2006).

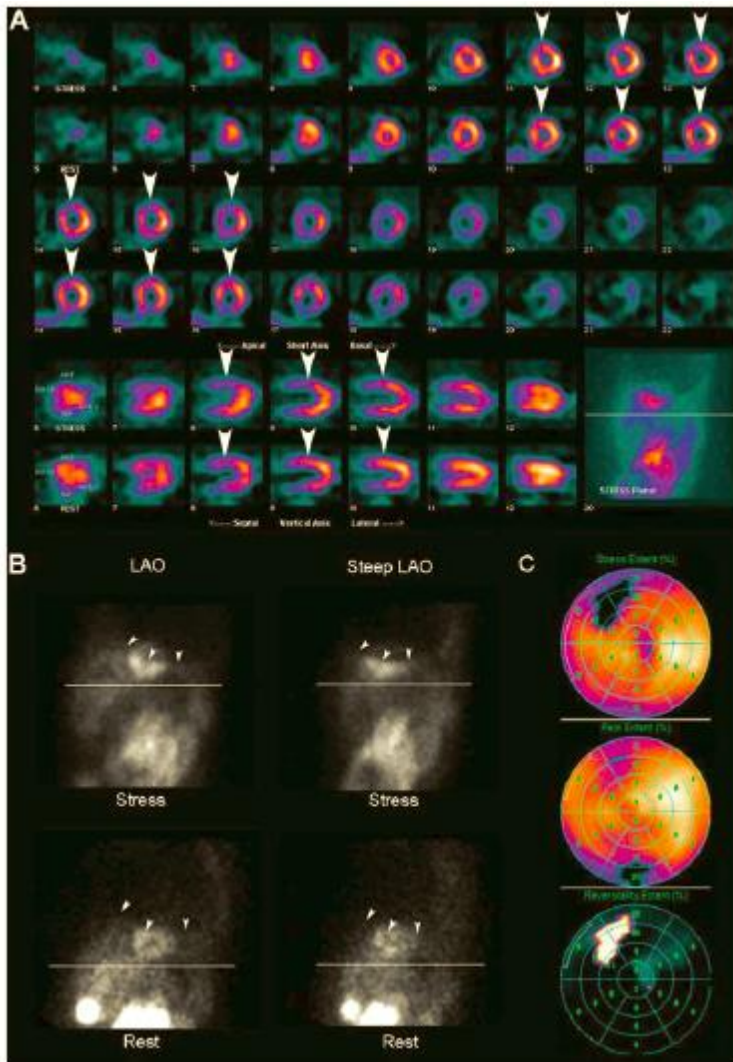


Figura 49 – (A) A CPM revela um defeito de perfusão reversível na parede anterior (cabeças de seta). No entanto, as imagens de *raw-data* **(B)** indicam que a mama esquerda (cabeças de seta) se encontrava numa posição diferente nas duas aquisições, resultando no aparente defeito de perfusão reversível. **(C)** A análise quantitativa reitera a aparente reversibilidade do defeito de perfusão. LAO=oblíqua anterior esquerda (Burrell & MacDonald, 2006).

MacDonald, 2006). Pacientes com incursões respiratórias rápidas e profundas após o exercício demonstrarão provavelmente um movimento gradual do coração para uma posição superior, produzindo um defeito inferior/septal-inferior reversível. A espera de 15-30 minutos antes da realização do exame normalmente elimina este artefacto, diminuindo também a probabilidade de interferência por parte do sistema hepatobiliar (Williams, 2002). Apesar deste tipo de movimento estar mais associado a uma aquisição prematura após o exercício, pode também ocorrer durante a aquisição em repouso, ou em stress por via farmacológica. Os pacientes especialmente ansiosos podem estar associados a uma respiração profunda e muito marcada no início do exame, reflectindo-se na aquisição, e resultando numa movimentação progressiva do coração para uma posição superior (Burrell & MacDonald, 2006).

Pacemakers

Apesar dos *pacemakers* serem implantados acima e abaixo do diafragma, a intrusão deste dispositivo na imagem imagiológica torácica, assim como a interferência em relação à interpretação da imagem, é altamente incomum (Williams, 2002).

Deslizamento Diafragmático

Aquando o exercício, os pulmões são expandidos, provocando uma deslocação do coração inferiormente. No estado de repouso, os pulmões deixam de estar tão distendidos, o coração ascende à sua posição normal no tórax (Burrell &

O deslizamento cardíaco pode ser mais facilmente visualizado nas imagens de sinograma em “modo de coluna” que registram o movimento crânio-caudal. As imagens de projecção tomográficas do sinograma em modo de coluna são sumarizadas e dispostas como se o operador estivesse de frente para o paciente (imagens coronais). Tal não é apreciado em imagens de sinograma em “modo de linha” que registram o movimento lateral. Estas são sumarizadas e demonstradas como se o operador estivesse a olhar para baixo num plano superior ao do paciente (imagens transaxiais).

Num dispositivo com multidetectores, o segundo detector começa a aquisição no ponto seguinte ao qual o primeiro detector tinha completado o seu movimento (entre as imagens 32 e 33 para uma aquisição de 64). O deslizamento diafragmático aparecerá como um “salto” neste ponto nas imagens planares de rotação (Williams, 2002). A visualização das imagens em modo “cine” pode também ajudar à identificação deste tipo de movimento (Burrell & MacDonald, 2006).

Movimento do paciente

Durante a aquisição, a parede miocárdica está em constante movimento em relação aos detectores. Para este movimento contribuem o movimento do paciente, a respiração e a contracção miocárdica. O movimento respiratório dá-se principalmente ao longo da direcção axial e aumenta o esbatimento ou a indefinição nas paredes anterior e inferior.

A movimentação do paciente configura-se como uma forte perturbação da imagiologia tomográfica, a qual depende da existência de um preciso centro de rotação (de forma a que a informação seja registrada apropriadamente, o coração deve permanecer na mesma posição em cada projecção). O movimento provocará o deslocamento do coração e a falha no registro da informação providenciada pelas imagens de projecção. Os defeitos de perfusão induzidos pelo movimento são influenciados pelo tipo (vertical, lateral ou rotacional) e quantidade de movimento, pelo *timing* desse movimento e pelo número de detectores. A magnitude e o *timing* do movimento determinam se o artefacto irá ocorrer, enquanto que a direcção e o padrão do movimento definem a sua localização. Os artefactos de movimento afectam as aquisições com detectores de duas cabeças, mais do que aquelas realizadas por um detector de uma cabeça. Esta assunção está relacionada com o facto de um acontecimento único de um movimento sem retorno com um detector de duas cabeças afectará o dobro das projecções, do que aquelas efectuadas pelo detector de uma única cabeça. No entanto, as aquisições efectuadas por um detector de uma cabeça demoram o dobro do tempo a serem realizadas, para o mesmo número de contagens, e como tal, a probabilidade de que haja movimentação por parte do paciente é maior.

O coração pode adquirir diversas aparências características com o movimento. O sinal em furação pode ser observado no eixo axial curto, onde o ventrículo esquerdo toma a aparência do símbolo normalmente atribuído aos furacões pelas agências meteorológicas. Tal deve-se ao espalhamento das contagens em direcções opostas, em torno do ventrículo

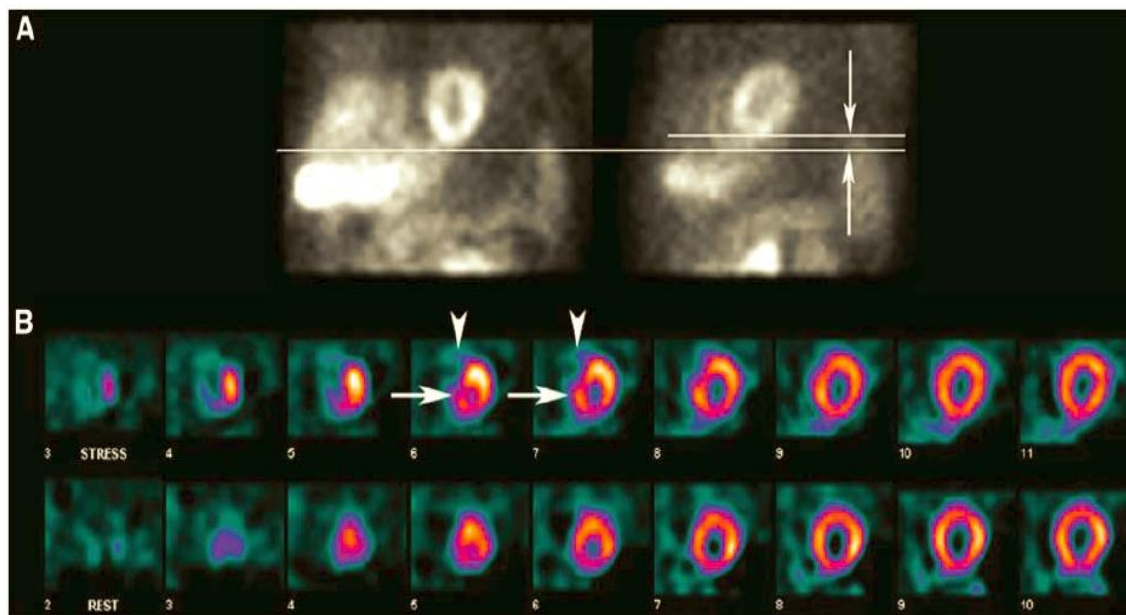


Figura 50 – (A) Duas imagens de *raw data* da CPM demonstram o deslocamento do ventrículo esquerdo entre as imagens, sendo indicativo do movimento do paciente. **(B)** Nas imagens de perfusão pode observar-se um defeito na zona apical do septo e um ligeiro deslocamento dos aspectos lateral e septal do ventrículo esquerdo (setas), juntamente com uma “cauda” de actividade que se estende do ventrículo esquerdo (cabeças de seta), como resultado do movimento do paciente (Burrell & MacDonald, 2006).

esquerdo (Figura 50). Com o movimento o coração pode, também, desenvolver uma aparência não arredondada e desarticulada. Outros padrões característicos reveladores da existência de artefactos de movimento são as descontinuidades das paredes ventriculares esquerdas, defeitos de origem não anatómica, defeitos nas posições das 12 e das 6 horas e locais “quentes” ou de elevada deposição de radiofármaco. Regra geral, os defeitos da parede anteroseptal são mais frequentemente vistos com movimentações no sentido descendente, os defeitos da parede anterolateral são mais comumente visualizados com movimentos ascendentes e defeitos da parede inferior são observados através de movimentações cardíacas constituídas por múltiplos saltos.

Tendo isto em conta, os programas de correcção do movimento revelam-se de extrema importância para a diminuição dos artefactos nas imagens de SPECT. Os factores que afectam o resultado final do movimento incluem:

- Quantidade de movimento: quando menor que 3 mm é, normalmente, visualmente indetectável. Quando menor que 6,5 mm (1 pixel) é detectável, mas clinicamente não significativo. Movimentos de 13 mm ou superiores (2 pixéis) produzem frequentemente anormalidades quantitativas. Nestes casos, os programas de correcção do movimento podem aumentar a qualidade do exame, no entanto, os estudos com movimentações superiores a 2 pixéis devem ser repetidos.
- Tipo de movimento: a movimentação no sentido vertical (para cima e para baixo) produz efeitos mais significativos que a movimentação lateral. Esta

última é, no entanto, mais complexa e terá um efeito variável nas imagens de projecção. Em relação a este movimento no sentido lateral, o deslocamento na imagem será mais significativamente observado nas imagens anteriores (onde a movimentação é paralela ao detector) e mais imperceptível nas imagens laterais (onde o movimento é perpendicular à imagem). A movimentação em salto por parte do paciente não produz alterações de perfusão significativas, enquanto que um tipo de movimento sem retorno à posição inicial criará os maiores defeitos. Um movimento rotacional, no qual o corpo roda em torno do seu eixo, pode também causar artefactos.

- Tempo e duração do movimento: o movimento no início ou no fim do estudo tem uma menor probabilidade de provocar artefactos de imagem, no entanto aquele que ocorre a meio da aquisição tem um efeito mais nefasto, especialmente em sistemas com detectores de duas cabeças. Como regra geral, o movimento em projecções nas quais as contagens miocárdicas sejam maiores parece provocar maiores artefactos. As projecções nas quais a camera se encontra mais perto do coração terão um maior número de contagens e, como tal, serão aquelas mais susceptíveis a artefactos de movimento. Tal deve-se a facto de as projecções correspondentes possuírem um maior número de contagens, maior resolução espacial e contribuírem com mais informação para as imagens de reconstrução. Mesmo que exista uma movimentação considerável por parte do paciente, mas que apenas afecte um ou dois “frames”, muito dificilmente provocará um artefacto de perfusão. Apenas um movimento que afecte várias captações ou contagens provocará artefactos.
- Camara de múltiplas cabeças: o segundo detector começa a aquisição no ponto seguinte ao qual o primeiro detector terminou o seu movimento (entre as imagens 32 e 33 numa aquisição de 64 passos). Como tal, a última projecção do detector 1 aparecerá imediatamente antes da primeira imagem do detector 2. Qualquer movimento que tenha ocorrido durante o exame (como o deslizamento diafragmático) aparecerá neste ponto nas imagens planares de rotação.

