

PAOLA EMANUELA POGGIO SMANIO

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA EM MULHERES DIABÉTICAS
ASSINTOMÁTICAS. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O
TESTE ERGOMÉTRICO, O TESTE CARDIOPULMONAR E A
CINTILOGRAFIA DO MIOCÁRDIO COM DIPIRIDAMOL NA
IDENTIFICAÇÃO DE ISQUEMIA E DE LESÃO OBSTRUTIVA
SIGNIFICATIVA PELA CINECORONARIOGRAFIA**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.

**SÃO PAULO
2005**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Sumário

Dedicatórias	iv
Agradecimentos	vi
Listas	xiv
Resumo	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Diabetes e doença cardiovascular	2
1.2 Diabetes <i>mellitus</i>	4
1.3 Diabetes e insuficiência vascular periférica	5
1.4 Doença arterial coronariana, segundo o sexo	5
1.5 Diabéticos sem sintomas cardiovasculares	7
1.6 Dosagem de hemoglobina glicada	7
1.7 Métodos diagnósticos na identificação de isquemia sugestiva de obstrução coronariana em mulheres diabéticas sem sintomas cardiovasculares	8
1.7.1 Eletrocardiograma clássico de doze derivações em repouso	8
1.7.2 Teste ergométrico	9
1.7.3 Teste cardiopulmonar	10
1.7.4 Cintilografia de perfusão do miocárdio sob estímulo farmacológico	14
1.7.5 Cinecoronariografia	18
1.8 Objetivos	18
1.8.1 Primário	18
1.8.2 Secundários	19
2 PACIENTES E MÉTODOS	20
2.1 Pacientes	21
2.1.1 Critérios de exclusão	21
2.1.1.1 Gerais	21
2.1.1.2 Relacionados aos testes ergométrico e cardiopulmonar	22

2.1.1.3 Relacionados à cintilografia sob estímulo farmacológico com dipiridamol	22
2.1.2 População final	23
2.2. Delineamento do estudo	23
2.3. Fluxograma do estudo	25
2.4 Métodos	26
2.4.1. Cinecoronariografia	26
2.4.2. Variáveis clínicas	28
2.4.3. Teste ergométrico	29
2.4.4. Teste cardiopulmonar	38
2.4.5. Cintilografia de perfusão do miocárdio com MIBI ^{-99m} Tc sob estímulo farmacológico com dipiridamol	43
2.4.6. Dosagem de hemoglobina glicada	61
2.5 Análise estatística	62
3 RESULTADOS	63
3.1. Cinecoronariografia	64
3.2. Variáveis clínicas	64
3.3. Métodos diagnósticos não-invasivos	65
3.3.1 Variáveis do teste ergométrico	66
3.3.2 Variáveis do teste cardiopulmonar	67
3.3.3 Variáveis da cintilografia	68
4 DISCUSSÃO	70
4.1 Aspectos clínicos relevantes	71
4.2 Métodos de investigação de DAC em mulheres diabéticas sem sintomas cardiovasculares	73
4.2.1 Eletrocardiograma clássico de doze derivações em repouso	73
4.2.2. Teste ergométrico	74
4.2.3 Teste cardiopulmonar	80
4.2.4 Cintilografia de perfusão do miocárdio sob a infusão de dipiridamol	83
5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	94
5.1 Escolha do valor de significância para lesão obstrutiva de 70%	95

5.2 Inclusão do teste cardiopulmonar	97
5.3 Análise da cintilografia realizada por metodologia qualitativa	97
6 CONCLUSÕES	99
6.1. Primária	100
6.2. Secundárias	100
7 ANEXOS	102
8 REFERÊNCIAS	117
Abstract	

1 INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes e doença cardiovascular

Paradoxalmente à redução da mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) observada na população em geral, os pacientes diabéticos vêm apresentando significativa elevação da mortalidade, principalmente nas últimas décadas ^(7;102,147).

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes tipos 1 e 2, acometendo cerca de metade de todos os diabéticos ^(4,7,97). Sua prevalência total tem sido estimada aproximadamente em 55% nos pacientes diabéticos, comparada a 2-4% da população geral ^(2,96).

A isquemia do miocárdio é freqüentemente silenciosa, levando ao diagnóstico tardio e piorando o prognóstico ⁽¹⁴⁷⁾.

Os diabéticos tipo 2 apresentam, com freqüência, outros fatores de risco associados como a hipertensão arterial sistêmica e a dislipidemia, os quais aumentam ainda mais o risco do desenvolvimento de doença arterial coronariana ⁽⁴⁴⁾. Esta doença é a causa mais importante de óbito nas mulheres americanas, sendo responsável por mais de 250.000 mortes/ano, o que representa 1/3 da mortalidade anual ⁽⁸⁾. No Brasil (estado de São Paulo), os dados epidemiológicos existentes são escassos ⁽¹⁴²⁾, porém sabe-se que ela também é a principal responsável pela mortalidade no sexo feminino (Tabela 1).

Como a presença de eventos cardiovasculares pode ser modificada por uma triagem apropriada, pela intervenção e pela terapêutica otimizada, o diagnóstico precoce pode ser de grande benefício, em particular no grupo de pacientes diabéticas do sexo feminino ^(3,153).

Tabela 1 - Mortalidade geral segundo causas e sexo no estado de São Paulo no ano de 2001. Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. SEADE 2001.

Mortalidade geral segundo causas (Capítulo da CID) e sexo. Estado de São Paulo, 2001.

Causas (Capítulo do CID)	Masculino	Feminino	Ignorado	Total
I. Doenças infecciosas e parasitárias	6.768	3.949	0	10.717
II. Neoplasias (tumores)	19.769	16.335	0	36.104
III. Doenças hematológicas e transtornos imunitários	491	463	0	954
IV. Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas	4.818	6.066	0	10.884
V. Transtornos mentais e comportamentais	1.360	446	0	1.806
VI. Doenças do sistema nervoso	1.828	1.654	0	3.482
VII. Doenças do olho e anexos	5	1	0	6
VIII. Doenças do ouvido e da apófise mastóide	14	17	0	31
IX. Doenças do aparelho circulatório	37.473	33.356	0	70.829
X. Doenças do aparelho respiratório	13.603	10.789	0	24.392
XI. Doenças do aparelho digestivo	8.587	4.381	0	12.968
XII. Doenças da pele e do tecido subcutâneo	190	259	0	449
XIII. Doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo	239	426	0	665
XIV. Doenças do aparelho geniturinário	2.082	1.900	0	3.982
XV. Gravidez, parto e puerpério	0	237	0	237
XVI. Afecções originadas no período perinatal	3.314	2.596	2	5.912
XVII. Deformidades e anomalias cromossômicas	1.174	1.115	4	2.293
XVIII. Sintomas e sinais clínicos e alterações laboratoriais	8.749	6.049	4	14.802
XX. Causas externas de morbidade e mortalidade	28.911	4.636	13	33.560
Total	139.375	94.675	23	234.073

1.2 Diabetes *mellitus*

O diabetes *mellitus* consiste em um grupo de desordens do metabolismo dos carboidratos, caracterizado por uma deficiência absoluta ou relativa de insulina, em que a glicose é pouco utilizada pelas células, gerando elevação dos níveis sanguíneos.

A prevalência de diabetes vem aumentando rápida e continuamente nas últimas décadas, e toma proporções epidêmicas⁽¹³⁰⁾. Atualmente, estima-se que 150 milhões de indivíduos no mundo são portadores de diabetes e que até o ano 2025 esse número seja duplicado. Esses indivíduos são considerados de alto risco para desordens vasculares que afetam coração, cérebro, rins e vasos periféricos.

A prevalência crescente de obesidade e de sedentarismo nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, considerada de maior relevância entre os fatores de risco para o diabetes, leva a supor que o diabetes continuará sendo um dos maiores problemas clínicos e de saúde pública.

Aproximadamente 20% da população adulta americana de meia-idade e 35% da população idosa têm algum grau de alteração na tolerância à glicose, considerada de alto risco para eventos cardiovasculares e com alta mortalidade⁽¹³⁰⁾.

A isquemia do miocárdio representa a maior complicação do diabetes, sendo que 25% dos portadores do diabetes tipo 2 já apresentam DAC no momento do diagnóstico⁽⁶⁾.

A fisiopatologia da aterosclerose coronariana, sua evolução e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares nos diabéticos precisam ser melhor investigados e definidos, porém qual a melhor estratégia de investigação, estratificação de risco e prevenção também ainda não é consenso⁽¹¹⁷⁾.

O diabetes, tanto o tipo 1 quanto o tipo 2, é considerado um fator de risco muito significativo para o desenvolvimento de DAC. Comparados aos não diabéticos, os diabéticos têm lesões mais extensas, menor fração de

ejeção do ventrículo esquerdo (VE), mais eventos cardíacos e maior frequência de isquemia silenciosa, com mais infartos do miocárdio sem sintomas. Pacientes diabéticos apresentam, ainda, alterações da microcirculação e disfunção endotelial o que pode contribuir para ocorrerem alterações da perfusão⁽⁷⁾.

1.3 Diabetes e insuficiência vascular periférica

A presença de doença vascular periférica (DVP) é associada a um prognóstico cardiovascular pior no grupo dos diabéticos, sendo considerada fator de risco independente para mortalidade nos pacientes com DAC de gravidade similar^(2,77).

No grupo de pacientes com comprometimento vascular periférico a limitação para a atividade física pode mascarar o surgimento da dor precordial. Pollock et al. (2000) avaliaram 30 diabéticos com DVP sem história de coronariopatia conhecida e evidenciaram isquemia ou infarto do miocárdio em 57% dos pacientes⁽¹³³⁾.

Devido à limitação funcional, muitas vezes presente, com frequência os pacientes diabéticos com DVP não atingem um nível adequado de exercício, tornando os métodos diagnósticos, que disto dependem, de pouca utilidade na identificação de DAC. Nestes casos, torna-se necessária a associação de métodos de imagens para o diagnóstico^(69,75).

1.4 Doença arterial coronariana segundo o sexo

A detecção de DAC em mulheres é crítica, pois 40% de todos os eventos coronarianos no sexo feminino levam ao óbito. Além disso, 67% das mortes súbitas de origem coronariana ocorrem em mulheres que não apresentavam qualquer manifestação prévia^(81,85). Por outro lado, apenas 50%

daquelas com sintomas sugestivos de angina apresentavam lesão obstrutiva significativa na cinecoronariografia⁽⁹⁾.

Desde a década de 1990, estudos têm demonstrado que existe diferença na abordagem da investigação de DAC de acordo com o sexo do paciente⁽¹¹⁹⁾. No início, tendia-se a justificá-la pela negligência na investigação clínica em geral. Posteriormente, estudos tentaram atribuí-la à suposta menor incidência de doença coronariana na mulher (conceito prevalente por muitas décadas) e pelo fato de os sintomas serem, com freqüência, atípicos no sexo feminino^(38,155).

Em uma avaliação realizada em Framingham, apenas 17% das mulheres com dor precordial tiveram eventos cardíacos em 14 anos de acompanhamento, quando comparadas a 44% dos homens⁽¹⁰⁰⁾. Mas, a despeito de tal informação, e mesmo com os avanços tecnológicos, a doença cardiovascular é a maior causa de óbito dentre as mulheres americanas⁽⁸⁵⁾.

Comprova-se, portanto, que as mulheres também são suscetíveis ao desenvolvimento de DAC, porém 10 a 15 anos mais tardiamente do que a população masculina^(85,95).

A maioria dos estudos tem mostrado que apesar de homens e mulheres apresentarem os mesmos fatores de risco para DAC, os fatores tabagismo, obesidade e, principalmente, diabetes, são considerados de maior influência no sexo feminino do que no masculino^(8,85).

Já é conhecido que a mulher diabética tem risco de morte cardiovascular 7,5 vezes maior em relação à mulher não diabética^(2,81). O risco para o aparecimento da DAC, bem como de suas complicações, é de 25% para as mulheres de 40 anos, passando a 50% após os 70 anos⁽⁸¹⁾. E, uma vez evidenciada, o prognóstico é pior ao se comparar com o do sexo masculino⁽⁴⁴⁾. Depois de ocorrido o infarto do miocárdio, comprova-se uma mortalidade maior, no primeiro ano, no sexo feminino em relação ao masculino, 38% e 25%, respectivamente⁽⁸⁶⁾.