A inspecção dos dados obtidos num formato “cine”, no qual as imagens vão passando como um filme e repetindo-se em ciclos, permitindo uma observação que tem em conta a movimentação das estruturas, constitui-se como a maneira mais adequada para a detecção da movimentação cardíaca. Os sinogramas (para a movimentação horizontal) e os ciclogramas (para a movimentação vertical) são ferramentas adicionais para a detecção do movimento. Estas imagens deverão parecer “lisas”, já que qualquer descontinuidade no formato das espirais será reflexão da existência de movimento. Apesar de uma quantidade significativa de movimento poder levar à introdução de artefactos que podem ser interpretados

erroneamente como defeitos de perfusão, é incomum (1% dos casos) o mascaramento de um defeito de perfusão por causa de um movimento.

A correcção do movimento ajusta a informação obtida de forma a compensar o movimento do paciente. As imagens são modificadas verticalmente numa tentativa de conservar o coração numa trajectória livre de movimento. Esta modificação pode corrigir o movimento translacional, mas não o de torção.

Os movimentos respiratórios podem produzir uma movimentação de 4-18 mm (numa média de 9 mm), na direcção crânio-caudal. A CPM, com a utilização de colimadores de alta resolução, tem uma resolução efectiva de aproximadamente 13 mm (dependendo das especificações da camara e do tipo de reconstrução) e, como tal, os movimentos respiratórios devem ter apenas uma influência mínima na qualidade das imagens. Para uma quantidade de movimento correspondente a 9 mm, o impacto esperado no mapa polar deve ser menor que 10%, no entanto, quantidades superiores de movimento podem produzir alterações clinicamente significativas no padrão de perfusão. Além disso, a movimentação respiratória pode ter um maior impacto na qualidade da imagem quando são aplicados algoritmos de reconstrução de elevada resolução.

Artefactos de Aquisição

Os defeitos de perfusão ocorrem nos tecidos distais subentendidos pela artéria estenótica. Como tal, os defeitos que envolvem o septo proximal e/ou parede proximal anterior/anterolateral têm pouca probabilidade de representar a presença isquemia, excepto em pacientes submetidos a *bypass* coronário. Este tipo de pacientes podem possuir oclusões de elevado grau nas artérias coronárias proximais originais e estenoses hemodinamicamente significativas na veia safena ou nos enxertos da artéria mamária interna (Williams, 2002).

Processo de sincronização com o ECG

A duração do ciclo cardíaco, representada pelo intervalo R-R, deve ser devidamente identificada pelo sistema de sincronização antes do início da aquisição. Desta forma, se ocorrerem alterações no comprimento do ciclo cardíaco durante a aquisição, significa que poderá haver porções do ciclo cardíaco sem o adequado número de contagens. Tal pode manifestar-se sob a forma de um artefacto cintilante nas imagens pré-processadas no formato "cine" (Figura 51), sendo um sinal da possível existência de arritmias. Apesar das arritmias poderem causar erros de interpretação da motilidade e espessura da parede cardíaca e da fracção de ejeção, estas podem também influenciar/perturbar significativamente a avaliação dos defeitos de perfusão. Este efeito pode ser provocado por inconsistências dos dados retroprojectados, devido à rejeição dos batimentos cardíacos que não se encontravam



Figura 51 – A imagem de *raw data* demonstra artefactos de cintilação (numerosos pixels brilhantes dispersos por toda a imagem), indicativos da existência de um problema de sincronização com o ECG (Burrell & MacDonald, 2006).

incluídos na janela de aceitação. Tendo isto em conta, em pacientes com arritmias severas, deve ser realizado um estudo não sincronizado, de forma a evitar artefactos de perfusão. Se a arritmia for conhecida em antemão, deve ser realizado o estudo não sincronizado em substituição do estudo sincronizado, não devendo ser encarado como uma aquisição adicional (Burrell & MacDonald, 2006).

Actividade abdominal e visceral

Uma intensa actividade subdiafragmática adjacente ao coração pode produzir uma variedade de artefactos (artefactos de “intensidade”), capazes de alterar a actividade miocárdica observada. Pode existir um aumento aparente da actividade da parede cardíaca inferior devido à dispersão por efeito de *Compton* durante a aquisição e/ou sobreposição do radiofármaco, fígado ávido ou até mesmo uma interferência do intestino, podendo desta forma mascarar um verdadeiro defeito de perfusão ou levar a problemas no processo de

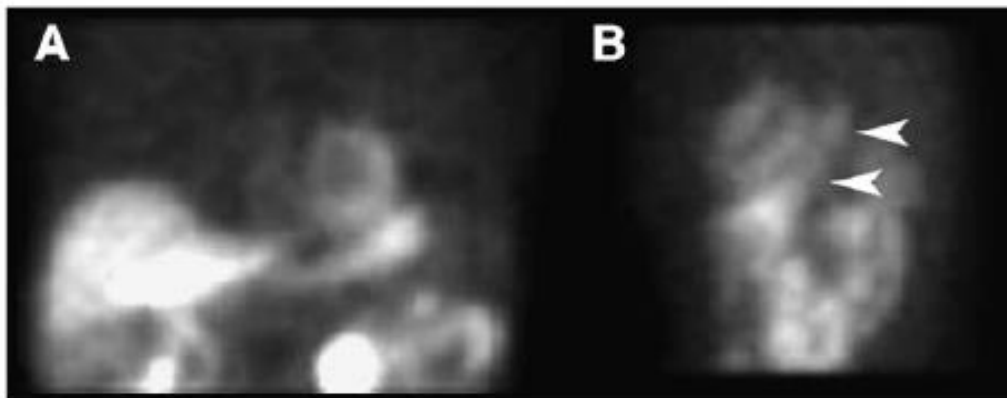


Figura 52 – (A) A imagem de *raw data* numa projecção anterior de um estudo com ^{99m}Tc -sestamibi demonstra a presença de actividade em vários órgãos subdiafragmáticos, podendo este fenómeno interferir na avaliação da perfusão da parede inferior. (B) Imagem de *raw data* numa projecção oblíqua anterior esquerda, num paciente com hérnia do hiato e elevada captação gástrica (cabeças de seta), que pode interferir na avaliação da parede lateral (Burrell & MacDonald, 2006).

normalização da imagem (Williams, 2002). A actividade presente no fígado e intestino resulta da excreção hepatobiliar do radiofármaco, podendo também estar presente no estômago

devido ao refluxo deste composto para o lúmen gástrico a partir do duodeno ou devido à captação de ^{99m}Tc -pertechnetato livre pela mucosa gástrica. Esta actividade prejudica tipicamente a avaliação da parede inferior (Figura 52A), podendo também, em casos raros, na presença de hérnia do hiato, afectar a parede lateral (Figura 52B) (Burrell & MacDonald, 2006).

A situação oposta (um defeito de perfusão aparente) pode também ocorrer como resultado de um artefacto de reconstrução da imagem. A reconstrução das imagens através de um algoritmo de retro projecção filtrada, na presença de uma actividade subdiafragmática intensa, pode levar à supressão das contagens adjacentes da parede inferior (artefacto do filtro Rampa). Isto acontece durante o processo de reconstrução, quando artefactos em raia, “frios” ou associados a uma baixa actividade, se radiam a partir de uma área de actividade subdiafragmática intensa para as estruturas adjacentes (semelhante à actividade proveniente da bexiga nas imagens de um SPECT ósseo realizado à pélvis) (Williams, 2002). O algoritmo de retro projecção filtrada usa um filtro Rampa, no qual a ponderação aplicada aumenta linearmente como uma função da frequência no domínio da frequência (como uma rampa) (Figura 53A). No domínio espacial, tal é representado através de uma função de oscilação decrescente (Figura 53B), de tal forma que é aplicada uma ponderação negativa a curtas

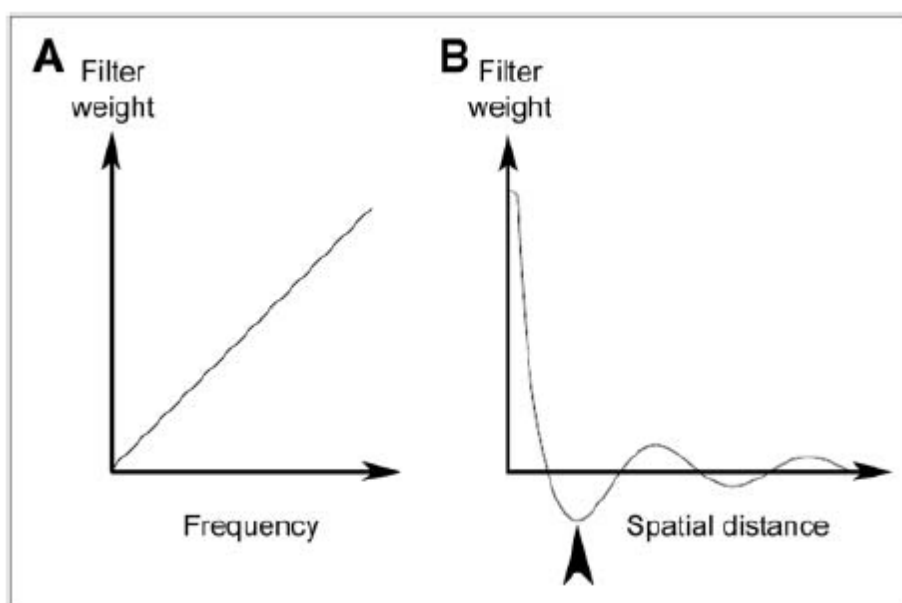


Figura 53 – Factor de ponderação do filtro Rampa no domínio da frequência (A) e no domínio espacial (B). As porções negativas (cabeça de seta) no domínio espacial resultam na redução da actividade adjacente a um órgão altamente captante, tal como o fígado (Burrell & MacDonald, 2006).

distâncias do objecto “quente” ou de maior intensidade (Burrell & MacDonald, 2006). Este efeito faz com que a retro projecção, particularmente através do uso do filtro Rampa, crie uma elevada quantidade de pixéis com contagens negativas à volta de objectos “quentes” durante o processo de reconstrução. Estes raios de actividade diminuta podem radiar para a parede inferior, mascarando a captação do radiofármaco. Este artefacto do filtro Rampa pode ser minimizado, mas não eliminado, através de algoritmos de reconstrução iterativos. Os defeitos de perfusão podem também ser criados devido à normalização das imagens em relação a uma

“quente” actividade visceral (Williams, 2002). A [Figura 54](#) ilustra um caso no qual a aparente perfusão da parede inferior se encontrava mais diminuída no exame em repouso do que naquele em stress, o que é fisiologicamente improvável. No estudo em repouso existia uma intensa actividade no fígado. Como foi demonstrado no perfil das contagens, a retro projecção filtrada levou ao aparecimento de contagens negativas na região adjacente ao fígado, resultando na diminuição aparente da perfusão do ventrículo esquerdo.