Na atualidade, com as modificações dos hábitos de vida, como jornada de trabalho em tempo integral e conseqüente aumento do nível de estresse, tabagismo e dieta rica em colesterol, a investigação de DAC torna-se

cada vez mais necessária, já que, como se sabe, o prognóstico é pior na mulher.

Devido à relevância do assunto, a Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear (ASNC), fundada em 1993 e responsável pelas padronizações e elaboração de consensos na área de cardiologia nuclear, publicou recentemente o consenso “Estratégia para investigação de doença arterial coronariana em mulheres”⁽¹¹⁹⁾.

1.5 Diabéticos sem sintomas cardiovasculares

A decisão sobre que paciente diabético deve ser investigado, quanto à presença de DAC é complexa. Estratificar risco em todo paciente diabético sem sintomas cardiovasculares não é viável do ponto de vista de custo-efetividade.

Como dito anteriormente, pacientes diabéticos, mesmo sem sintomas cardiovasculares, têm alta prevalência de lesões coronarianas significativas. Entretanto a maioria dos estudos é relacionada à população masculina⁽¹³⁵⁾.

Estudo realizado por análise de regressão multivariada de Cox em 39.572 pacientes de meia-idade e de ambos os sexos constatou que o diabetes foi o fator de risco mais associado à mortalidade de origem cardiovascular, e que esta associação era maior em mulheres do que em homens⁽¹²⁴⁾.

1.6 Dosagem de hemoglobina glicada

Esta dosagem sangüínea reflete a ligação da hemoglobina com a molécula de glicose e indica as variações da glicemia ocorridas nos últimos três meses antes da coleta de sangue⁽⁴⁾.

A hemácia é livremente permeável à molécula de glicose, expondo a hemoglobina a concentrações glicêmicas semelhantes às do plasma⁽¹⁾.

Portanto portadores de níveis glicêmicos elevados apresentarão maior proporção da sua hemoglobina glicada. Como a molécula da hemoglobina está essencialmente confinada à hemácia, cujo tempo de vida médio é de cerca de 120 dias na circulação, a quantificação da hemoglobina glicada representa, em média, os valores da glicemia nas seis - oito semanas anteriores à dosagem^(3,64).

1.7 Métodos diagnósticos na identificação de isquemia sugestiva de obstrução coronariana em mulheres diabéticas sem sintomas cardiovasculares

1.7.1 Eletrocardiograma clássico de doze derivações em repouso

Este exame adiciona pouca informação já que exclui, apenas, evento agudo na vigência de dor precordial ou infarto do miocárdio prévio⁽⁶⁹⁾.

No sexo feminino, está bem documentada a associação entre a presença de alterações inespecíficas do eletrocardiograma em repouso e a baixa prevalência de lesão coronariana significativa^(69,72).

O eletrocardiograma (ECG) de repouso é considerado um método de pequena relevância na investigação de coronariopatia na população diabética^(28,54).

1.7.2 Teste ergométrico

Desde que foi introduzido no Brasil, em 1972, o teste de esforço experimentou extraordinário crescimento em sua aplicação⁽¹⁰⁾.

Como importante método de diagnóstico, passou a ser utilizado para evidenciar anormalidades cardiovasculares desencadeadas com o esforço físico, ausentes em repouso. Desde então, é um dos exames não-invasivos mais solicitados para avaliar pacientes com suspeita ou com doença cardiovascular conhecida. Por seu baixo custo, sua fácil execução e alta reprodutibilidade, e concebendo a realidade social de nosso país, é considerado o método de escolha para a investigação inicial de doença coronariana.

O conceito básico da eletrocardiografia de esforço foi a descoberta de que o exercício físico, por vezes, produzia depressão do segmento ST nos portadores de isquemia do miocárdio.

O primeiro trabalho abordando este tema foi publicado por Máster, Oppenheimer (1929), utilizando uma escada de dois degraus. A este trabalho é creditada a descrição do primeiro protocolo para o teste de esforço⁽¹¹¹⁾.

É considerado como método de aplicação diagnóstica limitada em pacientes do sexo feminino, pela menor acuidade na detecção de doença arterial coronariana^(12,95,113).

Em geral, a maioria das pacientes é portadora de doença vascular periférica, possuindo capacidade funcional limitada frente ao exercício⁽¹⁰⁵⁾.

Como resultado, um grande número das pacientes encaminhadas para investigação de DAC não consegue realizar quantidade adequada de exercício, e acaba tendo elevação da frequência cardíaca inferior à necessária, tornando o teste ergométrico ineficaz^(60,73).

Outro inconveniente descrito para o teste ergométrico no sexo feminino é o grande número de resultados considerados “falsos-positivos”. Isto

ocorre pela grande freqüência das alterações da repolarização ventricular já no eletrocardiograma de repouso⁽⁷³⁾.

As diretrizes do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana de Cardiologia (ACC/AHA) recomendam que o teste ergométrico seja o de primeira escolha para pacientes com eletrocardiograma normal em repouso e para aquelas possivelmente aptas a realizar nível adequado de esforço^(56,123).

1.7.3 Teste cardiopulmonar

O teste cardiopulmonar (TCP) é um procedimento diagnóstico não-invasivo que utiliza, simultaneamente, o método do teste ergométrico e a análise dos gases respiratórios, fornecendo informações eletrocardiográficas, hemodinâmicas e clínicas além de índices de aptidão física que permitem avaliar a capacidade funcional^(122,173,177).

O termo cardiorrespiratório foi introduzido por Knipping (1929), o primeiro a unir elementos de avaliação cardiovascular e ventilatória em condições de esforço⁽⁹²⁾.

O método de avaliação com gases expiratórios, característica básica da ergoespirometria apresenta-se como mais uma ferramenta na propedêutica não-invasiva para determinar a real capacidade funcional de pacientes com comprometimento cardiovascular e/ou pulmonar.

Pelo teste cardiopulmonar podem ser obtidos importantes parâmetros funcionais e de trocas gasosas em repouso e ao esforço, assim como os índices de limitação funcional, o consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), o limiar anaeróbico ventilatório (LAV), além de outras variáveis como por exemplo o pulso de oxigênio (pulso O_2) que representa o volume sistólico de ejeção ventricular^(118,125,159).

O VO_2 máx pode ser caracterizado como um índice que exprime a capacidade máxima de transporte e de utilização do oxigênio, sendo alcançado

quando se atinge níveis máximos de débito cardíaco e de extração periférica de oxigênio.

Como fatores determinantes desse índice postula-se, primeiramente, que haveria uma limitação central, isto é, dependente do débito cardíaco máximo e do conteúdo de oxigênio no sangue arterial, e uma limitação periférica, expressa pela diferença arteriovenosa de oxigênio e pelo metabolismo tecidual. Portanto os fatores limitantes exprimem a capacidade do sistema cardiocirculatório em fornecer oxigênio para a célula em atividade e a capacidade tecidual de extrair esse oxigênio⁽¹⁵⁹⁾.

O consumo máximo de oxigênio pode ser expresso pela equação de Fick como segue:

$$\text{VO}_2 \text{ máx} = \text{Q máx} \times (\text{a-v}) \text{ O}_2 \text{ máx}$$

Em suma, o VO_2 máx pode ser caracterizado como um índice de capacidade funcional de transporte e utilização de oxigênio, sendo o volume de ejeção sistólico máximo o principal fator limitante da capacitação máxima de oxigênio na maioria dos indivíduos^(30,68,171).

O consumo máximo de oxigênio é, habitualmente, expresso em ml/kg/min para facilitar a comparação entre indivíduos, porém também pode ser expresso em litros por minuto (L/min). Sua medida é relativa para cada indivíduo, devendo ser baseada no que é normal para o paciente em questão.

O sexo é um dos fatores que afetam a resposta do VO_2 máx ao esforço⁽¹⁶⁷⁾. Sabidamente, mulheres apresentam valores de VO_2 máx inferiores aos dos homens, independentemente da idade (15-30% inferiores). Tal diferença deve-se à menor concentração de hemoglobina, à menor massa muscular e ao menor volume sistólico inerentes ao sexo feminino⁽¹²⁵⁾.

O consumo de oxigênio também sofre influências da idade e do condicionamento físico, observando-se reduções de 8% a 10% por década em indivíduos sedentários⁽⁴⁶⁾. Ainda é pouco conhecido o comportamento do consumo máximo de oxigênio em mulheres diabéticas.

Outro índice obtido pelo teste cardiopulmonar e que reflete satisfatoriamente a aptidão física é o limiar anaeróbico ventilatório (LAV) ⁽¹⁷⁴⁾. Esta variável, que é definida como o valor limite de captação de oxigênio durante o exercício sem que ocorra acidose láctica (metabolismo anaeróbico), foi pela primeira vez determinada por Wasserman em 1964⁽¹⁷²⁾.

O exercício físico acompanha-se de aumentos proporcionais de consumo de oxigênio e de eliminação de gás carbônico até uma determinada intensidade, a partir da qual a ventilação e a produção de gás carbônico aumentam desproporcionalmente, elevando o quociente de trocas respiratórias expresso pela razão entre o gás carbônico produzido e o consumo de oxigênio. Essas alterações decorrem da produção exagerada de ácido láctico, indicativa do início do metabolismo anaeróbico celular em função do esgotamento da capacidade oxidativa⁽¹³⁾.

Em resumo, o limiar anaeróbico pode ser definido como a intensidade de esforço, ou do valor de consumo de oxigênio, no qual a produção de ácido láctico supera sua própria remoção, provocando hiperventilação. Indivíduos não treinados apresentam, em geral, limiar anaeróbico em torno de 50 a 70% do consumo máximo de oxigênio⁽¹⁷²⁾.

A utilização do LAV, como índice de avaliação da capacidade funcional, tem a vantagem de os valores serem atingidos independentemente da motivação do paciente para o exercício, sendo, portanto, mais objetivo e reproduzível que o VO_2 máx^(13,172,180). O VO_2 do limiar anaeróbico independe, ainda, do protocolo de esforço utilizado ou da duração de cada incremento de nível de esforço⁽¹⁷²⁾.

O teste cardiopulmonar informa, também, o comportamento do pulso de oxigênio ao exercício que é considerado um índice indireto de transporte de oxigênio cardiopulmonar⁽¹²⁵⁾. É calculado pela relação entre o consumo de oxigênio (ml/min) e a frequência cardíaca (batimentos/minuto). Efetivamente, o pulso de oxigênio é igual ao produto do volume sistólico e da diferença arteriovenosa de oxigênio. Portanto os ajustes circulatórios que ocorrem durante o esforço devem promover elevação do pulso de oxigênio.

Indivíduos bem condicionados costumam apresentar maior elevação do pulso O_2 ao exercício. Por outro lado, esta elevação costuma estar diminuída, em situações onde há comprometimento do volume sistólico, como por exemplo, na disfunção ventricular secundária à isquemia ou em condições de redução no conteúdo arterial de O_2 , como anemia e hipoxemia^(125,172).

Espera-se que, durante a isquemia do miocárdio, o incremento do pulso de O_2 não esteja presente, ou que se mantenha constante com o incremento de carga. Este comportamento seria decorrente de uma diminuição do volume sistólico secundário a um assincronismo de contração na parede do VE na região isquêmica. A redução do volume sistólico pode ser compensada pelo aumento da diferença arteriovenosa de O_2 , sendo, desta forma, o pulso mantido ao esforço. Em indivíduos normais, o pulso de O_2 diminui imediatamente após o exercício. Porém uma elevação paradoxal do pulso de O_2 pode ser observada nos pacientes que desenvolvem isquemia do miocárdio ou disfunção ventricular ao exercício. Este comportamento paradoxal pode ser explicado pelo aumento do volume sistólico, por abrupta diminuição da pós-carga e melhora da contratilidade, quando o esforço termina⁽⁶⁸⁾.

Valores normais em repouso estão em torno de quatro a seis unidades, geralmente elevando-se para dez a vinte unidades com o esforço máximo. Estarão aumentados ao máximo em indivíduos bem condicionados (atletas). Por outro lado, esperam-se valores diminuídos em portadores de doença cardíaca ou em situações onde há redução do conteúdo de O_2 arterial⁽⁶⁸⁾.

Sabe-se que as informações obtidas pelo teste de esforço, associadas às variáveis funcionais obtidas no teste cardiopulmonar, podem discriminar indivíduos saudáveis dos portadores de disfunção ventricular esquerda⁽¹⁶⁾.