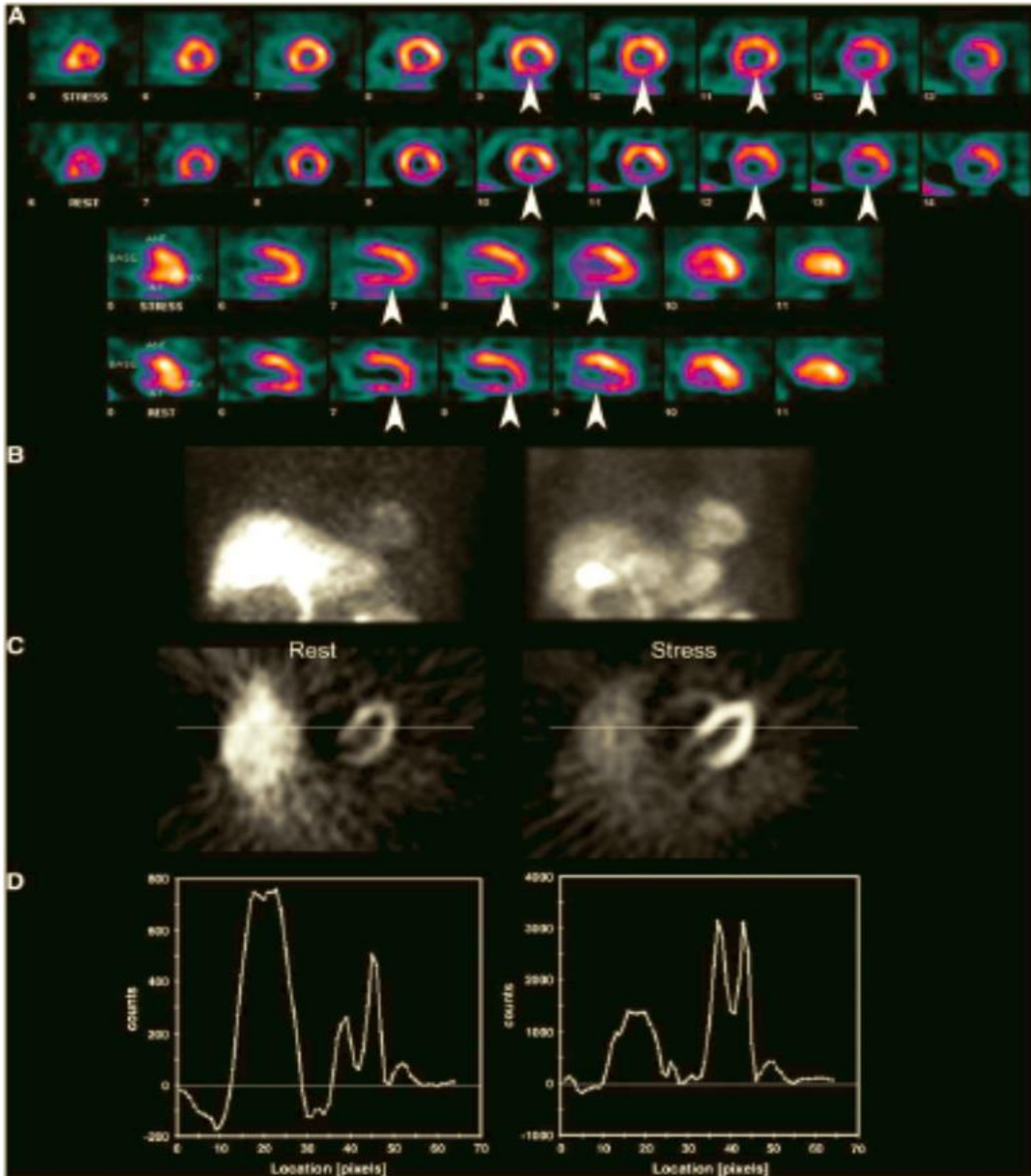


Figura 54 – (A) As imagens de perfusão demonstram um aparente defeito de perfusão na parede inferior, que é muito mais visível em repouso do que durante o stress (cabeças de seta). **(B)** Imagens de *raw data* numa projecção anterior revelam que a actividade proveniente do fígado é muito mais intensa do que aquela originária do coração em repouso (imagem à esquerda), o que não se verifica no estudo em stress (imagem à direita). **(C e D)** Cortes transaxiais ao nível do fígado e do coração **(C)** e os perfis das contagens ao longo das imagens **(D)** (imagens à esquerda em repouso, imagens à direita em stress). É de notar as contagens negativas adjacentes a uma intensa actividade hepática no estudo em repouso, as quais resultam numa redução artefactual das contagens no miocárdio adjacente (Burrell & MacDonald, 2006).

Devido ao facto da actividade subdiafragmática poder fazer com que haja uma actividade aumentada ou diminuída no miocárdio adjacente, isso significa que ambas as influências podem coexistir. Como estas podem ocorrer tanto nos exames em repouso como nos exames em stress, podem resultar no aparecimento de um defeito artefactual de perfusão fixo ou reversível. Como não é possível saber, para cada caso, qual o efeito deste fenómeno, a melhor solução consiste em evitar a existência de actividade subdiafragmática. A ingestão de água pode ajudar a eliminar a actividade existente no estômago. A imagiologia em pronação pode ser benéfica através do deslocamento dos órgãos subdiafragmáticos para localizações mais distantes do coração. Em pacientes a realizar o processo de stress farmacológico, a realização de exercício de baixa intensidade pode ajudar a reduzir a actividade

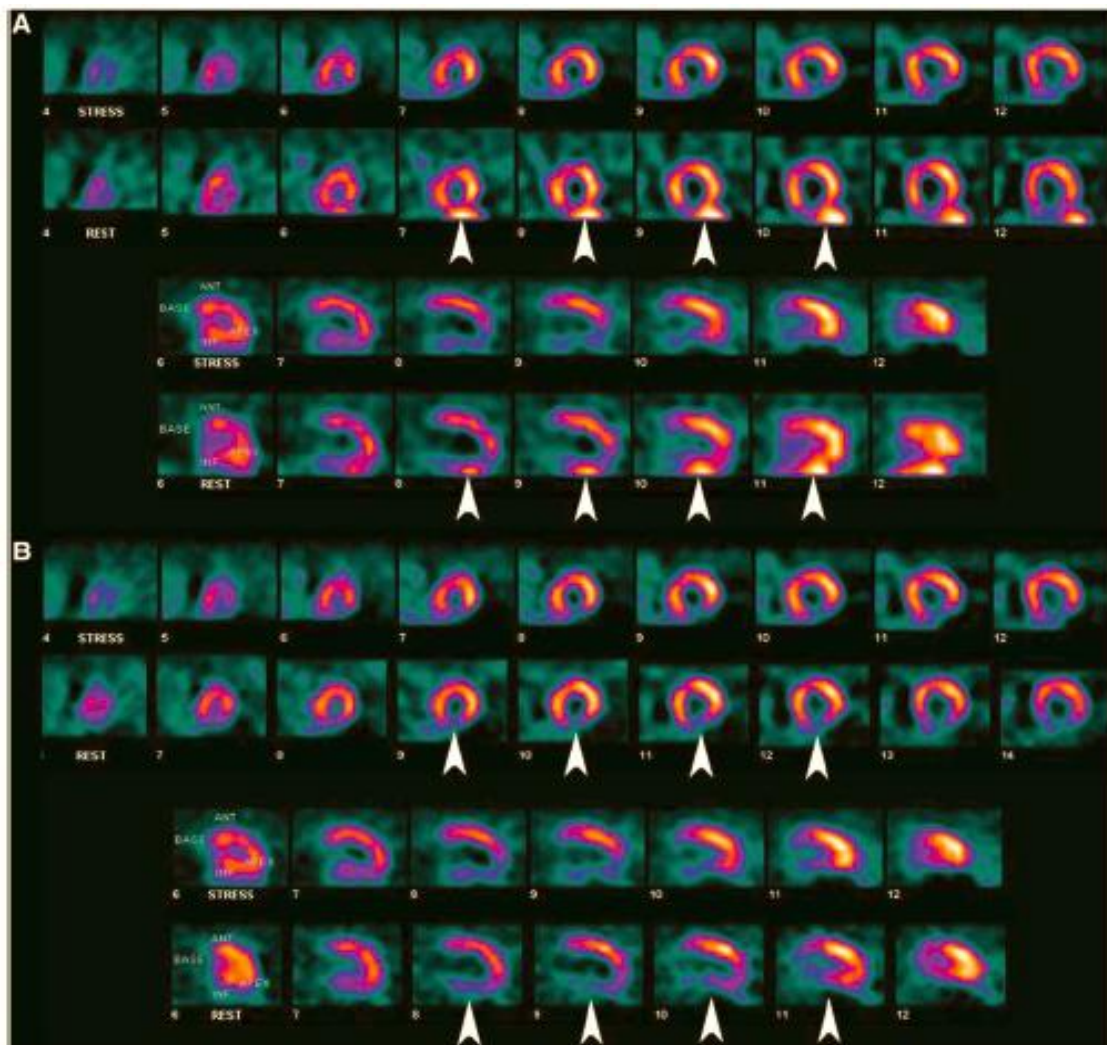


Figura 55 – (A) A existência de uma proeminente actividade hepática adjacente ao defeito da parede inferior, nas imagens em repouso, torna impossível detectar se existe alguma reversibilidade presente. **(B)** O estudo em repouso foi repetido com um período de espera maior entre a injeção e a realização do exame imagiológico, resultando na eliminação da actividade associada ao fígado e, conseqüentemente, na obtenção de um verdadeiro exame de diagnóstico. O mesmo estudo em stress está presente em ambos os cenários (Burrell & MacDonald, 2006).

subdiafragmática subjacente através do aumento da circulação sanguínea dos músculos esqueléticos, provocando conseqüentemente a diminuição da circulação sanguínea visceral.

No entanto, uma das melhores soluções consiste na espera de algum tempo entre a injeção do radiofármaco e a imagiologia, de forma a permitir a eliminação da actividade subdiafragmática. Se este tipo de actividade persistir no início do exame, comprometendo a correcta interpretação do estudo, poderá ser necessária uma espera adicional. A [Figura 55](#) ilustra um destes casos. Inicialmente existia uma intensa captação hepática nas imagens de repouso, fazendo com que fosse impossível determinar se um defeito da parede inferior era ou não passivo de alguma reversibilidade. Procedeu-se, então, à repetição das imagens em repouso, com um maior tempo de espera entre a injeção e a realização do estudo. Após ser verificada a ausência de uma captação hepática significativa, pode concluir-se que não existe qualquer reversibilidade no defeito da parede inferior.

O *software* de processamento utilizado nos exames de CPM normaliza a actividade miocárdica em relação ao pixel mais intenso ou “quente”. Como tal, aquando a escolha dos limites espaciais para a produção das imagens miocárdicas, o objectivo é a selecção apenas do miocárdio, eliminando a actividade extracardíaca. No entanto, tal pode ser difícil e, em alguns casos, indesejável, se a eliminação da actividade extracardíaca levar ao corte/exclusão de uma porção do miocárdio. Nos casos nos quais exista uma interferência extracardíaca, pode ser necessária a repetição do exame, evitando erros de interpretação.

Incorrecto alinhamento do eixo

Podem ocorrer os mais variados erros técnicos durante a fase de processamento de uma CPM. As imagens correspondentes ao eixo curto, eixo longo horizontal e eixo longo vertical são geradas de acordo com os limites e a selecção do eixo escolhida pelo utilizador. Tais parâmetros devem ser escolhidos adequadamente, de forma a assegurar que todo o miocárdio é incluído e que os ângulos axiais estão correctos. As [Figuras 56A e 56B](#) demonstram um caso onde ocorreu uma selecção incorrecta do eixo durante a reconstrução. Como está demonstrado nas figuras acima referidas, este fenómeno pode resultar em erros significativos nas imagens de perfusão. Apesar do erro ter sido exagerado de forma a destacar mais facilmente este efeito, os pequenos erros podem ser ainda mais prejudiciais, já que podem ser a causa da introdução de erros subtis nas imagens de perfusão, que podem não ser identificados como artefactos. De forma a demonstrar mais facilmente a importância de uma correcta marcação dos eixos, as [Figuras 56C e 56D](#) demonstram o mesmo caso das [Figuras 56A e 56B](#), mas agora com uma correcta marcação dos eixos, resultando na ausência de qualquer defeito artefactual (Burrell & MacDonald, 2006).

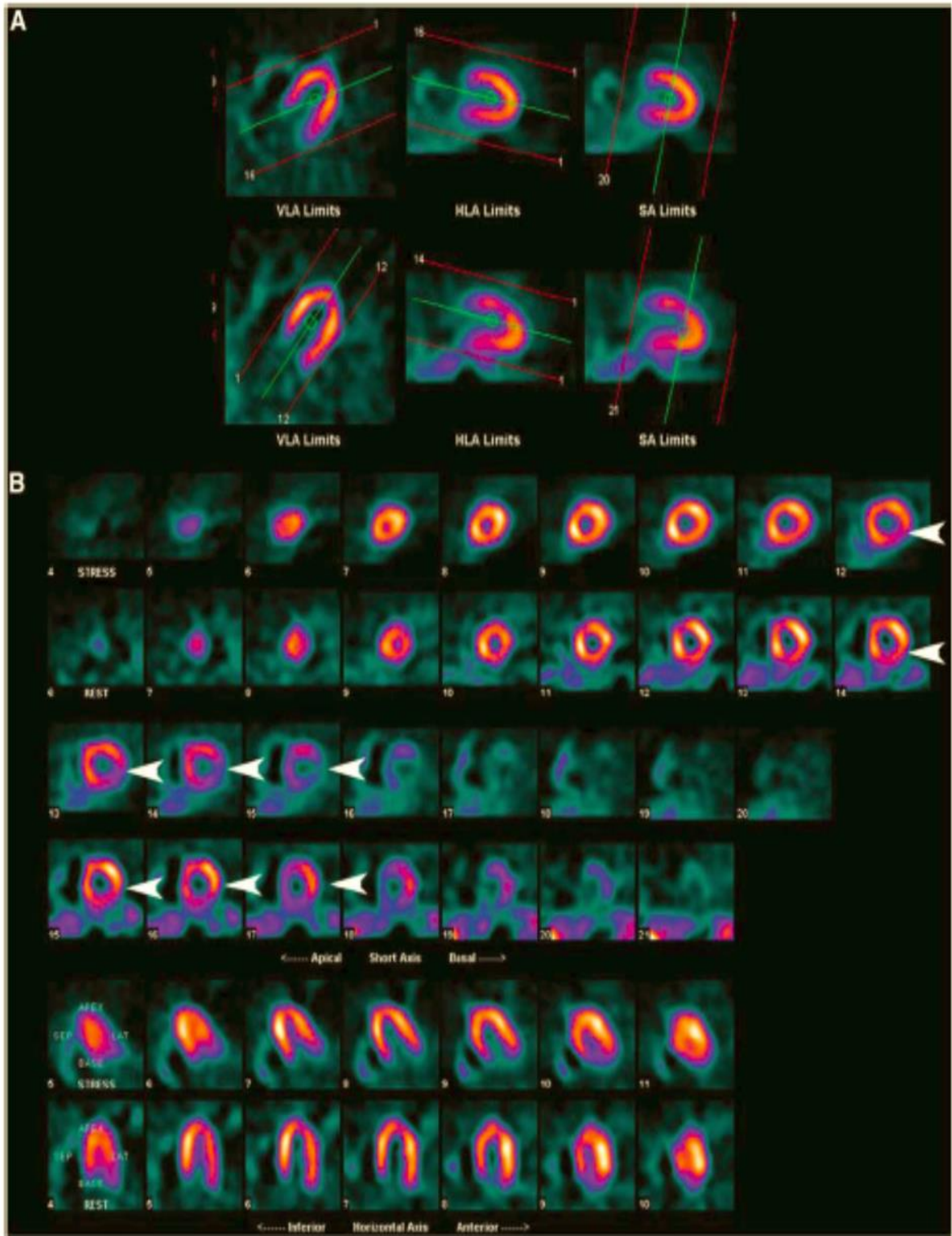


Figura 56 – (A) As imagens de processamento demonstram um incorrecto alinhamento do eixo no estudo em stress. No estudo em repouso o alinhamento do eixo é realizado de forma correcta. **(B)** Um alinhamento incorrecto resulta num defeito artefactual reversível na parede lateral nas imagens de perfusão (cabeças de seta). VLA= eixo longo vertical, HLA=eixo longo horizontal, SA=eixo curto (Burrell & MacDonald, 2006).