Em estudos mais recentes, a capacidade funcional vem sendo empregada como informação importante na estratificação de risco de eventos cardiovasculares e avaliação de sobrevida^(103,173).

Pouco se sabe sobre o uso deste método na identificação de portadores de DAC, porém, como anteriormente exposto, devido às

informações que fornece, talvez adicione dados àqueles obtidos no teste de esforço tradicional que possam identificar as mulheres diabéticas portadoras de lesão coronariana⁽¹⁵⁾.

1.7.4 Cintilografia de perfusão do miocárdio sob estímulo farmacológico

O grande número de aplicações clínicas da cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM) é fundamentado na possível identificação e verificação do grau de repercussão funcional de uma eventual obstrução coronariana por meio de análises qualitativas da gravidade e da extensão dos defeitos da perfusão.

A primeira imagem cintilográfica da perfusão do miocárdio foi adquirida por Carr et al. (1964), usando como indicador radioativo o Cesium-131⁽²⁵⁾.

Desde então, a cintilografia vem se tornando, cada vez mais, importante ferramenta para avaliar a perfusão do miocárdio, além de trazer informações a respeito da função ventricular esquerda.

Muitas técnicas de detecção utilizam modalidades de estresse, físico ou farmacológico, no sentido de promover alterações de fluxo, elétricas ou funcionais, ausentes em condição de repouso, e que permitam sugerir etiologia obstrutiva vascular para a anormalidade funcional^(137,185).

Normalmente, em condição de esforço máximo ou mesmo sob estímulo de vasodilatação (dipiridamol ou adenosina), podem-se obter respostas de aumento de fluxo da ordem de 2,7 a 3,2 vezes⁽⁶²⁾.

Um dos primeiros sinais detectados na cascata de alterações decorrentes da isquemia é a heterogeneidade de fluxo, aspecto passível de detecção, primariamente pela cintilografia de perfusão miocárdica. Isso não significa que todos os pacientes irão, necessariamente, apresentar primeiro uma heterogeneidade de fluxo para apenas posteriormente mostrar alterações segmentares de contratilidade ou mesmo alterações elétricas ao eletrocardiograma⁽³³⁾.

Isso comprova, porém, por meio de modelos experimentais bem delineados, que alterações precoces de fluxo miocárdico podem constituir um dos sinais mais sensíveis de obstrução significativa da coronariana do ponto de vista funcional^(27,33).

Sua ampla utilização é decorrente do fato de melhorar a sensibilidade e a especificidade do teste de esforço na detecção de DAC^(137,139). Em particular, o alto valor preditivo negativo é muito útil para identificar ou afastar qual mulher tem teste ergométrico, de fato, “falsamente positivo” para a presença de isquemia, não necessitando de posterior investigação da anatomia da coronária pela cinecoronariografia.

Desde o início, quando os estudos eram realizados com tálio-201, evidenciou-se seu poder diagnóstico^(19,33,36)

Devido aos importantes avanços técnicos da medicina nuclear, da radioquímica e da computação, a exatidão diagnóstica dos estudos da perfusão do miocárdio aumentou exponencialmente na última década. Com o advento das isonitrilas, complexos catiônicos marcados com tecnécio-99m, que apresentam uma dosimetria favorável e uma energia maior em relação ao tálio-201, as imagens de perfusão mostraram um visível aumento da acuidade, principalmente verificado no sexo feminino⁽¹⁵⁸⁾.

Com a sincronização da cintilografia tomográfica com o eletrocardiograma (gated-SPECT) houve uma melhora da sensibilidade e da especificidade do método^(143,152). Pela técnica de gated-SPECT, as informações da função ventricular esquerda associam-se ao estudo da perfusão. Com isso, verificou-se uma diminuição dos estudos com resultados questionáveis tanto para a normalidade quanto para a anormalidade⁽¹⁵²⁾. Neste sentido, o principal benefício foi observado na população do sexo feminino, considerando-se a redução dos artefatos de atenuação na parede anterior do ventrículo esquerdo, ocasionados por tecido mamário^(145,152).

O mais recente avanço foi o uso dos programas de correção de atenuação nas imagens tomográficas. Porém, tal programa, além de não ser disponível na maioria dos serviços de medicina nuclear, deve ser empregado

com cautela, por ter como inconveniente a possibilidade de “mascarar” algumas alterações reais da perfusão do miocárdio⁽⁴³⁾.

Até o presente momento, há um limitado número de estudos envolvendo a cintilografia do miocárdio no sexo feminino.

Hendel et al. (1992) verificaram que o sexo não parece ser motivo de diferença estatística para os pacientes submetidos ao estudo de perfusão com finalidade de estratificação de risco pré-operatório. Na avaliação comparativa entre o esforço físico e o estresse farmacológico, verificaram exatidão diagnóstica semelhante em relação ao resultado das imagens, mas com pequena inclusão de pacientes do sexo feminino nos estudos⁽⁷¹⁾.

Estudos que empregam a cintilografia na avaliação de isquemia em diabéticos mostram alta prevalência, incluindo as pacientes sem sintomas cardiovasculares. Após um ano de seguimento clínico de 2.086 mulheres, Giri et al. (2000) observaram que os resultados da cintilografia sugestivos de isquemia foram preditores independentes de eventos cardíacos em 451 diabéticas. A presença e a extensão dos defeitos de perfusão foram achados de maior significância nas mulheres diabéticas, associando-se à mortalidade cardiovascular três a sete vezes maior em relação aos homens diabéticos⁽⁵⁸⁾.

Tebexreni et al. (2004) demonstraram alta prevalência de isquemia e doença arterial coronariana documentadas pela cinecoronariografia nas pacientes diabéticas tanto sintomáticas como assintomáticas⁽¹⁶⁰⁾.

A cintilografia do miocárdio sob estresse farmacológico vem sendo cada vez mais empregada na prática clínica diária. O uso de um agente farmacológico que informe a distribuição regional da perfusão miocárdica é modalidade bem estabelecida para a avaliação de DAC^(14,99). Desde a década de 70, vários grupos de investigadores têm demonstrado a possibilidade de investigar, de forma não-invasiva, as obstruções coronarianas mediante o estudo da perfusão do miocárdio, no momento de máxima vasodilatação coronariana induzida farmacologicamente. Várias drogas foram utilizadas com este intuito, tais como isoproterenol, adenosina, nitroglicerina e dipiridamol.

O dipiridamol, utilizado em cardiologia desde 1959, por sua propriedade vasodilatadora da coronária, passou a ser amplamente utilizado no

diagnóstico de doença coronariana. Entre outras indicações, é empregado como alternativa ao teste ergométrico nas provas de imagens, em pacientes com limitação física ou na vigência de drogas que impeçam a elevação adequada da FC ou, como no caso das pacientes diabéticas, com limitação da capacidade funcional por doença vascular periférica (DVP).

Diferente do mecanismo de desequilíbrio oferta-consumo, que leva a cintilografia do miocárdio a mostrar hipoperfusão sugestiva de isquemia após o teste ergométrico, a cintilografia associada ao dipiridamol não traduz aumento expressivo da demanda de oxigênio do miocárdio e sim heterogeneidade de distribuição do fluxo sanguíneo em função do grau variável da dilatação dos vasos de resistência.

O uso do estresse farmacológico é empregado nos pacientes que possivelmente não alcançarão a FC necessária.

Em relação aos parafeitos associados às provas de estresse farmacológico com dipiridamol, sabe-se que são considerados método seguro. Em uma população de 73.806 pacientes que realizaram o método pelo Estudo Multicêntrico da Segurança de Dipiridamol envolvendo 59 centros em 19 países, ocorreram sete mortes cardíacas, 13 mortes não cardíacas, seis episódios de taquicardia ventricular sustentada, nove acidentes vasculares cerebrais e 9 episódios de broncoespasmo⁽¹⁰¹⁾.

Com sensibilidade e especificidade já bem estabelecidas e, sendo considerado procedimento de baixo risco de parafeitos indesejados, a cintilografia do miocárdio associada ao estresse farmacológico é responsável atualmente por 40% dos estudos da perfusão do miocárdio na maioria dos serviços de medicina nuclear em cardiologia^(89,94).

De acordo com as diretrizes da AHA/ACC/ASNC⁽⁹¹⁾, a cintilografia do miocárdio associada ao estímulo farmacológico é o método de escolha para pacientes com alterações registradas no ECG basal ou pacientes incapazes de realizar nível adequado de esforço por limitações físicas e/ou funcionais.

1.7.5 Cinecoronariografia

A cinecoronariografia é um método diagnóstico invasivo que traz informações sobre a anatomia das artérias coronarianas. Constitui, até hoje, o procedimento que define a localização exata, as características morfológicas e a gravidade das obstruções; portanto fornece informações que vão definir a conduta terapêutica.

No entanto, tratando-se de um procedimento de risco definido e de alto custo real, deve ser empregado quando, de fato, há evidências de comprometimento coronariano significativo⁽³⁷⁾.

Entre os métodos diagnósticos não-invasivos descritos anteriormente, cabe determinar qual seria capaz de realizar a melhor triagem para a cinecoronariografia, isto é, qual o método em que o resultado sugestivo de isquemia tem maior associação com a presença de lesões coronarianas obstrutivas significativas pela cinecoronariografia.

Cabe, ainda, avaliar que critérios apresentados nos métodos descritos seriam capazes de discriminar as pacientes do sexo feminino, sem sintomas cardiovasculares, portadoras de diabetes, com indicação para realizar a cinecoronariografia.

1.8 Objetivos

1.8.1 Primário

Avaliar a prevalência de doença arterial coronariana em pacientes do sexo feminino, portadoras de diabetes tipo 2, sem sintomas cardiovasculares, que realizaram, consecutivamente, cinecoronariografia na seção de Cardiologia Intervencionista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

1.8.2 Secundários

- Identificar o método diagnóstico não-invasivo de maior eficácia na identificação de doença arterial coronariana significativa (com estenose maior ou igual a 70% da luz) no grupo acima descrito, comparando os resultados obtidos pelos testes ergométrico e cardiopulmonar bem como pela cintilografia do miocárdio sob estímulo farmacológico com dipiridamol.
- Verificar que parâmetros encontrados nos três métodos estudados estariam associados à presença de lesões nas artérias coronarianas, para que sejam estabelecidos critérios de indicação da cinecoronariografia neste grupo de pacientes.

2 PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, após análise e aprovação pelos Comitês de Ética da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM) sob o parecer número 0342/04 e do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sob o parecer número 3238/04 (Anexo 1).

2.1 Pacientes

Inicialmente foram incluídas neste estudo 120 mulheres diabéticas tipo 2, com idade entre 40 e 80 anos, portadoras de diabetes pelo tempo mínimo de cinco anos, em uso de hipoglicemiante oral, sem limitação funcional de membros inferiores e sem sintomas cardiovasculares.

As pacientes foram selecionadas após a realização de cinecoronariografia na seção de cardiologia intervencionista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sendo convocadas por contato telefônico ou por carta. Algumas eram provenientes de outras instituições, encaminhadas para a realização de cinecoronariografia, não sendo, portanto, questionado o motivo da indicação do procedimento, apesar de ausência de sintomas cardiovasculares.

Após entrevista para confirmação do diabetes e da ausência de sintomas, avaliação clínica inicial e assinatura do termo de consentimento (Anexo 2) as pacientes foram incluídas neste estudo.