ser ajustados (normalizados) de forma a que possa ser efectuada uma comparação directa. A maioria dos sistemas comerciais usa a normalização volumétrica; neste método, cada um destes conjuntos de informação é normalizado em relação ao *pixel* de maior intensidade (ou agregado de *pixéis*) no conjunto de todos os dados. Isto permite a comparação quantitativa da actividade segmental de radiofármaco, sempre que o *pixel* mais intenso esteja localizado na mesma região miocárdica nas imagens de repouso e em stress. No entanto, se a área de máxima actividade de radiofármaco no exame em repouso se tornar isquémica com o stress, deixando de ser a região mais “brilhante”, a comparação entre os dois exames perde a sua precisão. Tal acontece já que o exame em stress será normalizado no sentido “ascendente”, tendo em conta o *pixel* mais brilhante num segmento miocárdico diferente. A re-normalização destas regiões, normalizadas no sentido “ascendente” nos exames em stress, para os valores do exame em repouso antes de se proceder à interpretação da imagem, pode aumentar a capacidade de detecção de CAD de múltiplos vasos.

A localização do *pixel* mais brilhante numa área fora do miocárdio, como no intestino, pode ser bastante problemática. Nestes casos o coração pode apresentar-se com um número de contagens insuficiente. No processo de normalização da imagem, são identificados os *pixéis* mais “quentes” nas imagens alinhadas/combinadas de stress e repouso, e dispostos à intensidade máxima. O conjunto seguinte de cortes combinados é, então, avaliado independentemente, fazendo com que o problema da escala não seja resolvido, já que os pontos mais quentes ou intensos nas áreas externas ao coração podem ainda provocar artefactos de normalização (apesar de este efeito afectar apenas um conjunto específico de dados combinados). A normalização cardíaca constitui-se como o método de eleição para a normalização correcta dos conjuntos de dados em repouso e em stress, já que através deste método, o software procura o *pixel* de maior intensidade apenas no interior do miocárdio.

Tabela de tradução

A tabela de tradução é constituída por 4 passos independentes: escala, selecção de uma tabela de cor, escolha do gama da imagem e o modo de exibição. A escala consiste em dois passos: a identificação da range de contagens a serem exibidas e a determinação do tamanho do passo para cada passo da tabela de tradução. As tabelas de cor podem afectar a exibição da imagem, de tal forma que os defeitos podem aparecer mais pronunciados quando as escalas de cor são utilizadas, aumentando a sensibilidade, mas à custa da especificidade. Na eventualidade da existência de um artefacto de normalização, pode ser efectuada o escalonamento do conjunto de dados afectado. Para tal, a intensidade das imagens (normalmente coloridas) é diminuída e depois aumentada até que a mesma configuração máxima de cor seja atingida numa única área, nas imagens em stress e repouso. Infelizmente, o processo de normalização através deste método é um pouco arbitrário.

A gama da imagem refere-se à forma como a tabela se modifica à medida que aumenta o número de contagens. Uma gama logarítmica modifica-se muito rapidamente em

regiões de baixas contagens e, depois, muito lentamente em áreas de contagens elevadas. Isto pode ser útil na visualização de dados tomográficos em bruto, já que as estruturas de tecido mole circundantes ao coração ficam destacadas. Este tipo de gama não deve ser usado para a interpretação de imagens de perfusão, porque os defeitos de perfusão tendem a ser achatados e escondidos. A gama sigmoidal tende a provocar o aumento do contraste através da promoção de mudanças na região das médias contagens e do alisamento/nivelamento das mudanças nas áreas de altas e baixas contagens. Deste modo, a sensibilidade pode ser aumentada, à custa, no entanto, da especificidade.

Posição Cardíaca

A rotação cardíaca no interior do tórax também afecta a aparente distribuição do radiofármaco. Pacientes com rotação cardíaca para a esquerda possuem um aumento relativo da densidade do número de contagens na parede lateral, enquanto que aqueles com rotação cardíaca para a direita demonstram um aumento relativo da densidade do número de contagens da parede septal. O historial clínico do paciente e/ou achados físicos (tais como a doença cardíaca congénita ou a doença pulmonar obstrutiva crónica) podem ser relevantes para a identificação deste artefacto. Caso haja a suspeita da existência deste artefacto devem ser analisados os cortes tomográficos transaxiais, de forma a determinar o eixo rotacional do ventrículo esquerdo.

A posição do coração em relação à trajectória da câmara pode também dar origem a artefactos, quando a aquisição compreende orbitais de 180 graus. Neste caso, apesar das imagens possuírem um melhor contraste, as imagens de reconstrução são distorcidas devido a uma retro projecção filtrada inadequada. Estes artefactos de contraste aprimorado e distorção geométrica são, em parte, causados por uma resolução espacial não uniforme e dependente da profundidade, sendo posteriormente agravados pelo filtro Rampa embutido na reconstrução por retro projecção filtrada. No caso de aquisições de 180 graus e reconstrução por retro projecção filtrada, um posicionamento não centralizado da silhueta cardíaca pode resultar na falta de homogeneidade da imagem, com defeitos de perfusão moderados nas paredes anteroseptal e inferolateral (particularmente em direcção ao ápex). A falta de homogeneidade revela-se cada vez mais evidente à medida que o posicionamento cardíaco se torna cada vez mais excêntrico. A explicação para este achado está relacionada com o facto de que, quando o coração não está localizado no centro da aquisição, os detectores se encontram a distâncias variáveis do coração durante a rotação. Desta forma, segmentos das paredes ventriculares esquerdas mais próximas do detector possuem uma maior resolução, demonstrando uma aparente e localizada diminuição da espessura, que pode aparecer como vários defeitos de perfusão moderados. Estas inhomogeneidades não são observadas com aquisições de 360 graus. Uma consequência interessante de um posicionamento cardíaco excêntrico é a de que os defeitos de perfusão verdadeiros serão sobrestimados em aquisições de 180 graus, e ligeiramente subestimados em aquisições de 360 graus (Williams, 2002).

Componente Prática

Metodologia e Pressupostos Clínicos

Após contacto com o CHCB, foi enviada toda a documentação tendo em vista realização do estudo nesta instituição, o qual foi aprovado pela Comissão de Ética e, posteriormente pelo Conselho de Administração, e comunicado através de *e-mail* pelo Gabinete de Investigação e Inovação no dia 10 de Janeiro de 2014.

A aprovação do presente estudo só foi efectivada após os intervenientes deste projecto se terem comprometido a garantir a privacidade dos dados recolhidos e disponibilizados para a pesquisa. Estes foram visualizados exclusivamente pela equipa de investigadores e a informação arquivada em papel e em sistema informático não conteve quaisquer dados que permitissem a identificação dos pacientes. Este material foi arquivado de forma a garantir o acesso restrito aos investigadores envolvidos e a informação foi utilizada única e exclusivamente para execução do presente projecto e somente poderá vir a ser divulgada de forma anónima.

A referida autorização permitiu o acesso aos processos clínicos dos doentes e à identificação daqueles com exame positivo para a presença de isquemia na CPM, durante o primeiro semestre de 2012. Posteriormente foi feita a comparação com o resultado do procedimento de Hemodinâmica e TAC cardíaca, tendo em vista a pesquisa de possíveis falsos-positivos. Foram estudados, de igual forma, aqueles que apresentavam resultados negativos para a presença de isquemia, sem a identificação da presença de quaisquer defeitos de perfusão, sendo estes casos relevantes para a constituição de um grupo de controlo, através do qual foi possível a comparação de resultados e a elaboração de uma proposta de prognóstico. Apesar de uma parte dos exames complementares de diagnóstico que acompanharam os doentes terem sido realizados em diferentes instituições, foi garantida a sua realização segundo os mesmos padrões de execução e qualidade, nomeadamente a TAC coronária (64 cortes) e a CPM (^{99m}Tc , com protocolo de um dia, em modalidade de repouso seguida de stress de exercício ou, quando tal não era possível, com recurso aos fármacos anteriormente referidos na teoria). Tais pormenores eram patentes na descrição de cada exame, integrado no processo electrónico do paciente.

No total foram analisados os processos clínicos de cerca de 147 pacientes, dos quais apenas 144 possuíam dados em relação aos resultados da CPM. Destes foi retirada informação relativa à idade, género, eventos cardíacos posteriores (até um ano após a realização da CPM), factores de risco e o resultado, não só da CPM, como também de outros exames relevantes, tais como o ECG, o Ecocardiograma, a TAC coronária e o procedimento de Hemodinâmica.

Não foram tidos em conta quaisquer factores de exclusão em relação aos pacientes integrantes neste estudo, sendo analisados todos aqueles com CPM realizada no primeiro semestre de 2012, em doentes seguidos no CHCB. Apesar de clinicamente relevante, foi posta de parte a informação relativa à medicação associada a cada paciente, nomeadamente a medicação anti-anginosa, devido ao facto de os dados em relação a este ítem se encontrarem ausentes da maioria dos processos clínicos analisados, sendo desta forma, claramente insuficientes para uma abordagem analítica e estatística.

Na recolha de dados relativamente aos eventos cardíacos posteriores, em relação à existência de intervenção vascular coronária/periférica/carotídea, esta foi considerada apenas nos casos nos quais, no espaço de um ano após a realização da CPM, foi realizado um procedimento de Hemodinâmica com recurso a angioplastia. Os outros eventos considerados nesta categoria foram a existência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio e AVC.

Material utilizado

A ferramenta utilizada para a organização da recolha de dados é enviada em Anexo sob a forma de uma tabela de recolha de dados, cuja constituição teve por base a teoria anteriormente apresentada e o conhecimento científico já reconhecidamente associado a este tema. Os processos consultados eram de natureza electrónica, acessíveis por computador, através do programa *Sclínico*, no Gabinete de Biblioteca e Documentação do CHCB.

Após a recolha de dados prosseguiu-se para a análise dos mesmos. O programa utilizado para o efeito foi o *IBM SPSS Statistics 21*. Por forma a caracterizar a amostra recorreu-se à estatística descritiva, sendo analisadas as medidas de tendência central e de dispersão, nomeadamente a média e desvio padrão, bem como a distribuição de frequências, quer absolutas, quer relativas. À *posteriori*, procedeu-se à inferência estatística, com o intuito de verificar possíveis relações existentes entre as variáveis.

Os dados foram analisados de acordo com as hipóteses de investigação formuladas previamente, sendo estas testadas estatisticamente, através da aplicação de testes paramétricos ou não paramétricos, adequados à amostra e hipóteses em estudo. Para a eleição dos referidos testes foram avaliados todos os pressupostos necessários à sua aplicação. Foi assim utilizado o teste *t de Student* para amostras independentes, para comparação de duas médias populacionais, uma vez que se verificavam os pressupostos de normalidade da distribuição e homogeneidade das variâncias, testados através do teste *Kolmogorov-Smirnov* com correcção de significância de *Lilliefors* e do teste de *Levene*, respectivamente. Foi ainda utilizado o teste Qui-Quadrado, por forma a testar a independência/associação entre variáveis de carácter ordinal ou nominal, e, na ausência dos pressupostos para sua aplicação (mais de 20% das frequências esperadas inferiores a 5 e alguma frequência esperada inferior a 1), em alternativa, recorreu-se ao teste exacto de *Fisher*, com o mesmo objectivo. Importa pois referir

que, em todos os testes utilizados ao nível da análise inferencial, foi considerado um nível de significância de 0,05.