2.1.1 Critérios de exclusão

2.1.1.1 Gerais

- Idade inferior a 40 anos e superior a 80 anos

- Episódio de infarto do miocárdio previamente diagnosticado
- Presença de sintomas considerados característicos de doença cardiovascular
- Peso corporal superior a 150kg
- Suspeita de gravidez
- Impossibilidade de suspender os medicamentos segundo a orientação médica (Anexo 3)
- Existência de sintomas ou sinais sugestivos de disfunção ventricular esquerda
- Recusa em assinar o termo de consentimento após conhecimento das etapas da pesquisa
- Tempo de intervalo entre os exames superior a dois meses
- Realização de procedimentos de revascularização entre os exames
- Manifestação voluntária da paciente do desejo de sair do estudo

2.1.1.2 Relacionados aos testes ergométrico e cardiopulmonar

- Limitação física que impossibilitasse caminhada em esteira ergométrica
- Impossibilidade de suspender os medicamentos segundo a orientação médica (Anexo 3)
- Peso corporal superior a 150kg
- Existência de sintomas ou sinais sugestivos de síndrome coronariana aguda

2.1.1.3 Relacionados à cintilografia sob estímulo farmacológico com dipiridamol

- História prévia de broncoespasmo
- História progressiva de cefaléia vascular recorrente

- Insuficiência vascular cerebral sintomática
- Pressão arterial sistólica inferior a 90mmHg
- História de hipersensibilidade ao dipiridamol ou adenosina
- Utilização de substâncias com metil-xantinas e cafeína nas 24 horas anteriores à realização da prova farmacológica
- Peso corporal superior a 150kg
- Bloqueio atrioventricular de primeiro grau observado pelo eletrocardiograma clássico antes do início da prova
- Impossibilidade de suspender os medicamentos segundo a orientação médica (Anexo 3)
- Limitação clínica que impossibilitasse permanecer com os membros superiores levantados por tempo igual ou superior a 20 minutos
- Presença de sintomas ou sinais sugestivos de síndrome coronariana aguda

2.1.2 População final

Após a entrevista inicial, foram excluídas 16 pacientes, permanecendo no presente estudo 104 pacientes. Destas, três não se mostraram seguras para serem incluídas no estudo; seis apresentavam sintomas típicos de isquemia e foram encaminhadas para a seção de coronárias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia para tratamento; três relataram infarto do miocárdio prévio conhecido e quatro tinham domicílio fora da cidade de São Paulo, mostrando dificuldade para o retorno nos dias marcados para a realização dos exames.

2.2 Delineamento do estudo

As pacientes, bem como seus familiares diretos ou responsáveis foram informadas e esclarecidas quanto aos procedimentos, seus riscos e benefícios.

Aquelas que concordaram em submeter-se aos exames assinaram o termo de consentimento informado (Anexo 2), sendo-lhes assegurada a liberdade de desistência, a qualquer tempo, sem prejuízo para a seqüência do tratamento inicialmente proposto.

Em seguida foram submetidas a uma entrevista clínica e ao exame físico geral e cardiovascular, visando a identificação de possíveis fatores de exclusão.

No momento da convocação, todas as pacientes apresentavam diagnóstico anatômico pelo estudo angiográfico por cateterismo cardíaco, realizado previamente, permanecendo a autora deste estudo sem o conhecimento dos resultados até seu mapeamento em planilha.

Todas foram submetidas aos testes ergométrico e cardiopulmonar e à cintilografia do miocárdio sob estímulo farmacológico. Realizaram, ainda, dosagem de hemoglobina glicada dentro do período de dois meses a partir da admissão.

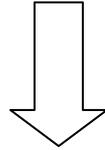
Os quatro estudos diagnósticos cardiovasculares e a dosagem de hemoglobina glicada foram realizados com diferença máxima de dois meses e sem que houvesse procedimentos de revascularização entre eles.

Foram suspensos, adequadamente, conforme orientação prévia, todos os medicamentos que pudessem interferir na análise dos testes diagnósticos (Anexo 3).

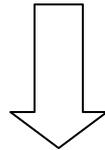
Todos os exames foram executados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, e analisados por dois observadores especialistas em cada área, sem qualquer informação sobre o resultado da cinecoronariografia.

2.3 Fluxograma do estudo

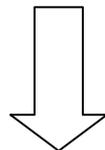
Seleção de candidatas à participação no estudo após verificação dos critérios de exclusão e realização de cinecoronariografia



Entrevista com avaliação clínica inicial para confirmação de elegibilidade e assinatura do consentimento esclarecido



Realização dos testes diagnósticos com intervalo máximo de dois meses do estudo angiográfico: testes ergométrico e cardiopulmonar, cintilografia de perfusão do miocárdio com dipiridamol. Dosagem de hemoglobina glicada



Análise dos estudos e inserção dos resultados em planilha para análise estatística

2.4 Métodos

2.4.1 Cinecoronariografia

Os exames foram realizados na seção de cardiologia intervencionista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em laboratório de cateterismo H5000^R (Phillips Medical Systems^R, Eindhoven, Holanda).

Obtinha-se inicialmente acesso arterial, por punção femoral e introdutor seis French. A seguir, realizava-se o cateterismo cardíaco seletivo de cada uma das artérias coronárias, com os cateteres posicionados nos respectivos óstios. Imagens da artéria não-alvo eram documentadas inicialmente.

De acordo com os critérios estabelecidos e empregados como rotina do serviço, as artérias coronárias eram analisadas visualmente.

Artérias e ramos analisados: tronco da coronária esquerda (TCE); artéria descendente anterior (DA), coronária direita (CD), circunflexa (CX), diagonal (DG), ramo marginal (Mg) e ramo ventricular posterior (VP).

Quanto ao grau de obstrução os estreitamentos luminais foram classificados em: menores que 30% - ausência de comprometimento expressivo; entre 30-49% - obstruções discretas; entre 50-69% - obstruções moderadas; maiores ou iguais a 70% - obstruções graves; próximas a 95% - artérias subocluídas; estreitamento de 100% - artérias ocluídas⁽⁴²⁾.

Quanto à localização, as lesões foram agrupadas como ostiais, proximais, no terço médio ou distais.

Apesar de universalmente consideradas como significativas as estenoses coronarianas de grau superior a 50%, neste estudo, para efeito de comparação com os resultados dos demais métodos, foram consideradas lesões significativas, aquelas com obstruções iguais ou superiores a 70% da luz do vaso.

A análise da contratilidade ventricular esquerda foi obtida durante a realização da angiografia, porém não valorizada neste estudo.

A caracterização da circulação colateral foi realizada de acordo com as definições do estudo BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation), porém também não valorizada neste estudo. Apenas utilizou-se como justificativa para eventuais discordâncias entre os métodos analisados e o resultado da angiografia⁽¹⁵⁴⁾.

Análise quantitativa

Durante sua realização as cinecoronariografias eram registradas em formato digital, sendo arquivadas em cd-rom, com a velocidade mínima de 25 quadros por segundo.

Após arquivados, os estudos eram transferidos para uma estação de trabalho (computadores CMS, Medis Medical System, Holanda).

A análise angiográfica quantitativa era realizada utilizando-se os quadros na fase final da diástole, sendo escolhido aquele no qual a lesão exibisse maior gravidade.

Estes quadros eram opticamente ampliados e digitalizados, utilizando-se um conversor de cinevídeo.

A mensuração era iniciada com a calibração do equipamento, utilizando-se como referência o cateter-guia sem contraste em seu interior. O sistema realizava então a detecção automática das bordas da artéria, baseando-se na variação da intensidade do brilho da luz no interior do vaso.

Foram avaliados os seguintes dados quantitativos, obtidos diretamente ou derivados das medidas diretas, por meio da aplicação de fórmulas matemáticas (Sousa,1995)⁽¹⁵⁶⁾:

- **Diâmetro de referência interpolado (DRI):** medida da distância em milímetros entre os dois contornos do vaso, na porção considerada angiograficamente normal. Era considerado para a análise o DRI, calculado a partir da média aritmética dos diâmetros de referência proximal e distal obtidos, medida esta usualmente tomada a 10 milímetros das bordas da lesão.

- **Diâmetro mínimo da luz (DML):** medida da distância entre as duas bordas luminais, quantificado no ponto de maior estreitamento da luz vascular, expresso também em milímetros.
- **Porcentual de estenose do vaso (%E):** o porcentual de lesão era calculado automaticamente segundo a fórmula:

$$\%E = (DR - DML / DR) \times 100$$

Como na análise qualitativa, foram consideradas como presença de DAC significativa valores de % E iguais ou maiores que 70%, conforme exposto no item precedente.

2.4.2 Variáveis clínicas

Além de diabetes, foram verificadas as presenças de hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, tabagismo e antecedentes familiares para posterior correlação com a presença de DAC significativa.

Segundo os critérios da IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (SBH, SBC e SBN), 2002 considerou-se hipertensão arterial níveis de pressão arterial sistólica superiores a 140mmHg e diastólica acima de 90mmHg, em repouso⁽¹²⁰⁾.

Considerou-se obesidade na presença de índice de massa corporal (IMC) igual ou maior que 30, onde $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2(\text{cm})$.

Segundo os critérios da III Diretrizes Brasileiras de Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001, considerou-se dislipidemia valores de colesterol total igual ou superiores a 240mg/dL; de LDL-colesterol iguais ou superiores a 160mg/dL; valores de HDL-colesterol inferiores a 40mg/dL e valores de triglicérides maiores ou iguais a 200mg/dL⁽¹⁴⁰⁾.

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, 2002 os valores de glicemia em jejum considerados normais são aqueles inferiores ou iguais a

99mg/dL. Entre 100-125mg/dL a dosagem é considerada inapropriada, sendo necessária o teste oral de tolerância à glicose. Considerou-se diabetes os valores de glicemia superiores ou iguais a 125mg/dL⁽¹⁵⁵⁾.

2.4.3 Teste ergométrico

Especificação dos equipamentos

Todos os testes de esforço foram realizados em esteira ergométrica da marca TEB, modelo Apex 200.

A monitoração e os registros utilizados foram obtidos pelo Sistema Monitor Multicanal TEB APEX 2000 (TEB - São Paulo, Brasil), com taxa de amostragem do eletrocardiograma para digitalização do sinal de 600 Hz por canal e 14 bits de resolução vertical.

O equipamento para aferição de pressão arterial utilizado foi o de coluna de mercúrio (marca Protec, Brasil).

Descrição do procedimento

Controles clínicos e eletrocardiográficos

Após avaliação clínica específica, objetivando confirmar a ausência de contra-indicações absolutas para a realização do teste, posicionava-se a paciente em decúbito dorsal, em maca convencional, seguindo-se o preparo da pele e a monitoração eletrocardiográfica.

Inicialmente, realizava-se a limpeza e retirada de gordura, com álcool ou éter, nos locais de colocação dos eletrodos, terminando com leve abrasão da pele, utilizando lixa ultrafina para diminuição da impedância e obtenção de traçados eletrocardiográficos de boa qualidade.

O sistema de derivações empregado foi o de Mason, Likar (1966), que modifica o eletrocardiograma clássico de doze derivações, com o posicionamento dos eletrodos dos membros superiores nas regiões infraclaviculares direita e esquerda, respectivamente, próximos à raiz dos ombros⁽¹¹⁰⁾, conforme mostra a Figura 1.

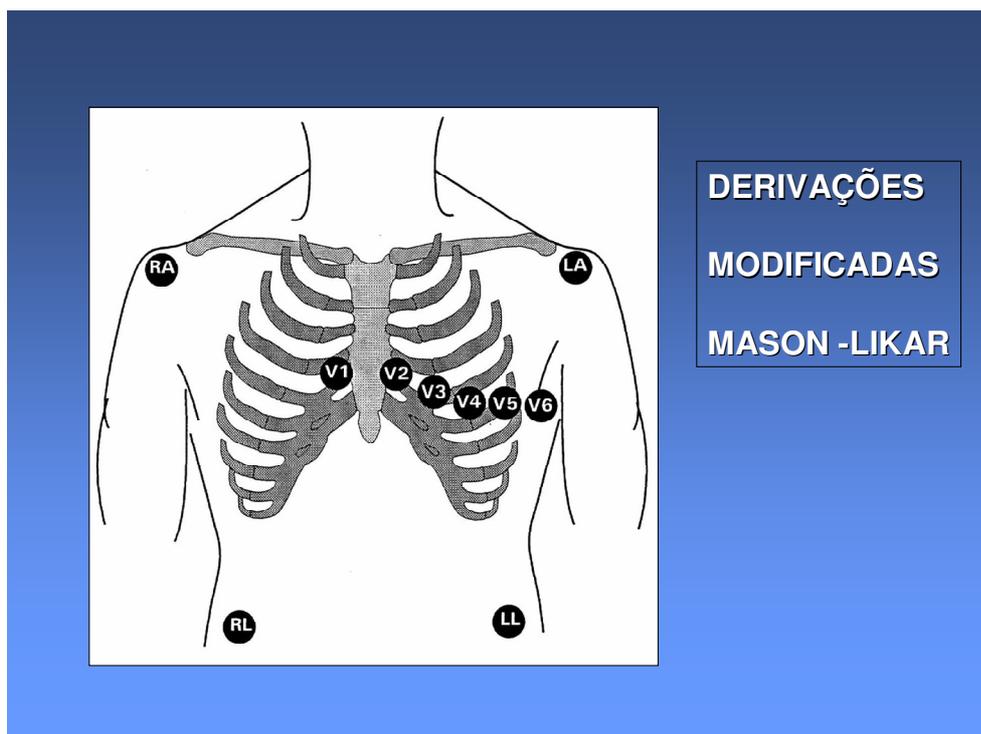


Figura 1 - Derivações modificadas de Mason, Likar (1966).

Os eletrodos dos membros inferiores, esquerdo e direito, eram deslocados para o abdome, em regiões próximas à borda superior das cristas ilíacas respectivas. Em seguida, mantendo-se o posicionamento do eletrocardiograma convencional, eram colocados os eletrodos representativos do plano horizontal, de V1 a V6. Finalmente, para obtenção da derivação bipolar CM5, um eletrodo adicional era colocado no manúbrio esternal. Desta forma, onze eletrodos eram posicionados para a aquisição das 13 derivações, sendo 12 modificadas de Mason, Likar (1966) e a derivação CM5.

Com a paciente monitorada em modo de observação contínua, eram registrados os traçados eletrocardiográficos das 13 derivações em

repouso, aferida a pressão arterial em posição supina e observada a frequência cardíaca após três-cinco minutos de repouso nesta posição⁽²⁹⁾.

O protocolo utilizado na realização dos testes ergométricos foi o já padronizado, modificado de Bruce (1971)⁽²³⁾, em esteira rolante, contínuo, com velocidades crescentes, sendo de três minutos o tempo de duração de cada etapa (Tabela 2).

Tabela 2 - Protocolo modificado de Bruce (1971)

Etapas	Duração	Velocidade	Inclinação
1	3 min.	1,7 mph	0%
2	3 min.	1,7 mph	10%
3	3 min.	2,5 mph	12%
4	3 min.	3,4 mph	14%
5	3 min.	4,2 mph	16%

Havendo necessidade e condições, voltava-se a aumentar a velocidade e a inclinação da esteira até alcançar a frequência cardíaca máxima calculada pela fórmula proposta por Karvonen et al. (1957)⁽⁸⁷⁾, onde: $FC_{m\acute{a}x} = 220 - \text{idade em anos}$.

O exercício era interrompido por exaustão, pela FC máxima atingida ou pelos critérios recomendados pelas II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽¹⁰⁾.

A pressão arterial era aferida nas posições deitada e em pé, antes do início do exercício; durante o segundo minuto de cada etapa do esforço e no segundo, quarto e sexto minutos após o término do esforço (ou até os valores da pressão arterial retornarem aos níveis basais).

Variáveis determinadas pelo teste ergométrico

a) Freqüência cardíaca

A freqüência cardíaca foi obtida pelo registro do eletrocardiograma em repouso pela diferença dos espaços R – R, nos últimos 2,5 segundos que antecederam o final de cada estágio do exercício e na fase de recuperação, após o término do esforço. A freqüência cardíaca foi expressa em batimentos por minuto (bpm)⁽⁹³⁾.

Determinou-se a freqüência cardíaca máxima e submáxima preconizadas, de acordo com a idade (FC máxima = 220 - idade; FC submáxima = FC máxima - 25). O teste de esforço foi considerado eficaz quando pelo menos a FC submáxima era atingida ao término do exercício. Também foi considerado concluído o esforço que não atingiu a FC submáxima, porém aparecerem sintomas ou sinais sugestivos de isquemia.

b) Tempo de duração do teste

Determinado em minutos e segundos, por sistema digital próprio do programa computadorizado de eletrocardiograma de esforço, desde o início do exercício até o pico do esforço, quando a velocidade da esteira era reduzida a 2,0km/hora, permanecendo por dois minutos antes de interromper totalmente o exercício. A seguir a paciente era acomodada em posição supina para aquisição de novos traçados eletrocardiográficos.

c) Pressão arterial

A pressão arterial foi determinada por método auscultatório, sendo a pressão sistólica identificada pelo aparecimento dos sons de Korotkoff (Bordley et al., 1951) e a diastólica pelo seu desaparecimento⁽¹⁸⁾.

Considerou-se como comportamento anormal da pressão arterial ao esforço, a elevação da pressão arterial diastólica acima de 220mmHg ou da pressão diastólica em 15mmHg partindo de valores normais em repouso, a ausência de elevação da pressão arterial sistólica ou a elevação inferior a 30mmHg (comportamento em platô) e a presença de queda da pressão arterial sistólica ao esforço máximo^(10,112).

Esta queda mantida em duas mensurações seguidas durante o exercício motivava sua interrupção imediata.

d) Análise do segmento ST

O segmento ST é aquele compreendido entre o término da onda S (término do complexo QRS) e o início da onda T (repolarização ventricular) no eletrocardiograma. Compreende dois pontos importantes na análise da presença de isquemia: o ponto “J”, no início do segmento ST e o ponto “Y” a 0,08ms do ponto “J” (Figura 2).

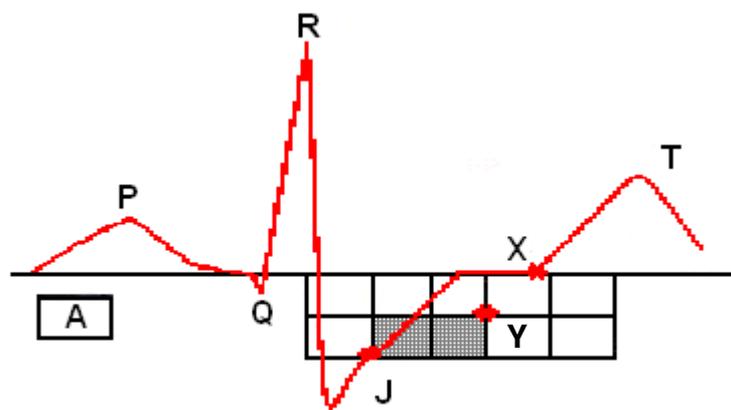


Figura 2 - Complexo QRS; Segmento ST; Ondas P e T; Pontos J e Y.

e) Dor precordial típica desencadeada pelo esforço

Considerou-se como dor típica aquela de localização torácica, retroesternal, epigástrica, dorsal ou cervical desencadeada pelo esforço e de intensidade progressiva em sua manutenção, e com desaparecimento na interrupção do exercício.

f) Incompetência cronotrópica

Calculada pelo resultado da fórmula já padronizada⁽¹¹⁾

$$\frac{(FC_{pico} - FC_{basal})}{220 - Idade - FC_{basal}} \times 100.$$

Considerou-se presença de incompetência

cronotrópica quando o resultado desta fórmula foi inferior a 80%.

g) Arritmias complexas desencadeadas pelo esforço

Consideraram-se arritmias complexas: extra-sístoles ventriculares pareadas, em salvas, períodos de taquicardia ventricular sustentados ou não, períodos de bigeminismo ventricular e taquiarritmias supraventriculares desencadeadas ou intensificadas pelo esforço.

h) Motivo de solicitação da interrupção do esforço

Na interrupção do esforço por solicitação da paciente, questionava-se o motivo: se por cansaço físico, cansaço de membros inferiores, dor precordial, tonturas ou outros sinais/sintomas sugestivos de isquemia.

Critérios para interrupção do teste ergométrico

Foram utilizadas as recomendações da II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2002), sendo o teste ergométrico interrompido quando ocorresse⁽¹⁰⁾:

- Elevação da pressão arterial diastólica para 140mmHg
- Queda sustentada da pressão arterial sistólica
- Elevação acentuada da pressão arterial sistólica (acima de 260mmHg)
- Manifestação clínica de desconforto torácico, exacerbada com o aumento da carga, ou associada a alterações eletrocardiográficas de isquemia, ataxia, tontura, palidez e pré-síncope.
- Dispnéia desproporcional à intensidade do esforço
- Infradesnível do segmento ST de 0,3mV ou 3mm, adicional aos valores de repouso
- Supradesnível do segmento ST de 0,2mV ou 2mm, em derivação que observe região sem presença de onda Q
- Arritmia ventricular complexa: aparecimento de taquicardia supraventricular sustentada, taquicardia atrial, fibrilação atrial e taquicardia ventricular
- Aparecimento de bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º graus

O teste também era suspenso quando houvesse manifestação voluntária da paciente para interrompê-lo.

Interpretação do teste ergométrico

1) Alterações eletrocardiográficas e clínicas sugestivas de isquemia (Figura 3)

De acordo com os critérios utilizados na rotina da Seção de Reabilitação Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, considerou-se:

- **Normal:** ausências de supradesnível ou infradesnível do segmento ST ao esforço; presença de infradesnível inferior a 1,5mm em relação ao basal, medido no ponto “Y” na morfologia horizontal; presença de infradesnível inferior a 1,0mm medido no ponto “J” na morfologia descendente; presença de infradesnível inferior a 2,0mm medido no ponto “Y” na morfologia crescente lenta. Ausência de dor precordial típica, sugestiva de isquemia ao esforço (Mastrocolla, 1985; Godoy et al, 2001)^(60,112).
- **Sugestivo de isquemia:** presença de infradesnível do segmento ST igual ou maior que 1,5mm em relação ao basal, medido no ponto “Y” na morfologia horizontal; igual ou maior que 1,0mm, medido no ponto “J” na morfologia descendente e maior ou igual a 2,0mm, medido no ponto “Y” na morfologia ascendente lenta. Presença de dor precordial típica sugestiva de isquemia ao esforço.

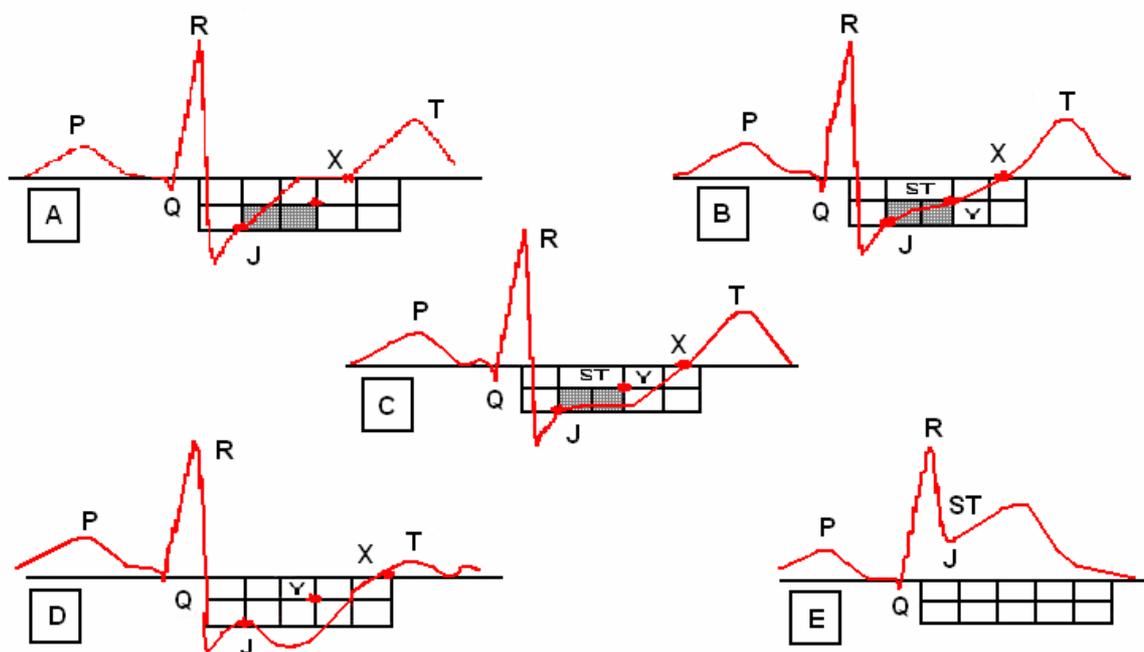


Figura 3 - Morfologias do segmento ST

A: morfologia normal; B: infradesnível de morfologia ascendente lenta; C: infradesnível de morfologia horizontal; D: infradesnível de morfologia descendente; E: supradesnível do segmento ST

2) Alterações não sugestivas de isquemia, porém que levam o teste ergométrico a ser considerado normal ou anormal

- **Normal:** ausência de arritmias complexas desencadeadas pelo esforço, comportamento normal da pressão arterial e da frequência cardíaca ao esforço, ausência de incompetência cronotrópica.
- **Anormal:** presença de arritmias complexas desencadeadas pelo esforço; de comportamento anormal da pressão arterial ou da frequência cardíaca ao esforço; presença de incompetência cronotrópica.