Resultados

Com o intuito de caracterizar a amostra em estudo, verificou-se que, como referido anteriormente, dos 147 indivíduos submetidos a CPM, os resultados deste exame estavam disponíveis para cerca de 144 (98%), verificando-se que a maioria destes (56.25%) não revela sinais de isquemia, 18.75% apresentam defeitos fixos, 13.19% defeitos reversíveis e 11.81% defeitos mistos. Importa ainda referir que, nos defeitos fixos, se admitiu a presença de um artefacto de atenuação num indivíduo do sexo masculino.

Tabela 18 – Distribuição da amostra de acordo com os Defeitos de Perfusão em CPM (n=144)

DEFEITOS DE PERFUSÃO	<i>n</i>	%
Sem isquemia	81	56.25
Defeito Fixo	27	18.75
Defeito Reversível	19	13.19
Defeito Misto	17	11.81
Total	144	100.00

No que respeita à **idade**, esta variou entre os 39 e os 92 anos, sendo a faixa etária entre os 80 e os 84 anos a que detém maior representatividade (21.53%), seguida pela faixa etária entre os 75 e os 79 anos (20.83%). Importa, por isso, referir que, cumulativamente, a faixa etária dos 75 aos 84 anos detém uma significativa parte da amostra (42.36%). Constata-se ainda, da análise da [Tabela 19](#), que a média de idades é de 72.80 anos, sendo o desvio padrão de 10.48 anos.

Tabela 19. Distribuição da amostra, tomando em consideração a idade, em anos (n=144)

IDADE (ANOS)	<i>n</i>	%	Min.	Max.	\bar{x}	<i>s</i>
< 50	2	1.39				
50 a 54	5	3.47				
55 a 59	14	9.72				
60 a 64	12	8.33				
65 a 69	20	13.89	39	92	72.80	10.48
70 a 74	15	10.42				
75 a 79	30	20.83				
80 a 84	31	21.53				
85 a 89	13	9.03				
> 90	2	1.39				

Relativamente ao **género** verifica-se uma prevalência superior de indivíduos de género masculino (59.03%), relativamente ao género feminino (40.97%).

Tabela 20 - Caracterização da amostra de indivíduos submetidos a CPM, de acordo com o género (n=144)

GÉNERO	<i>n</i>	%
Masculino	85	59.03
Feminino	59	40.97

Relativamente à **localização das lesões** registadas em CPM, constata-se que são mais prevalentes no Apex (58.06%), sendo o septo interventricular o local menos frequente (17.74%). Importa ainda referir que há casos de indivíduos com lesões concomitantes, em diferentes locais.

Tabela 21 - Distribuição da amostra de acordo com as lesões registadas em CPM (n=62)

LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	<i>n</i>	%
Apex	36	58.06
Inferior	32	51.61
Anterior	23	37.10
Lateral	18	29.03
Septo Interventricular	11	17.74

No que respeita ao **tipo de esforço** a que foram submetidos durante a CPM, podemos afirmar que em 55.63% dos indivíduos o nível de stress adequado foi atingido através de esforço em passadeira e em 44.37% dos casos, este foi induzido farmacologicamente, sendo a adenosina o fármaco mais comum (38.03% dos casos).

Tabela 22 - Distribuição da amostra de acordo com o tipo de stress a que foram submetidos durante o CPM (n=142)

TIPO DE STRESS	<i>n</i>	%
Em Passadeira	77	55.63
Farmacológico	63	44.37
Adenosina	54	38.03
Dobutamina	5	3.52
Dipiridamol	4	2.82

A **fracção de ejeção (FE)** apenas foi determinada em 80% dos casos de indivíduos sujeitos a CPM, sendo que 64.29% apresentam uma fracção de ejeção dentro dos valores considerados normais, ou seja, igual ou superior a 50%, enquanto apenas 15.71% apresenta uma fracção de ejeção inferior a esse valor.

Tabela 23 - Distribuição da amostra de acordo com a fracção de ejeção (FE) no CPM (n=140)

TIPO DE STRESS	<i>n</i>	%
Não determinada	28	20.00
FE ≥ 50%	90	64.29
FE < 50%	22	15.71

Caracterizando a amostra de acordo com os **factores de risco**, verificamos que a hipertensão arterial (HTA) é o factor de risco mais prevalente (64.58%), seguindo-se a hipercolesterolemia (36.11%) e a diabetes (DM) (28.47%). O tabagismo é pois um factor de risco com pouca representatividade (6.94%) nos indivíduos em análise. Importa ainda referir que 21.53% da amostra não tem factores de risco associados.

Tabela 24 - Distribuição da amostra de acordo com os factores de risco (n=144)

FACTORES DE RISCO	<i>n</i>	%
Sem factores de risco	31	21.53
HTA	93	64.58
Hipercolesterolemia	52	36.11
DM	41	28.47
Tabagismo	10	6.94

Analisando também o n.º de factores de risco associados, verificamos que a maioria dos indivíduos tem dois factores de risco associados (36.11%), constatando-se que há apenas um indivíduo com quatro factores de risco associados (0.69%).

Tabela 25 - Distribuição da amostra de acordo com o n.º de factores de risco associados (n=144)

FACTORES DE RISCO	<i>n</i>	%
Sem factores de risco	31	21.53
1 factor de risco associado	46	31.94
2 factores de risco associados	52	36.11
3 factores de risco associados	14	9.72
4 factores de risco associados	1	0.69

Dos 144 indivíduos submetidos a CPM, 133 foram ainda sujeitos a **ECG** (92.36%). Os resultados, de acordo com a [Tabela 26](#), revelaram que mais de metade da amostra não apresentou alterações relevantes. Dos restantes, o factor com maior predominância está relacionado com alterações ST/T de tipo isquémico, seguido de fibrilhação auricular (FA), sendo a HVE a alteração com menor representatividade.

Tabela 26 - Distribuição da amostra de acordo com os resultados do ECG (n=133)

ECG	<i>n</i>	%
Sem alterações	71	53.38
Alterações ST/T tipo isquémico	24	18.05
FA	21	15.79
BCRE ou Ritmo de pacemaker	19	14.29
Fibrose	8	6.02
HVE	7	5.26

No que respeita ao **Ecocardiograma**, importa referir que apenas 134 indivíduos (93.06%) foram submetidos a este exame complementar de diagnóstico. Destes, 73.13% revelaram alterações, sendo a hipertrofia das paredes e a alteração da contractilidade segmentar do VE as alterações mais comuns.

Tabela 27 - Distribuição da amostra de acordo com os resultados do Ecocardiograma (n=134)

ECOCARDIOGRAMA	n	%
Sem alterações	36	26.87
Hipertrofia das Paredes	50	37.31
Alteração da contractilidade segmentar VE	48	35.82
Alteração do diâmetro diastólico VE	27	20.15
Valvulopatia Aórtica ou Mitral moderada/grave	26	19.40
Prolapso dos folhetos da válvula mitral	13	9.70

Dos indivíduos submetidos a CPM, dezanove (13.19%) foram também submetidos a **TAC**. Verifica-se, da análise da [Tabela 28](#), que mais de metade não revela lesões, sendo contudo de salientar que em dois destes (10.53%) foi registada a existência de uma ponte miocárdica. A maior parte das lesões foram identificadas ao nível da artéria coronária descendente anterior (DA), em lesões isoladas (15.79%), ou concomitantes com lesões nas restantes coronárias, tendo uma representatividade geral de cerca de 31.58%. Apesar de terem sido identificadas um maior número de lesões isoladas na artéria coronária direita (CD) (10.53%) do que na artéria circunflexa (Cx) (5.26%), a representatividade geral do número de lesões identificadas envolvendo esta última é superior (21.05%).

Tabela 28 - Distribuição da amostra de acordo com os resultados da TAC (n=19)

TAC	n	%
Sem lesões	10	52.63
Lesão DA	3	15.79
Lesão CD	2	10.53
Lesão DA e Cx	2	10.53
Lesão Cx	1	5.26
Lesões CD, DA e Cx	1	5.26

Relativamente ao **Cateterismo**, este apenas foi realizado a 26.39% dos indivíduos. À semelhança da TAC, também não há registo de lesões obstrutivas significativas em mais de 50% dos indivíduos, sendo que destes, foi identificado um caso de ponte miocárdica (2.63%). A maioria das lesões foi identificada, de forma isolada, na Cx (18.42%), e menos frequentemente, na DA ou CD (2.63%). Cumulativamente, as lesões identificadas ao nível da Cx representam cerca de 34.21%, na DA cerca de 21.05% e na CD cerca de apenas 10.52%. Da análise da [Tabela 29](#) podemos ainda referir a identificação de um caso onde se identificou uma estenose aórtica e apenas um caso onde se verificam lesões significativamente obstrutivas em todas as coronárias.

Tabela 29 - Distribuição da amostra de acordo com os resultados do Cateterismo (n=38)

CATETERISMO	n	%
Sem lesões	21	55.26
Lesão Cx	7	18.42
Lesão DA e Cx	4	10.53
Lesão CD	1	2.63
Lesão DA	1	2.63
Lesão DA e CD	1	2.63
Lesão Cx e CD	1	2.63
Lesão DA e Estenose Aórtica	1	2.63
Lesões CD, DA e Cx	1	2.63

Analisando a incidência de **eventos cardíacos posteriores**, ocorridos até um ano após a realização da CPM, apenas se registaram em 6.25% dos indivíduos, correspondendo 2.78% a intervenção vascular coronária, 1.39% a enfarte e os restantes a casos isolados de AVC, intervenção vascular periférica e enfarte sucedido por morte. Em 93.75% dos indivíduos não se verificou qualquer evento cardíaco após um ano.

Tabela 30 - Distribuição da amostra de acordo com os eventos cardíacos posteriores, até um ano (n=144)

EVENTOS CARDÍACOS POSTERIORES	n	%
Sem eventos	135	93.75
Intervenção Vascular Coronária	4	2.78
Enfarte	2	1.39
AVC	1	0.69
Intervenção Vascular Periférica	1	0.69
Enfarte e Morte	1	0.69

Grupo de controlo vs. Falsos-Positivos

Por forma a dar resposta às questões de investigação, foram seleccionados dois grupos de indivíduos: os indivíduos com CPM classificada como normal (n=81), que serão considerados o grupo de controlo; e os indivíduos com CPM com isquemia, ou seja, com defeitos reversíveis e/ou mistos, que contudo não apresentaram lesões obstrutivas significativas das coronárias na TAC coronária e/ou Cateterismo.

Neste contexto, importa pois referir, que dos indivíduos com isquemia em CPM (n=36), apenas dois foram submetidos a TAC, e vinte e cinco a cateterismo cardíaco. Como tal, em 9 casos, ou seja, 25% dos indivíduos com isquemia, não foi realizado qualquer um dos exames anteriormente referidos.

Da análise da [Tabela 31](#), verifica-se que nenhum dos indivíduos submetidos a TAC revela lesões (5.56%), e dos indivíduos submetidos a cateterismo há também onze sem lesões (30.56%). Neste caso, serão então considerados os indivíduos com CPM revelando a presença de isquemia, mas sem lesões coronárias de significado obstrutivo na TAC coronária e/ou Cateterismo, também designados “falsos positivos” (n=13).

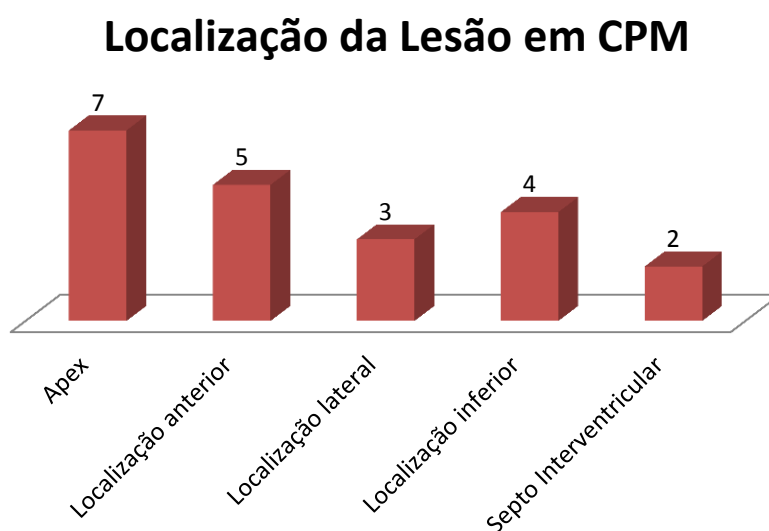
Tabela 31 - Distribuição dos indivíduos com CPM com defeitos reversíveis e/ou mistos, de acordo com os resultados da TAC e Cateterismo (n=36)

ECD	COM LESÕES		SEM LESÕES	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
TAC	---		2	5.56%
Cateterismo	14	38.89%	11	30.56%

Na população de falsos positivos foram identificados dois casos nos quais se verificou a presença de uma ponte miocárdica, um dos casos identificado por Cateterismo e o outro por TAC coronária.

Importa ainda referir, no que respeita à **localização das lesões isquémicas**, registadas em CPM, no grupo de falsos positivos, que o apex é o local mais comum (n=7), sendo o septo interventricular a localização menos frequente (n=2).