2.4.4 Teste cardiopulmonar

Especificação dos equipamentos

Os exames foram realizados em esteira rolante (INBRAMED, modelo KT 10000, RS, Brasil) e a análise direta de gases expirados foi realizada por equipamento da marca Medical Graphics Corporation, Minnessota, EUA, modelo CardioO₂.

Descrição do procedimento

Todos os exames foram realizados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em laboratório climatizado, com temperatura ambiente mantida entre 19°C e 24°C e umidade relativa do ar entre 40% e 60% (American Heart Association, 1979).

A calibração do aparelho prévia ao exame é necessária, pois algumas variáveis são analisadas em presença de vapores d'água em condições de "body temperature pressure saturated" (BTPS). Outros parâmetros são analisados em condições de "standard temperature pressure and dry" (STPD), que corresponde à situação de 0°C de temperatura e à pressão de 760mmHg ao nível do mar e em condições de ausência de vapor d'água, ou seja, seco.

O protocolo utilizado na realização dos testes cardiopulmonares foi o modificado de Bruce (1971), em esteira rolante (descrito anteriormente, para o teste ergométrico).

O exercício era interrompido por exaustão ou pelos critérios da II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2002)⁽¹⁰⁾.

Antes da realização do teste, procederam-se à pesagem e determinação da altura de cada paciente. Os procedimentos de preparo da

pele, monitorização, controles eletrocardiográficos, da pressão arterial e da frequência cardíaca, foram iguais aos descritos anteriormente para o teste ergométrico.

Simultaneamente, procedeu-se à medida dos gases expirados em equipamento de análise direta “respiração a respiração” com plotagem em tempo real da média de sete respirações. Foram coletados e medidos os fluxos expiratórios a cada ciclo respiratório por meio de oclusor nasal e adaptador bucal acoplado a pneumotacômetro de diferença de pressão (Tubo de Pilot), que era descartável e não valvulado, e com 20ml de espaço morto⁽¹³⁴⁾. Adicionalmente, por meio de linha de captação direta do pneumotacômetro, o oxigênio expirado era medido em célula de zircônio a cerca de 700°C por diferença de tensão e o dióxido de carbono em janela de absorção infravermelha. As condições de temperatura, umidade relativa do ar (termohigrômetro) e pressão barométrica (barômetro de Torricelli) foram registradas todas as manhãs após calibração do aparelho com misturas conhecidas de oxigênio, dióxido de carbono e nitrogênio. A espirometria de repouso foi realizada no mesmo equipamento, antes do teste cardiopulmonar, apenas com a finalidade de avaliar a função pulmonar, afastando possíveis doenças pulmonares.

Variáveis determinadas pelo teste cardiopulmonar

a) Ventilação minuto pulmonar - V_E (BTPS l/min)

Determinou-se a ventilação (V_E) por medidas respiração por respiração, nos quatro minutos que antecederam o início do exercício, durante todo o protocolo e também nos seis minutos seguintes, após o término do exercício, na chamada fase de recuperação.

b) Consumo de oxigênio - $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)

Determinou-se o consumo de oxigênio, por medida direta, respiração por respiração, sendo expresso em mililitros por quilograma de peso corporal por minuto (ml/kg/min) e, também, em litros por minuto.

O $\dot{V}O_2$ deve aumentar linearmente com a ventilação por minuto até atingir um valor onde por mais que se incremente a carga não ocorre mais elevação.

c) Produção de dióxido de carbono - $\dot{V}CO_2$ (l/min)

Corresponde ao dióxido de carbono produzido pelo organismo durante o exercício.

Determinada, por medida direta, respiração por respiração, sendo expressa em litros por minuto.

Durante o esforço, a formação de CO_2 aumenta, em proporção quase linear à magnitude de carga empregada.

d) Equivalentes ventilatórios para o oxigênio ($\dot{V}_E O_2$) e dióxido de carbono ($\dot{V}_E CO_2$)

Obtidos a partir da relação entre a ventilação pulmonar e o consumo de oxigênio, para o equivalente de O_2 , e entre a ventilação pulmonar e a produção de gás carbônico para o equivalente de CO_2 , sendo todos os valores expressos em litros por minuto.

As relações $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, mantendo-se a \dot{V}_E em condições de BTSP e $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$ em STPD, indicam quantos litros de ar por minuto são necessários e devem ser ventilados para consumir 100ml de O_2 ou produzir CO_2 . (normal

entre 2,3l/100ml e 2,8l/100ml ou 23 a 28 litros de ar ventilado para um litro de O₂).

Durante o esforço crescente, as relações V_E/VO_2 e V_E/CO_2 diminuem progressivamente, para depois aumentar até o final do esforço. A V_E/VO_2 atinge valores mínimos (limiar anaeróbico I) precedendo a relação V_E/VCO_2 (limiar anaeróbico II). Essas variáveis são de grande importância para a determinação dos limiares I e II.

e) Quociente respiratório ou razão de trocas gasosas (RQ ou R)

Definido como o quociente entre a produção de CO₂ e o consumo de oxigênio, obtidos durante o exercício físico (VCO_2 l/min / VO_2 l/min). Utiliza-se a sigla RQ até o primeiro limiar ventilatório ser atingido, em seguida, usa-se a sigla R.

Com o exercício, o R, a princípio, diminui e, a seguir, eleva-se, até chegar ao valor de 1,0. Os valores dependem da intensidade do exercício, do nível de treinamento e das condições metabólicas de cada paciente.

f) Consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.)

O VO_2 deve aumentar linearmente com a ventilação por minuto até atingir um valor por mais que se incremente a carga não ocorre mais elevação, caracterizando um platô de VO_2 (Taylor et al., 1955)⁽¹⁵⁹⁾. Se este platô não for atingido o VO_2 é denominado de pico, que por definição é o maior VO_2 medido durante um teste de cargas crescentes no qual se atinge, presumivelmente, o esforço máximo (Wasserman et al., 1988)⁽¹⁷¹⁾.

Para este estudo, a variável considerada foi o VO_2 pico que foi expresso em mililitros por quilograma por minuto e em litros por minuto⁽¹⁰⁶⁾.

g) Limiar anaeróbico

A determinação deste limiar foi considerada como o valor do consumo de oxigênio a partir do qual ocorreram (Figura 4) ^(118,172):

- Aumento sistemático da fração expirada de oxigênio;
- Perda da linearidade entre a ventilação pulmonar e o consumo de oxigênio, ou seja, com o aumento sistemático do equivalente ventilatório do oxigênio (V_{E/O_2});
- Perda da linearidade entre a produção de gás carbônico e o consumo de oxigênio, ou seja, pelo aumento sistemático do quociente de trocas gasosas (R).

O limiar anaeróbico foi expresso em mililitros por quilograma de peso por minuto.

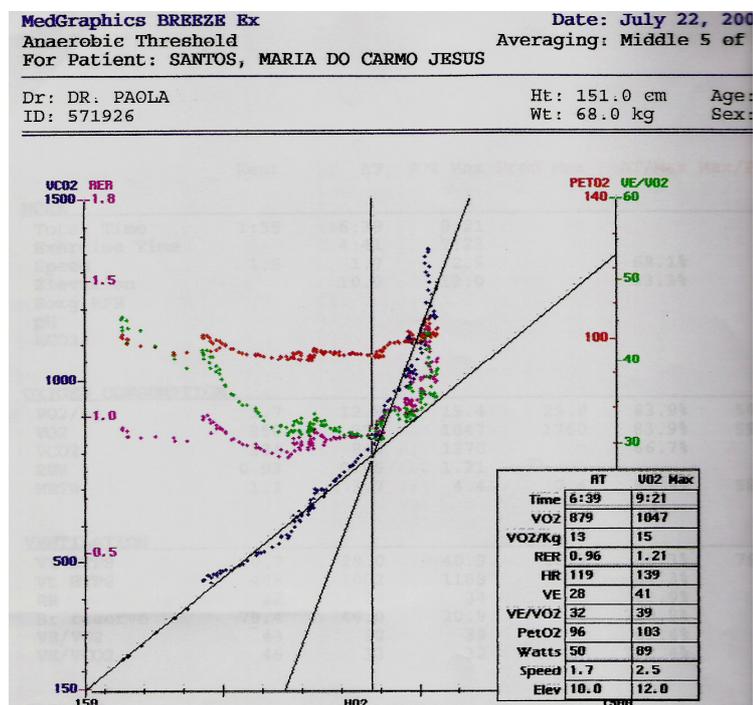


Figura 4 – Representação gráfica da determinação do limiar anaeróbico

h) Pulso de oxigênio - pulso O_2 (VO_2/FC)

É calculado por meio da razão entre o consumo de oxigênio (ml/min) e a frequência cardíaca (batimentos/minuto). Os valores normais em repouso variam de 4 a 6ml/min, podendo atingir valores de 10 a 20ml/min com o esforço máximo.

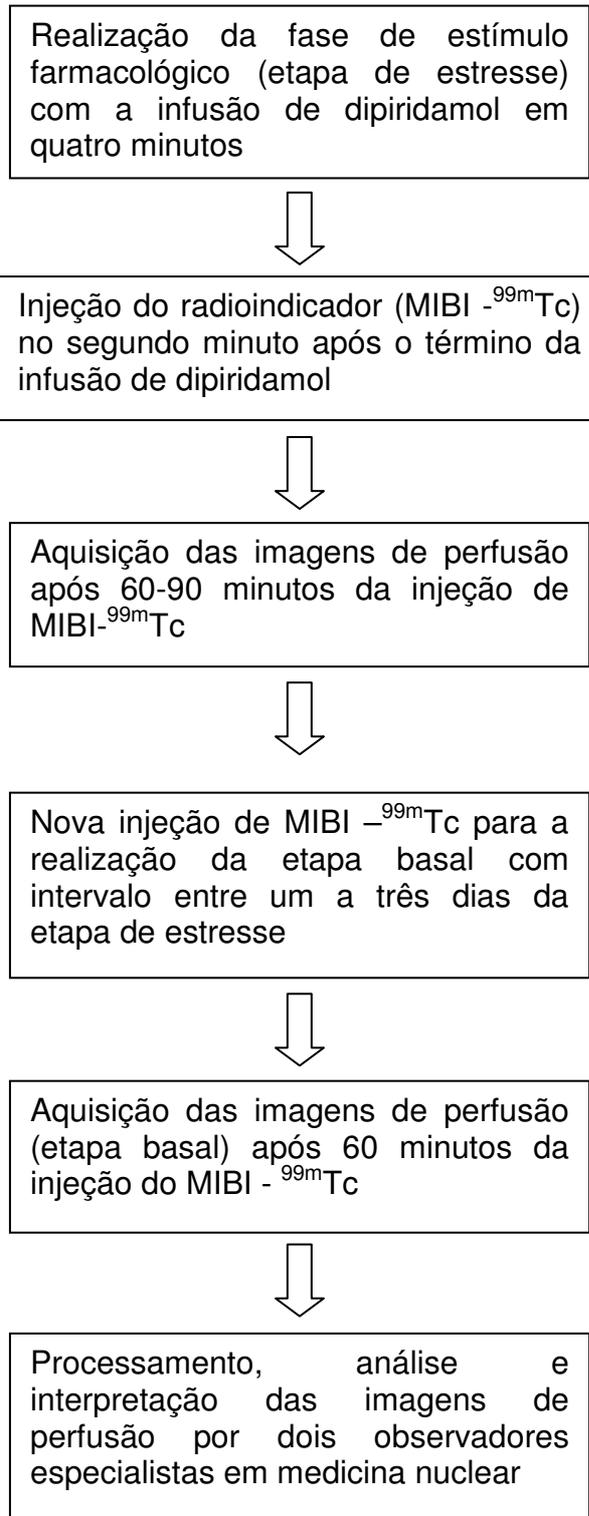
Analisaram-se os valores de pulso O_2 ao esforço, observando-se ainda, a queda do pulso de oxigênio ao esforço máximo.

As demais variáveis determinadas pelo teste cardiopulmonar, como o comportamento da frequência cardíaca, da pressão arterial e do tempo de esforço realizado, bem como a análise do segmento ST, a presença de dor precordial e o motivo da interrupção do teste, seguiram os mesmos critérios anteriormente descritos para o teste ergométrico.

2.4.5 Cintilografia de perfusão do miocárdio com MIBI ^{99m}Tc sob estímulo farmacológico com dipiridamol

A medicina nuclear utiliza radiação gama para a obtenção de imagens. Esta radiação é uma onda eletromagnética que exibe a propriedade de ser altamente penetrante, podendo atravessar os tecidos e ser detectada, externamente, por um aparelho denominado câmara de cintilação ou gama-câmara. Nesta câmara, as radiações produzem cintilações, e a imagem gerada é denominada cintilografia.

Fluxograma da cintilografia de perfusão do miocárdio



Especificação do equipamento

O equipamento utilizado foi a câmara de cintilação Millennium VG (GE Medical Systems, Milwaukee, EUA) dotada de dois detectores de cintilação, angulados a 90 graus, com colimadores de furos paralelos de alta resolução e para baixa energia. Esta câmara é gerenciada por um computador Dell/Optiplex GX200 (processador Pentium II 200).

As informações adquiridas foram processadas na estação de trabalho eNTEGRA LSW (GE, Milwaukee, EUA) com software versão 2.5202 (computador Dell/Optiplex CX 200, processador Pentium III).



Figura 5 - Visão global da gama-câmara, detalhando-se a paciente posicionada em decúbito supino, detectores de cintilação, console e controles de comando.

Descrição do procedimento

A cintilografia de perfusão do miocárdio, associada à infusão de dipiridamol e em condições basais, foi realizada com o indicador radioativo 2-metoxi-isobutil-isonitrila marcado com tecnécio-99m (MIBI-^{99m}Tc), segundo o protocolo padronizado de dois dias⁽¹⁶⁸⁾. Este consiste na obtenção das imagens representativas da perfusão do miocárdio na fase de estresse farmacológico (primeira etapa) e em estado basal (segunda etapa), realizada após injeção do radiofármaco em repouso, entre 24 e 72 horas da primeira etapa.

Primeira etapa – fase de estímulo farmacológico com dipiridamol

As pacientes eram orientadas para a suspensão de substâncias como cafeína, metilxantinas ou contendo derivados destas substâncias em sua composição, nas 24 horas precedentes à fase de estímulo farmacológico.

Da mesma forma, medicamentos foram suspensos por 24 horas, segundo orientação médica (Anexo 3). O jejum habitual, à exceção das substâncias mencionadas, podia ser mantido.

Estímulo farmacológico com dipiridamol

O dipiridamol, ou, 2,6-bi-dietanolamino-4,8-dipiperidino-pirimido-(5,4-d)-pirimidina, é uma droga utilizada desde 1959, por suas diferentes propriedades cardiovasculares, sendo um derivado pirimidopirimidina. Sua fórmula química é C₂₄H₄₀O₄N₈. O dipiridamol age bloqueando a entrada de adenosina para o meio intracelular, com conseqüente acúmulo no meio extracelular.

Pela interação com os receptores A₂ na membrana celular, mediada pela proteína G, a adenosina em alta concentração no espaço extracelular, inicia uma série de eventos, que inclui a elevação dos níveis de

adenilciclase, estimulação dos canais de potássio e diminuição da captação de cálcio para o meio intracelular, com a situação final de vasodilatação (Figura 6).

Figura 6 – Esquema demonstrando a ação do dipiridamol.

O aumento do fluxo nas artérias normais após a infusão do dipiridamol é de três a cinco vezes maior do que os valores obtidos em repouso e sensivelmente menor nas artérias com estreitamento da luz. Esta menor variação do fluxo durante a vasodilatação, na artéria com estenose, é explicada pela dilatação arteriolar distal que ocorre em decorrência de uma obstrução grave, já presente no estado basal, como mecanismo de manutenção do fluxo.

Dessa forma, a administração de um vasodilatador potente irá ocasionar apenas pequena dilatação, com pequeno aumento adicional do fluxo. Em contraste, na “rede” coronariana normal, as arteríolas evidenciarão dilatações máximas, proporcionando o aumento de fluxo descrito⁽⁹⁹⁾. Esta resposta da artéria ao vasodilatador representa a base do conceito de reserva coronariana.

Foi demonstrado que a reserva de fluxo coronariano começa a diminuir, frente a estreitamentos do diâmetro do vaso de 45 a 50%, quando comparados ao diâmetro normal^(59,62). O fluxo coronariano em repouso, no entanto, é mantido dentro dos limites da normalidade até o diâmetro do vaso alcançar estreitamentos superiores a 70%. Dessa maneira, o mecanismo final de identificação dos defeitos de perfusão após o estímulo farmacológico é representado pela heterogeneidade da perfusão miocárdica, com expressivo aumento nas artérias normais e pequena elevação ou aumento inexistente nas artérias com estenose (Figura 7).

Outra maneira do dipiridamol atuar na identificação de lesões coronarianas é pelo mecanismo de “roubo” de fluxo coronário durante a vasodilatação farmacológica⁽²⁷⁾.

Tal mecanismo ocorre quando o fluxo coronariano distal à estenose é reduzido, por desvio de parte do fluxo sangüíneo para outro território coronário. Após a infusão de dipiridamol o fenômeno denominado “roubo” de fluxo do subendocárdio para o subepicárdio pode ser desencadeado. As arteríolas subepicárdicas mantêm, ainda, alguma reserva residual de vasodilatação, ao passo que a reserva subendocárdica já foi esgotada para manter o fluxo basal dentro dos limites da normalidade (Figura 7).

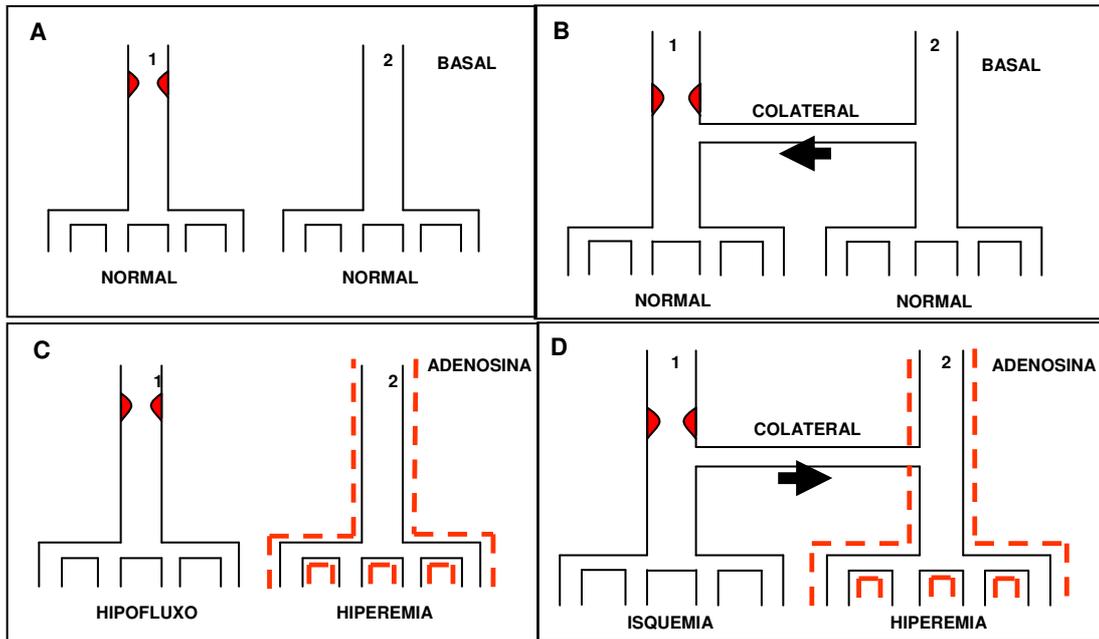


Figura 7 – Esquema demonstrando o efeito do dipiridamol em artérias coronárias normais e em artérias com DAC significativa. Situação A e C onde há apenas “redirecionamento” do fluxo sanguíneo. Situação B e D onde se observa o fenômeno denominado “roubo de fluxo”.

Controles clínicos e eletrocardiográficos

Exatamente conforme descrito anteriormente para a realização do teste ergométrico, o preparo da pele, monitoração e registro eletrocardiográfico basal eram realizados antes do início da infusão do dipiridamol.

Estabelecia-se acesso venoso no antebraço esquerdo, com um cateter de duas vias, uma para administração do radiofármaco e a outra para a injeção da solução vasodilatadora (dipiridamol). Esta era preparada de forma convencional, em seringa de 20ml, com dipiridamol na dose de 0,56mg/kg/min para o tempo total de infusão de quatro minutos, completando-se o volume até 20ml com solução fisiológica, em seringa de 20ml. A solução era infundida na velocidade de 5ml por minuto.

Após iniciada a administração intravenosa, controles da pressão arterial, da frequência cardíaca e registros eletrocardiográficos eram realizados

a cada minuto até o final da infusão (quatro minutos), e adicionalmente a cada dois minutos até o sexto minuto do término da infusão. Administrava-se a dose de 20miliCuries (mCi) ou 740megaBequeréis (MBq) de MIBI -^{99m}Tc no segundo minuto do término da infusão de dipiridamol, considerado como o momento de hiperemia máxima. Para pacientes com peso acima de 90kg, empregava-se fórmula específica para o cálculo da dose total, em cada etapa, segundo rotina da seção de medicina nuclear:

$$\text{Dose Total (mCi)} = \text{peso(kg)} \times 0,30\text{mCi/kg}$$

Finalizados os controles clínicos e eletrocardiográficos, o antagonista específico do dipiridamol, a aminofilina, na dose total de 1 a 2mg/kg era administrada por via intravenosa, somente na presença de paraefeitos indesejados ou frente a sinais de isquemia de moderado a elevado risco (Tabela 5).

Orientava-se ingestão de lanche gorduroso e realização de caminhada de 30 minutos. A finalidade desta caminhada era o controle de possíveis paraefeitos tardios do fármaco e, principalmente, a melhora da razão entre a radioatividade emitida do órgão-alvo e a radiação de fundo, representada pelo fígado^(53,165).

Critérios de interpretação da resposta eletrocardiográfica ao dipiridamol, utilizados para a caracterização de resposta isquêmica

A) Presença de infradesnível horizontal, ascendente lento ou descendente do segmento ST igual ou maior que 1,0mm, medido no ponto “J” nas morfologias horizontal e descendente e no ponto “Y” na morfologia ascendente lenta.

Tal infradesnível era considerado sugestivo de isquemia quando presente na derivação bipolar CM5, ou em pelo menos duas derivações, quando o eletrocardiograma de doze derivações de Mason, Likar (1966) era objeto de análise, à exceção da derivação aVR.

Na presença de alterações prévias no eletrocardiograma basal, prevalecia a diferença entre os valores de infradesnível alcançados e os de repouso, sem modificação dos critérios, ou seja, mantido o valor diferencial de 1,0mm (Mastrocolla, 1985).

- B) Presença de supradesnível do segmento ST igual ou maior a 1,0mm, medido na junção J/ST, com exceção das derivações aVR e V1 e considerado apenas em regiões sem a presença de ondas “Q”.
- C) Presença de dor ou de manifestações clínicas sugestivas de insuficiência coronariana, segundo critérios clássicos conhecidos (Braunwald et al., 2002)⁽²²⁾.

Aquisição de imagens

A aquisição das imagens cintilográficas da primeira etapa, pela gama-câmara, era programada para 60 minutos após a injeção do radiofármaco. Na condição persistente de grande atividade proveniente do fígado e dos intestinos, já visibilizada no início do procedimento de aquisição das imagens e devida à grande vasodilatação esplâncnica induzida pelo dipiridamol, a paciente era orientada para aguardar tempo adicional de 30 minutos, quando a cintilografia era reiniciada.

A técnica de aquisição das informações foi a padronizada para obtenção de imagens tomográficas da perfusão do miocárdio (tomografia por emissão de fóton único ou, abreviadamente, SPECT, de “Single Photon Emission Computed Tomography”). Ademais, tanto na etapa de estresse como na etapa basal, as contagens dos fótons gama foram registradas

simultaneamente e em sincronização com o ECG (paciente monitorizada), obtendo-se oito quadros ou “frames” por ciclo R-R, o que resulta em imagens seqüenciais de oito momentos do ciclo cardíaco para cada corte tomográfico.