Figura 57 - Localização das lesões registadas em CPM, no grupo de falsos positivos (n=13)



Comparando o grupo de controlo e o grupo de falsos positivos, relativamente ao **tipo de stress** a que os indivíduos foram submetidos durante a CPM, verifica-se que, enquanto no primeiro a maioria foi sujeita a esforço em passadeira (59.26%), no grupo de falsos positivos o stress foi atingido maioritariamente por via farmacológica (63.64%).

Tabela 32 - Resultados do teste de Fisher, relativos aos grupos de controlo e falsos positivos, em função do tipo de stress

TIPO DE STRESS	GRUPO DE CONTROLO		FALSOS POSITIVOS		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
ESFORÇO EM PASSADEIRA	48	59.26	4	36.36	0.199
FARMACOLÓGICO	33	40.74	7	63.64	

Em relação à **fracção de ejeção** verificou-se que a grande maioria dos indivíduos do grupo de controlo (95.45%) possui uma fracção de ejeção igual ou superior a 50%. No grupo de falsos positivos não se verificou qualquer caso no qual a fracção de ejeção fosse inferior a este valor.

Tabela 33 - Resultados do teste de Fisher, relativos aos grupos de controlo e falsos positivos, em função da fracção de ejeção

FRACÇÃO DE EJEÇÃO	GRUPO DE CONTROLO		FALSOS POSITIVOS		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
FE ≥ 50%	63	95.45	10	100.00	1.000
FE < 50%	3	4.55	0	0.00	

Relativamente à **idade** observa-se que, tanto a média de idades como o desvio padrão, em ambos os grupos, é muito semelhante, com uma média de 73.44 anos e desvio padrão de 10.23 anos para o grupo de controlo, e uma média de 73.69 anos e desvio padrão de 10.61 anos para o grupo de falsos positivos.

Tabela 34 - Resultados do teste *t* de Student para amostras independentes, relativos à idade nos grupos de controlo e falsos positivos

Variáveis	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Grupo de controlo	81	73.44	10.23		
Falsos Positivos	13	73.69	10.61	-0.081	0.936

Tendo em conta o factor **género** como meio de comparação entre estes dois grupos, podemos verificar que, enquanto no grupo de controlo a percentagem de indivíduos do género masculino e feminino é muito semelhante, no grupo de falsos positivos a maioria pertence ao género feminino (53.85%).

Tabela 35 - Resultados do teste Qui-Quadrado, relativos aos grupos de controlo e falsos positivos, em função do género

GÉNERO	GRUPO DE CONTROLO		FALSOS POSITIVOS		χ^2	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
MASCULINO	40	49.38	6	46.15	0.047	0.829
FEMININO	41	50.62	7	53.85		

Em relação aos **factores de risco** torna-se importante referir que, tanto no grupo de controlo como no grupo de falsos positivos, a grande maioria apresenta factores de risco. No entanto, pode observar-se que no grupo de falsos positivos, estes encontram-se ausentes em apenas um caso (7.69%), enquanto que no grupo de controlo essa percentagem é claramente superior (20.99%).

Tabela 36 - Resultados do teste de Fisher, relativos aos grupos de controlo e falsos positivos, em função dos factores de risco

FACTORES DE RISCO	GRUPO DE CONTROLO		FALSOS POSITIVOS		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
NÃO	17	20.99	1	7.69	0.451
SIM	64	79.01	12	92.31	

A análise específica de cada factor de risco estudado permitiu concluir que, em ambos os grupos, a HTA se encontra claramente presente (grupo de controlo – 69.14%; grupo de falsos positivos – 69.23%), contrariamente à DM, ausente na maioria dos casos, apesar de conter uma existência ligeiramente superior no grupo de falsos positivos (38.46%) em relação ao grupo de controlo (29.63%). O tabagismo detém também uma presença muito pouco significativa em ambos os grupos (grupo de controlo – 6.17%; grupo de falsos positivos – 7.69%), estando ausente na quase totalidade dos casos. No entanto, torna-se crucial observar a clara ausência de hipercolesterolemia na maioria dos casos do grupo de controlo (70.37%), enquanto que no grupo de falsos positivos este factor se encontra presente na maioria dos casos estudados (53.85%).

Tabela 37 - Resultados do teste de Fisher, relativos aos grupos de controlo e falsos positivos, em função de cada factor de risco de forma individualizada

FACTORES DE RISCO		GRUPO DE CONTROLO		FALSOS POSITIVOS		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
HTA	Não	25	30.86	4	30.77	1.000
	Sim	56	69.14	9	69.23	
DM	Não	57	70.37	8	61.54	0.531
	Sim	24	29.63	5	38.46	
HIPERCOLESTEROLEMIA	Não	57	70.37	6	46.15	0.113
	Sim	24	29.63	7	53.85	
TABAGISMO	Não	76	93.83	12	92.31	1.000
	Sim	5	6.17	1	7.69	

Neste contexto, de acordo com a Tabela 38, interessa ainda salientar que a maioria dos indivíduos apresenta um ou dois factores de risco associados, tanto no grupo de controlo, como no grupo de falsos positivos. A existência de quatro factores de risco associados esteve presente em apenas um caso, tendo-se esta ocorrência verificado no grupo de controlo.

Tabela 38 - Número de factores de risco associados, presentes nos indivíduos dos grupos de controlo e falsos positivos

N.º DE FACTORES DE RISCO ASSOCIADOS	GRUPO DE CONTROLO		FALSOS POSITIVOS	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Sem factores de risco	17	20.99	1	7.69
1 factor de risco	27	33.33	4	30.77
2 factores de risco associados	30	37.04	6	46.15
3 factores de risco associados	6	7.41	2	15.38
4 factores de risco associados	1	1.23	0	0.00

Relativamente ao **ECG** verifica-se que, na maioria dos casos, em ambos os grupos, não se verificam alterações relevantes neste exame complementar de diagnóstico, sendo que a existência de alterações é ligeiramente superior no grupo de controlo (37.33%) do que no grupo de falsos positivos (25%). Analisando cada alteração de forma individual, verifica-se a ausência de FA em todos os casos falsos positivos, sendo também, maioritariamente ausente no grupo de controlo (82.67%). O mesmo pode ser observado para o bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) ou ritmo de Pacemaker e para a HVE, completamente ausentes do grupo de falsos positivos e pouco frequentes no grupo de controlo, sendo que a HVE se verificou em apenas 3 casos (4%). No entanto, a existência FA é a que mais se destaca no grupo de controlo com 17.33%. As alterações ST/T do tipo isquémico também se encontram maioritariamente ausentes em ambos os grupos, no entanto a sua existência é superior no grupo de controlo (13.33%), sendo a segunda alteração mais frequente neste grupo, e verificando-se apenas num caso falso positivo (8.33%). Em relação à fibrose, torna-se pertinente observar a sua completa ausência no grupo de controlo, em contraste com a sua ocorrência em cerca de 16.67% no grupo de falsos positivos, sendo ainda a alteração mais frequente neste último.

Tabela 39 - Resultados do teste de Fisher, relativos aos grupos de controlo e falsos positivos, em função do ECG

EXAMES COMPLEMENTARES DIAGNÓSTICO		GRUPO DE CONTROLO		FALSOS POSITIVOS		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
ECG	Sem alterações	47	62.67	9	75.00	0.526
	Com alterações	28	37.33	3	25.00	
FA	Não	62	82.67	12	100.00	0.199
	Sim	13	17.33	0	0.00	
BCRE OU	Não	67	89.33	12	100.00	0.592
RITMO PACEMAKER	Sim	8	10.67	0	0.00	
HVE	Não	72	96.00	12	100.00	1.000
	Sim	3	4.00	0	0.00	
ALTERAÇÕES ST/T	Não	65	86.67	11	91.67	1.000
TIPO ISQUÉMICO	Sim	10	13.33	1	8.33	
FIBROSE	Não	75	100.00	10	83.33	0.018
	Sim	0	0.00	2	16.67	

Através dos resultados obtidos em relação ao **Ecocardiograma** observa-se que a maioria dos indivíduos de ambos os grupos revela a existência de alterações ecocardiográficas, com uma ocorrência muito semelhante. Analisando cada uma das alterações de forma individual verifica-se que, tanto as alterações do diâmetro diastólico do VE como o prolapso dos folhetos da válvula mitral se encontram completamente ausentes do grupo de falsos positivos, tendo no entanto, uma pequena representatividade no grupo de controlo, com o prolapso dos folhetos da válvula mitral a ser ligeiramente mais frequente (12.16%). Em relação à hipertrofia das paredes, esta encontra-se presente em cerca de metade dos casos falsos positivos, mas ausente na maioria dos indivíduos do grupo de controlo (58.11%), sendo no entanto, a alteração mais frequente neste grupo (41.89%). As alterações da contractilidade segmentar do VE encontram-se maioritariamente ausentes, tanto no grupo de controlo (85.14%) como no dos falsos positivos (66.67%). No entanto, a existência desta alteração é claramente superior no grupo de falsos positivos, sendo ainda a segunda alteração ecocardiográfica mais prevalente neste grupo a seguir à hipertrofia das paredes, estando presente em cerca de 33.33% dos casos. A valvulopatia aórtica ou mitral moderada/grave está presente em apenas um caso falso positivo (8.33%), tendo uma ocorrência ligeiramente superior no grupo de controlo (12.16%).

Tabela 40 - Resultados do teste de Fisher, relativos aos grupos de controlo e falsos positivos, em função do Ecocardiograma

EXAMES COMPLEMENTARES DIAGNÓSTICO		GRUPO DE CONTROLO		FALSOS POSITIVOS		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
ECOCARDIOGRAMA	Sem alterações	25	33.78	4	33.33	1.000
	Com alterações	49	66.22	8	66.67	
ALTERAÇÃO DO DIÂMETRO DIASTÓLICO VE	Não	67	90.54	12	100.00	0.586
	Sim	7	9.46	0	0.00	
HIPERTROFIA DAS PAREDES	Não	43	58.11	6	50.00	0.755
	Sim	31	41.89	6	50.00	
ALTERAÇÃO DA CONTRACTILIDADE SEGMENTAR VE	Não	63	85.14	8	66.67	0.210
	Sim	11	14.86	4	33.33	
VALVULOPATIA AÓRTICA OU MITRAL MODERADA/GRAVE	Não	65	87.84	11	91.67	1.000
	Sim	9	12.16	1	8.33	
PROLAPSO DOS FOLHETOS DA VÁVULA MITRAL	Não	65	87.84	12	100.00	0.348
	Sim	9	12.16	0	0.00	

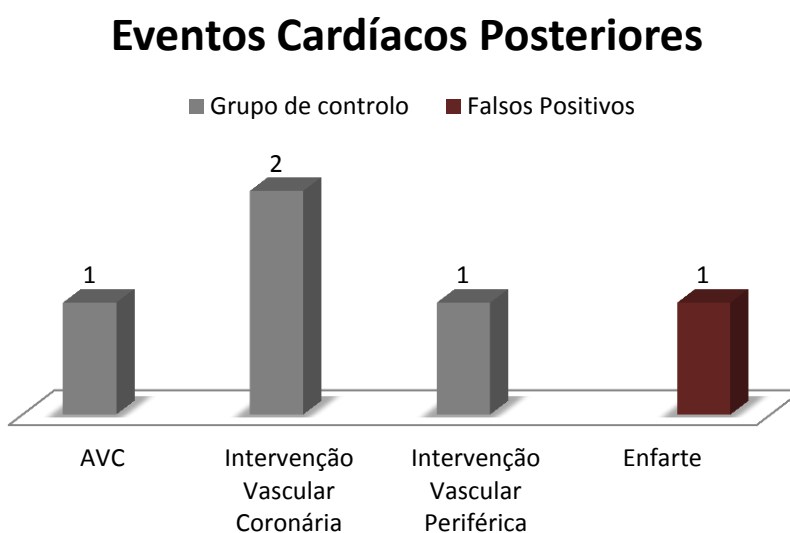
Relativamente à existência de **eventos cardíacos posteriores** ocorridos no período até 1 ano após a realização da CPM, verifica-se que a sua existência é ligeiramente superior no grupo de falsos positivos (7.69%), em relação ao grupo de controlo (4.94%). Importa, no entanto, referir que na grande maioria dos indivíduos de ambos os grupos não se verificou a existência de qualquer evento cardíaco após um ano.

Tabela 41 - Resultados do teste de Fisher, relativos aos grupos de controlo e falsos positivos, em função dos eventos cardíacos posteriores

EVENTOS CARDÍACOS POSTERIORES	GRUPO DE CONTROLO		FALSOS POSITIVOS		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
NÃO	77	95.06	12	92.31	0.533
SIM	4	4.94	1	7.69	

A análise individualizada dos eventos cardíacos posteriores permite verificar que no grupo de controlo existiram duas intervenções vasculares coronárias, uma intervenção vascular periférica e um AVC, enquanto que no grupo de falsos positivos existiu apenas um caso de enfarte.

Figura 58 - Eventos Cardíacos Posteriores, ocorridos até um ano após a realização da CPM, no grupo de controlo e falsos positivos



População geral, grupo de controlo e falsos positivos – uma abordagem comparativa em termos descritivos

Em termos gerais, mais de metade da amostra (56.25%) não revelou sinais de isquemia na CPM, verificando-se apenas uma incidência de apenas 25% de defeitos reversíveis/mistos. Relativamente à idade, enquanto que na população geral, a faixa etária mais predominante foi dos 80 aos 84 anos, os grupos de controlo e falsos positivos apresentaram médias de idades muito semelhantes entre si e um pouco inferiores (grupo de controlo – 73.44 anos; grupo de falsos positivos – 73.69 anos).

Enquanto o género masculino detém uma maior prevalência na população geral (59.03%), na população de falsos positivos verifica-se que a maioria dos casos analisados pertence ao género feminino (53.85%), sendo que, no grupo de controlo, a distribuição de casos tendo em conta este factor foi muito semelhante.

Relativamente à localização das lesões, estas foram sempre mais prevalentes no Apex e menos comuns no septo interventricular, tanto na população geral como nos falsos positivos.

O nível adequado de stress, na população geral, foi atingido através de esforço em passadeira (55.63%), à semelhança do grupo de controlo com uma ocorrência semelhante (59.26%). No entanto a população de falsos positivos destaca-se destas duas populações pela maior percentagem de stress atingido por via farmacológica (63.64%).

Na amostragem geral, a fracção de ejeção foi maioritariamente igual ou superior a 50% (64.29%), à semelhança dos grupos de controlo e falsos positivos. No entanto, a percentagem de casos com fracção de ejeção igual ou superior a 50% é muito superior no grupo de controlo (95.45%), sendo também de notar que todos os falsos positivos registraram valores de fracção de ejeção dentro da normalidade. Esta diferenciação em termos analíticos pode ter sido influenciada não só, pelos casos nos quais este factor não foi estudado na população geral (20%), como também pela integração em termos generalistas dos valores de fracção de ejeção relativos aos indivíduos com defeitos fixos na CPM, excluídos dos grupos de controlo e falsos positivos.

Analisando a população geral em termos de factores de risco verifica-se que, à semelhança dos grupos de controlo e falsos positivos, a grande maioria apresenta factores de risco (78.47%), sendo a sua ocorrência semelhante no grupo de controlo (79.01%), mas altamente superior no grupo de falsos positivos (92.31%). A HTA é o factor de risco mais frequente tanto na população geral (64.58%) como no grupo de controlo (69.14%), e falsos positivos (69.23%), sendo ligeiramente superior nestes dois últimos. Segue-se a hipercolesterolemia na população geral (36.11%) e no grupo de controlo (29.63%), a par da diabetes, neste último. Neste contexto, torna-se ainda mais perceptível a relevância da hipercolesterolemia nos casos falsos positivos, com uma ocorrência altamente superior nestes casos (53.85%), tanto em relação à população geral como em relação ao grupo de controlo. O tabagismo tem uma ocorrência muito diminuta na população geral (6.94%), semelhantemente ao grupo de controlo (6.17%), e ligeiramente superior no grupo de falsos positivos (7.69%). No entanto, este factor é o menos prevalente nos três grupos analisados. A diabetes tem uma prevalência de 28.47% na população geral, tendo uma ocorrência semelhante no grupo de controlo (29.63%), mas sendo apenas o terceiro factor mais prevalente no grupo de falsos positivos (38.46%), apresentando, ainda assim, uma prevalência superior em relação aos restantes grupos. Na população geral verifica-se que a maioria dos indivíduos tem dois factores de risco associados (36.11%), à semelhança dos restantes grupos, com uma ocorrência semelhante no grupo de controlo (37.04%), mas superior no grupo de falsos positivos (46.15%).

Relativamente ao ECG, nos casos da população geral que foram submetidos a este exame, foram verificadas alterações relevantes em cerca de 46.62% dos casos. Essa percentagem é inferior nos restantes grupos, sendo mais diminuta nos casos falsos positivos (25%). Analisando individualmente cada factor, verifica-se que o factor com maior predominância na população geral está relacionado com alterações ST/T de tipo isquémico (18.05%), com uma ocorrência inferior no grupo de controlo (13.33%) e diminuta no grupo de

falsos positivos, sendo no entanto, a segunda alteração mais frequente neste último. Na amostragem geral a FA está presente em cerca de 15.79% dos casos, sendo ligeiramente superior no grupo de controlo (17.33%) mas ausente do grupo de falsos positivos. O BCRE ou ritmo de Pacemaker tem uma ocorrência geral de 14.29%, sendo ligeiramente inferior no grupo de controlo (10.67%). A HVE é a alteração com menor representatividade na população geral (5.26%), ocorrendo também em apenas 3 casos no grupo de controlo (4%) e estando ausente dos casos falsos positivos. O factor “fibrose” tem uma representatividade geral de cerca de apenas 6.02%, não existindo no grupo de controlo e tendo uma percentagem muito superior no grupo de falsos positivos. Desta forma, torna-se por isso, ainda mais evidente a importância deste factor, em termos descritivos, na população de falsos positivos.

Analisando os resultados do ecocardiograma da população geral, existem alterações em cerca de 73.13% dos casos, com uma ocorrência ligeiramente inferior no grupo de controlo e falsos positivos, sendo a hipertrofia das paredes e a alteração da contractilidade segmentar do VE as alterações mais comuns em todos os grupos. No entanto importa referir, em relação à alteração da contractilidade segmentar, que a ocorrência desta alteração na população de falsos positivos é muito semelhante à da população geral.

A observação de eventos cardíacos posteriores na população geral (6.25%) é ligeiramente inferior à observada na população de falsos positivos (7.69%) e superior à ocorrida no grupo de controlo (4.94%).

Discussão dos Resultados

Apesar da estatística descritiva permitir a recolha de algumas informações pertinentes em relação às hipóteses formuladas, a análise científica dos dados recolhidos tem, igualmente, de ser baseada numa análise que permita a verificação da existência/ausência de relação entre as várias variáveis em estudo, para que se possa chegar a conclusões estatisticamente sustentadas. Prosseguiu-se portanto, para uma análise estatística inferencial das hipóteses em estudo.

Analisando se a incidência de falsos positivos é dependente do **tipo de stress** a que os indivíduos foram submetidos durante a CPM, verifica-se, de acordo com a [Tabela 32](#), que não há evidência estatística que o demonstre ($p > 0.05$), mas apenas uma tendência para uma maior taxa de sobrecarga farmacológica no grupo de estudo. Esta tendência pode ter contribuído para os achados do estudo de perfusão.

Da análise da [Tabela 33](#) assume-se, de acordo com a evidência estatística, que a incidência de falsos positivos é também independente da **fracção de ejeção** ($p = 1.000$), não se registando diferenças estatisticamente significativas entre estas.

Prosseguiu-se então com o intuito de testar a existência de diferenças entre as **idades** médias dos indivíduos do grupo de controlo e os falsos positivos. A análise conduzida não revelou diferenças estatisticamente significativas ($t_{(92)} = -0.081$; $p = 0.936$) entre a média

de idades dos doentes com CPM normal ($\bar{x} = 73.44; s = 10.23$) e dos doentes com CPM com isquemia (defeitos reversíveis e/ou mistos) mas sem lesões coronárias de significado obstrutivo ($\bar{x} = 73.69; s = 10.61$). Considera-se por isso que a idade não detém influência estatisticamente significativa neste tipo de lesões.

Verificou-se, também pertinente, averiguar se a hipótese de apresentar CPM com isquemia mas sem lesões coronárias de significado obstrutivo é independente do **género**. Os resultados do mesmo, ao nível de significância de 0.05, levam-nos a considerar que não existem diferenças estatisticamente significativas ($p = 0.829$). Neste contexto, não se rejeita a hipótese de que a presença ou não de CPM com isquemia, mas sem lesões coronárias de significado obstrutivo, é idêntica entre indivíduos de género masculino e feminino.

No sentido de testar se a incidência de falsos positivos é independente da presença de **factores de risco**, e tendo em conta a análise da [Tabela 36](#), conclui-se que também não há evidência estatística que, de alguma forma, a presença de factores de risco influencie a incidência de falsos positivos ($p > 0.05$), pelo que se assume que as variáveis são independentes. Importa pois referir que foi analisada isoladamente a independência entre cada factor de risco (HTA, DM, hipercolesterolemia e tabagismo) e a incidência de falsos positivos, não se verificando diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos casos ([Tabela 37](#)). Existe contudo uma forte tendência para maior taxa de dislipidemia no grupo de estudo, facto que se admite poderá relacionar-se com maior atingimento da microcirculação.

Analisando se incidência de falsos positivos é independente dos **resultados do ECG**, constata-se que não há evidência estatística que o demonstre ($p > 0.05$). Contudo, verificou-se ainda, isoladamente, se a ocorrência de cada uma das alterações registadas em ECG (FA, BCRE ou Ritmo de pacemaker, HVE, Alterações ST/T tipo isquémico, e fibrose) é independente da incidência de falsos positivos. Constatou-se, da análise dos dados estatísticos presentes na [Tabela 39](#), que apenas poderemos rejeitar a hipótese de independência no caso dos indivíduos que apresentam fibrose ($p = 0.018$). Considera-se, por isso, que a identificação de fibrose em ECG está relacionada de modo estatisticamente significativo com o diagnóstico de falsos positivos. Este achado constitui-se como uma marca electrocardiográfica de necrose miocárdica, da mesma forma que as alterações de contractilidade regional o são na ecocardiografia, pelo que a presença de antecedentes de enfarte do miocárdio aumenta a prevalência de falsos positivos neste estudo de perfusão.

Considerando a hipótese de independência entre a incidência de falsos positivos e os **resultados do Ecocardiograma**, podemos afirmar, ao nível de significância de 0.05, que não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis. Deste modo, não há evidência de relação entre a presença ou não de alterações em ecocardiograma e o registo de isquemia em CPM, mas sem lesão coronária de significado obstrutivo, de acordo com os resultados da TAC e/ou Cateterismo. Mais podemos afirmar, que também não há evidência estatística da referida associação quando analisada, isoladamente, cada tipo de lesão registada em ecocardiograma.

Finalmente, com o intuito de testar a hipótese de que a incidência de CPM com isquemia mas sem lesões coronárias de significado obstrutivo é independente da ocorrência

de **eventos cardíacos posteriores**, pela análise da [Tabela 41](#), verifica-se que, apesar da frequência relativa de indivíduos com eventos cardíacos posteriores ser ligeiramente superior no grupo de falsos positivos (7.69%), comparativamente aos do grupo de controlo (4.94%), a análise estatística inferencial demonstra que essas diferenças não são estatisticamente significativas ($p = 0.533$). No entanto, poderá admitir-se que a presença de falsos positivos não se associa a um prognóstico tão benigno quanto o dos testes normais. Ressalva-se a presença de um factor confundente, neste caso, que são os antecedentes de enfarte em alguns destes doentes com defeitos de perfusão mistos.

Conclusão

Tendo em conta os objectivos delineados e os resultados apresentados, pode concluir-se, de uma forma puramente descritiva, que existem algumas características que são mais prevalentes nos casos falsos positivos de uma CPM. Como tal, estes casos verificam-se mais predominantemente numa faixa etária média de 73.69 anos, do género feminino, com a localização das lesões na CPM a ser mais frequente no apex e mais raras no septo interventricular. O stress descritivamente mais associado a estes casos foi o stress farmacológico, com uma fracção de ejeção igual ou superior a 50%, com dois factores de risco associados, sendo os mais prevalentes a HTA e a hipercolesterolemia, sendo no entanto, este último, o factor de risco mais diferenciador em relação aos restantes casos. A maioria dos casos, em termos descritivos, não apresenta alterações no ECG, mas a existirem, a que mais se verifica é a fibrose. Relativamente ao ecocardiograma, existe uma maior prevalência de casos nos quais se verificam alterações neste exame complementar de diagnóstico, sendo a hipertrofia das paredes e a alteração da contractilidade segmentar do VE as alterações mais importantes, sendo, no entanto, este último, o factor mais diferenciador/característico. A prevalência descritiva de eventos cardíacos, num período de tempo após um ano da realização da CPM, é reduzida nos casos falsos positivos, mas ainda assim, superior à verificada nos restantes casos, o que em termos comparativos pressupõe uma deterioração em termos de prognóstico para estes pacientes.

A análise estatística inferencial dos resultados obtidos permitiu apenas uma correlação entre a existência de fibrose no ECG e a ocorrência de falsos positivos. No entanto, torna-se importante referir que tais resultados foram influenciados pelo baixo número de casos falsos positivos identificados ($n=13$) em relação ao grupo de controlo ($n=81$), dificultando a possibilidade da formulação de correlações estatisticamente sustentadas e a retirada de conclusões cabais. Como tal, a existência de um nível de significância superior a 0,05 pode advir de uma verdadeira falta de relação entre as variáveis, como ter sido nefastamente influenciado pela reduzida população-alvo identificada em relação ao grupo de controlo. A análise de uma população geral de maiores dimensões, que permitisse a identificação de um

número de falsos positivos igual ou superior a 30, possibilitaria, muito provavelmente, uma maior relação entre as diferentes amostragens e, conseqüentemente, uma base estatística que permitisse a obtenção de conclusões, estabelecendo/descartando as relações entre as várias variáveis em estudo. Tornar-se-ia, portanto, pertinente, numa perspectiva futura, a possibilidade de se poder ampliar este estudo, tendo já por base toda a teoria, hipóteses, variáveis, e conclusões analíticas que se podem retirar do presente trabalho, de forma a validar estatisticamente os indícios anteriormente apontados.

Apesar de este trabalho não permitir prever com total exactidão a presença de um falso-positivo (devido aos condicionalismos anteriormente apresentados) e, desta forma evitar os avultados gastos e riscos inerentes a um procedimento de Hemodinâmica, reveste-se de grande utilidade para o entendimento do “porquê” da existência deste fenómeno, apresentado pistas e indícios importantes tanto para os clínicos e para a restante equipa responsável, como para os doentes e seus familiares, tantas vezes mantidos na obscuridade quanto à natureza e causa das patologias que os afligem. Tais indícios podem e devem ser tidos em conta aquando o procedimento angiográfico, contribuindo para uma melhor compreensão deste fenómeno, tantas vezes negligenciado ou meramente atribuído a erros de processamento/leitura.

Desta forma, a presença de um defeito reversível num estudo de perfusão miocárdica por SPECT não associado a estenose significativa de uma artéria coronária epicárdica pode estar relacionada com um artefacto técnico introduzido artificialmente, mas frequentemente associa-se a um transtorno fisiopatológico coronário verdadeiro que em regra não é reconhecido, mas que poderá contribuir para um prognóstico clínico agravado.

Bibliografia

- Adams, D., Carabello, B., & Castillo, J. (s.d.). Mitral Valve Regurgitation - Chapter 77.
- Auricchio, A., Fantoni, C., & Regoli, F. (2004). Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle branch block. *Circulation*, *9*, 109-1133.
- Bauml, M., & Underwood, D. (June de 2010). Left ventricular hypertrophy: An overlooked cardiovascular risk factor. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *77*, 381-387.
- Braunwald, E., Bonow, R. O., Mann, D. L., Zipes, D. P., & Libby, P. (2012). *Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine* (9 ed., Vol. 1). (E. Braunwald, R. Bonow, D. Mann, D. Zipes, & P. Libby, Edits.) Philadelphia, USA: ELSEVIER Saunders.
- Burrell, S., & MacDonald, A. (5 de September de 2006). Artifacts and Pitfalls in Myocardial Perfusion Imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, *34*, 193-211.
- Caramori, P., & Zago, A. (2000). Disfunção Endotelial e Doença Arterial Coronariana. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, *75*, 1-10.
- Chiu, J.-J., & Chien, S. (January de 2011). Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives. *American Physiological Society*, *91*, 327–387.
- Erbel, R., Ge, J., & Bockisch, A. (1996). Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *European Heart Journal*, *17*, 880-889.
- Eriksson, P., Wilhelmsen, L., & Rosengren, A. (2005). Bundle branch block in middle-aged men: risk of complications and death over 28 years. The primary prevention study in Goteberg, Sweden. *European Heart Journal*, *26*, 2300–2306.
- FMUP. (2005). *Sistema Cardiovascular*. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
- Goswami, V., Wilklow, F., Celebi, M., Suleman, A., & Sander, G. (4 de November de 2013). *Dilated Cardiomyopathy*. Obtido de Medscape: <http://emedicine.medscape.com/article/152696-overview>
- Hamirani, Y., Dietl, C., Voyles, W., Peralta, M., Begay, D., & Raizada, V. (28 de August de 2012). Acute Aortic Regurgitation. *Circulation*, *126*, 1121-1126.
- Hasdai, D., Gibbons, R., Holmes Jr., D., Higano, S., & Lerman, A. (1997). Coronary Endothelial Dysfunction in Humans Is Associated With Myocardial Perfusion Defects. *Circulation*, *96*, 3390-3395.

- Haywood, L., Sharma, O., Siegel, M., Siegel, R., Gottlieb, S., Caldwell, J., et al. (1982). Detection of Myocardial Sarcoidosis by Thallium 201 Imaging. *Journal of National Medical Association*, 74, 959-964.
- Hemel, N. (2005). Left is worse than right: the outcome of bundle branch block in middle-aged men. *European Heart Journal*, 26, 2222–2223.
- Horowitz, E. (2004). Miocardiopatia dilatada: manejo clínico. *Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*.
- Husain, S. (March de 2007). Myocardial Perfusion Imaging Protocols: Is There an Ideal Protocol? *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 35, 3-9.
- Jung, L. (s.d.). *Conduta em pacientes com cardiomiopatia dilatada*. Porto Alegre.
- Kasper, D., Braunwald, E., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., & Jameson, J. (2005). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16 ed.). (D. L. Kasper, E. Braunwald, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, & J. L. Jameson, Edits.) New York, USA: McGraw-Hill - Medical Publishing Division.
- Kawamura, Y., Morishita, T., Yamazaki, J., Okuzumi, I., Wakakura, M., Muto, T., et al. (1990). Evaluation of viral myocarditis in children by radionuclide method. *Annals of Nuclear Medicine*, 4, 59-65.
- Koepfli, P., Wyss, C., Gaemperli, O., Siegrist, P., Klainguti, M., Schepis, T., et al. (2009). Left bundle branch block causes relative but not absolute septal underperfusion during exercise. *European Heart Journal*, 30, 2993–2999.
- Lima, A., Abrunhosa, A., Dourado, A., Oliveira, A., Guerreiro, C., Costa, D., et al. (2008). *Física em Medicina Nuclear - Temas e aplicações*. Coimbra, Portugal: Imprensa da Universidade de Coimbra.
- Lorell, B., & Carabello, B. (17 de April de 2000). Left Ventricular Hypertrophy : Pathogenesis, Detection, and Prognosis. *Circulation*, 102, 470-479.
- Mann, A. (15 de July de 2013). Gated SPECT Myocardial Perfusion Imaging - A Review. *CEwebservice.com*, 1-9.
- Matsunari, I., Taki, J., Nakajima, K., Tonami, N., & Hisada, K. (27 de January de 2003). Myocardial viability assessment using nuclear imaging. *Annals of Nuclear Medicine*, 17, 169–179.
- Medeiros, P. T. (2004). *Cardiomiopatia hipertrófica: importância dos eventos arrítmicos em pacientes com risco de morte súbita*. Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo. S. Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo.
- Nakagawa, M., Sato, A., Okagawa, H., Kondo, M., Okuno, M., & Takamatsu, T. (August de 1999). Detection and Evaluation of Asymptomatic Myocarditis in Schoolchildren. *Chest*, 116, 340–345.

- Nakazawa, A., Ikeda, K., & Ito, Y. (2004). Usefulness of dual 67Ga and 99mTc-sestamibi single-photon-emission CT scanning in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Chest*, *26*, 1372-6.
- Nowak, B., Sinha, A., Schaefer, W., Koch, K., Kaiser, H., Hanrath, P., et al. (2003). Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *American College of Cardiology*, *41*, 1523–1528.
- Pagnanelli, R., & Basso, D. (March de 2010). Myocardial Perfusion Imaging with 201Tl. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, *38*, 1-3.
- Paul, A., & Nabi, H. (December de 2004). Gated Myocardial Perfusion SPECT: Basic Principles, Technical Aspects, and Clinical Applications. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, *32*, 179–187.
- Prinzen, F., Augustijn, C., Arts, T., Allessie, M., & Reneman, R. (1990). Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *American Journal of Physiology*, *8*, 259-300.
- Quyyumi, A., Cannon, R., Panza, J., Diodati, J., & Epstein, S. (1992). Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation*, *86*, 1864-1871.
- Schachne, J., Stowers, S., Swett, J. R., D., & Alexander, J. (1983). Thallium perfusion imaging in myocarditis. *Connecticut Medicine*, *47*, 759-761.
- Sekhri, V., Sanal, S., DeLorenzo, L., Aronow, W., & Maguire, G. (4 de August de 2011). Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Archives of Medical Science*, *7*, 546-554.
- Seward, J., & Casacang-Verzosa, G. (27 de April de 2010). Infiltrative Cardiovascular Diseases - Cardiomyopathies That Look Alike. (A. C. Foundation, Ed.) *Journal of the American College of Cardiology*, *55*, 1769–79.
- Shamim, W., Yousufuddin, M., Cicoria, M., Gibson, D., Coats, A., & Henein, M. (2002). Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure. *Heart*, *88*, 47-51.
- Sidhu, M., Chan, A., Chockalingam, A., & Dresser, T. (March/April de 2011). Myocardial perfusion imaging analysis in patients with regurgitant valvular heart disease. *Journal of Nuclear Cardiology*, *18*, 309–13.
- Takahashi, N., Reinhardt, C., Marcel, R., & Leppo, J. (1996). Myocardial uptake of 99mTc-tetrofosmin, sestamibi, and 201Tl in a model of acute coronary reperfusion. *Circulation*, *94*, 2605–2613.
- Tamaki, N., Yonekura, Y., Kadota, K., Kambara, H., & Torizuka, K. (1985). Thallium-201 myocardial perfusion imaging in myocarditis. *Clinical Nuclear Medicine*, *10*, 562-566.

- Tavares, N., Madeira, R., Henriques, A., Almeida, A., & Nuno, L. (Janeiro de 2013). O efeito de um programa de exercício físico na qualidade de vida em doentes cardíacos. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 31, 3-10.
- Texas Heart Institute. (October de 2013). *Heart Information Center*. Obtido de Bundle Branch Block: <http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics/Cond/bbbblock.cfm>
- Thrall, J., & Ziessman, H. (2003). *Medicina Nuclear* (2ª ed.). (J. H. Thrall, Ed.) Guanabara Koogan S.A.
- Udelson, J., Coleman, P., Metherall, J., Pandian, N., Gomez, A., & Griffith, J. (1994). Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction - Comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc-sestamibi. *Circulation*, 89, 2552–2561.
- Verna, E., Ceriani, L., Giovanella, L., Binaghi, G., & Garancini, S. (December de 2000). “False-Positive” Myocardial Perfusion Scintigraphy Findings in Patients with Angiographically Normal Coronary Arteries: Insights from Intravascular Sonography Studies. *Journal of Nuclear Medicine*, 41, 1935–1940.
- Verna, E., Ceriani, L., Giovanella, L., Binaghi, G., & Garancini, S. (December 2000). “False-Positive” Myocardial Perfusion Scintigraphy Findings in Patients with Angiographically Normal Coronary Arteries: Insights from Intravascular Sonography Studies (Vol. 41). Varese, Departments of Cardiology and Nuclear Medicine, Ospedale di Circolo and Fondazione Macchi-University Hospital, Italy: The Journal of Nuclear Medicine.
- Vijayaraghavan, G. (2005). Cardiomyopathy: A Review. *Medicine Update*, 30, 143-147.
- Wajnberg, E. (Março/Abril de 2012). Síndrome de takotsubo após hemorragia subaracnoidea. *Radiologia Brasileira*, 45, 132–134.
- Wiedermann, J., Schwartz, A., & Apfelbaum, M. (1995). Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with syndrome X: an intravascular ultrasound study. *American College of Cardiology*, 25, 1310-1317.
- Williams, S. (3 de April de 2002). *Radiology, Education and Service*. Obtido de AuntMinnie.com: <http://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=53881>
- Xiao, H., Lee, C., & Gibson, D. (December de 1991). Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *British Heart Journal*, 7, 66-443.
- Xiushui , (. (7 de October de 2013). *Aortic Stenosis*. Obtido de Medscape: <http://emedicine.medscape.com/article/150638-overview>
- Zannad, F., Huvelle, E., Dickstein, K., Veldhuisen, D., Stellbrink, C., Køber, L., et al. (2007). Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. (E. S. Cardiology, Ed.) *European Journal of Heart Failure*, 9, 7-14.
- Zhou, Q., Henein, M., Coats, A., & Gibson, D. (2000). Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times. *Heart*, 6, 84-272.

Anexo - Tabela de Recolha de Dados

Iniciais		
Género		
Idade		
Medicação anti anginosa		
Eventos cardíacos até 1 ano após a CPM		Morte, enfarte, AVC, intervenção vascular (coronária, carotídea, periférica) à 1 ano
Factores de risco		HTA, DM, hipercolesterolemia, tabagismo
Exames complementares de diagnóstico	EKG	RS ou fibrilhação auricular, BCRE, HVE, alterações ST/T tipo isquémico
	Eco	Diâmetro diastólico do VE, hipertrofia das paredes, fracção de encurtamento do VE, alterações de contractilidade segmentar do VE. Válvulopatia aórtica ou mitral pelo menos moderada.
	Cintigrafia	Defeito reversível ou fixo, localização (ápex, anterior, lateral, inferior, septo inter-ventricular), tipo de stress (esforço, adenosina, dobutamina), fracção de ejeção.
	Coronariografia	TAC/Cateterismo