A descrição pormenorizada dos parâmetros específicos inerentes ao protocolo de aquisição das imagens encontra-se no Anexo 9.

Segunda etapa – fase basal

Realizada aproximadamente entre 24 e 72 horas após a primeira etapa de estresse, representava a fase basal (sem a ação farmacológica do dipiridamol, indutora de modificações do fluxo coronariano). Nesta etapa não havia necessidade de restrição da ingestão de bebidas e de alimentos contendo xantinas, citados anteriormente ou da suspensão da medicação conforme recomendação médica.

A seqüência era semelhante à da etapa descrita para a aquisição das imagens da fase de estresse, com injeção do radiofármaco, ingestão do lanche gorduroso, caminhada e retorno para o início da cintilografia do miocárdio.

Processamento das imagens cintilográficas

As imagens foram processadas pelo software dedicado QGS, também conhecido como software Cedars Sinai⁽⁵²⁾, obtendo-se cortes tomográficos, a cada 6,1mm, das paredes cardíacas respectivamente pelo plano vertical segundo o eixo menor cardíaco, pelo plano vertical segundo o eixo maior e pelo plano horizontal segundo o eixo maior (Figura 8).

Os cortes das duas etapas podem ser pareados de modo a permitir a comparação corte a corte da concentração radioativa no estresse e na fase de condições basais. Definiram-se, ainda, as regiões da perfusão do

miocárdio e suas correspondentes e respectivas relações com os territórios coronários⁽⁹¹⁾ (Figura 9)

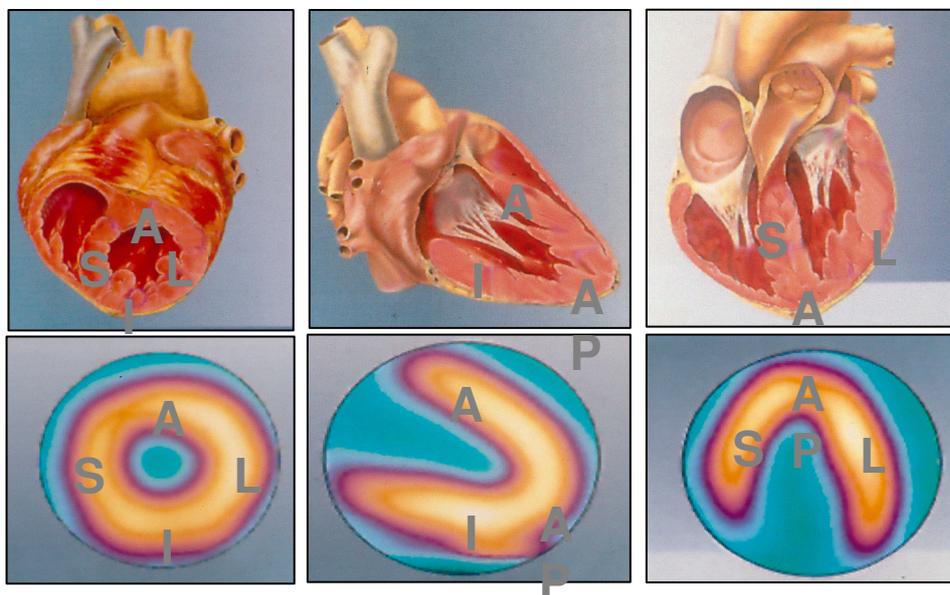


Figura 8 – Cortes tomográficos segundo a anatomia cardíaca. A = parede anterior; I = parede inferior; S = septo interventricular; L = lateral; AP = região apical



Figura 9 - Reconstrução bidimensional das imagens cintilográficas, com cortes tomográficos realizados pelo plano vertical segundo o eixo menor, pelo plano vertical segundo o eixo maior e pelo plano horizontal segundo o eixo maior.

O processamento das imagens sincronizadas com o ECG forneceu reprodução da contração das paredes cardíacas e valores de volumes sistólico e diastólico e de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo possível obter-se a visualização da dinâmica cardíaca tanto de cada um dos cortes como de uma representação tridimensional do miocárdio (Figura 10).

Pormenores referentes aos parâmetros técnicos de processamento das imagens constam do Anexo 9.

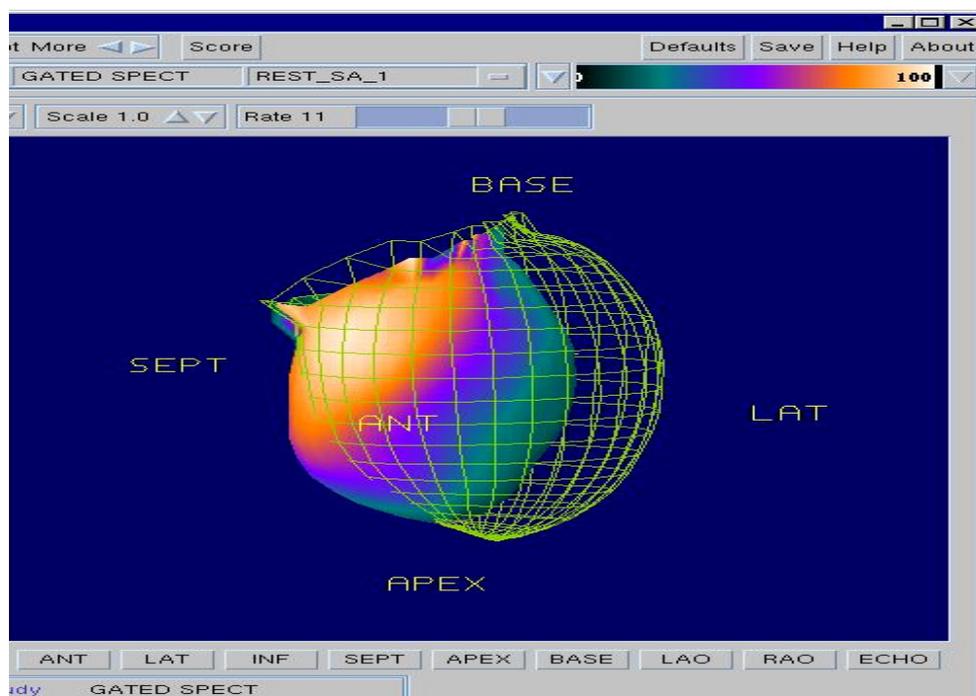


Figura 10 – Reconstrução tridimensional do ventrículo esquerdo, mostrando, em sístole máxima, ausência de contratilidade no segmento correspondente ao septo interventricular. Tal acinesia pode ser verificada pela ausência de afastamento do contorno endocárdico (gradeado verde) do VE. Observa-se, ainda uma provável discinesia septal, devido ao septo ultrapassar o gradeado na sístole

Análise das imagens cintilográficas

1) Análise das imagens de perfusão do miocárdio

A interpretação foi realizada por dois observadores especialistas em medicina nuclear, sendo verificado o coeficiente de correlação entre os resultados.

Conforme a rotina da seção, os critérios para a análise das imagens foram a avaliação visual, qualitativa, da concentração do radiofármaco nos diversos segmentos do miocárdio (20 segmentos), comparando-se corte a corte, as imagens da fase de estresse com as correspondentes da fase basal. (Figura 11).

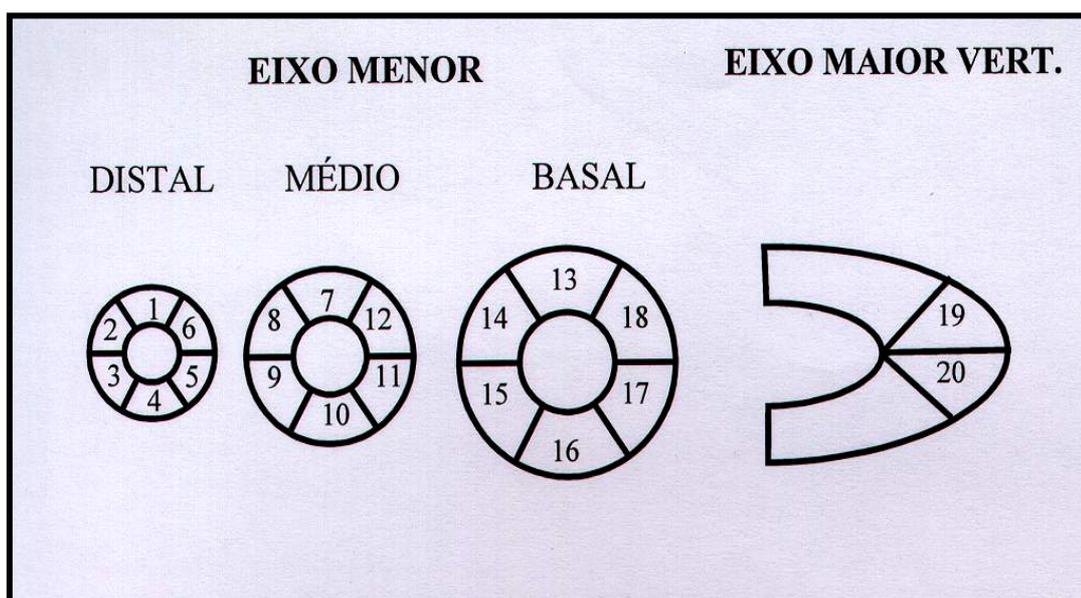


Figura 11 – Representação dos 20 segmentos para análise qualitativa da perfusão

Consideraram-se os seguintes fatores na análise qualitativa da perfusão do miocárdio:

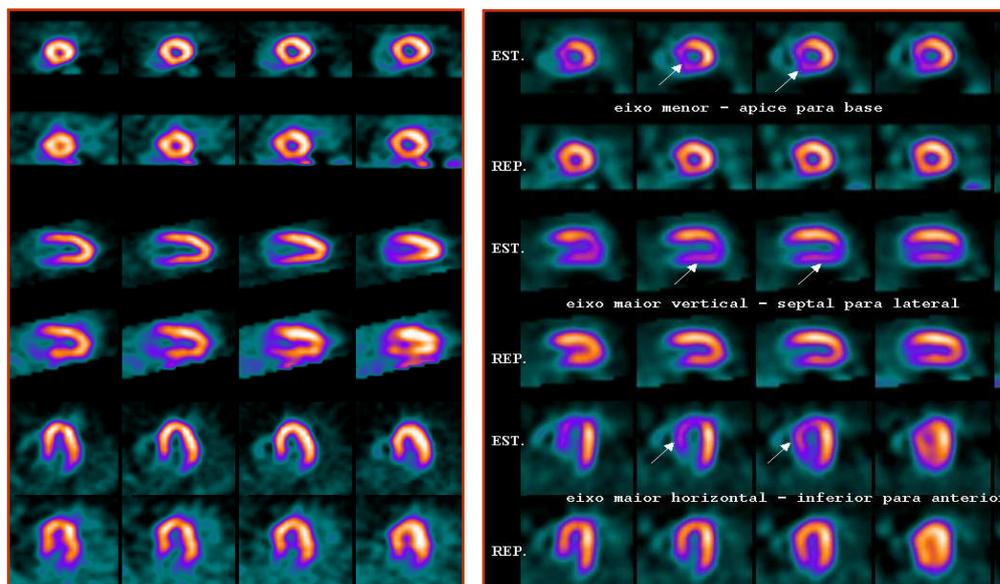
- Homogeneidade ou heterogeneidade de concentração do radiofármaco nos segmentos do miocárdio;
- Extensão dos defeitos de concentração do indicador nos segmentos do miocárdio;
- Intensidade da hipocaptação relativa do indicador nos segmentos do miocárdio.

De acordo com a avaliação acima descrita, as cintilografias foram julgadas como:

- Normal: concentração homogênea do indicador nas duas etapas
- Sugestiva de isquemia: hipocaptação reversível do indicador em um ou mais segmentos do miocárdio na etapa após o estresse.
- Sugestiva de fibrose: hipocaptação fixa do indicador em um ou mais segmentos do miocárdio nas etapas de estresse e basal.

As considerações a respeito da extensão e dos defeitos de perfusão (pequeno, médio, extenso), bem como da intensidade (leve, moderada, grave) foram julgadas de acordo com a experiência dos observadores.

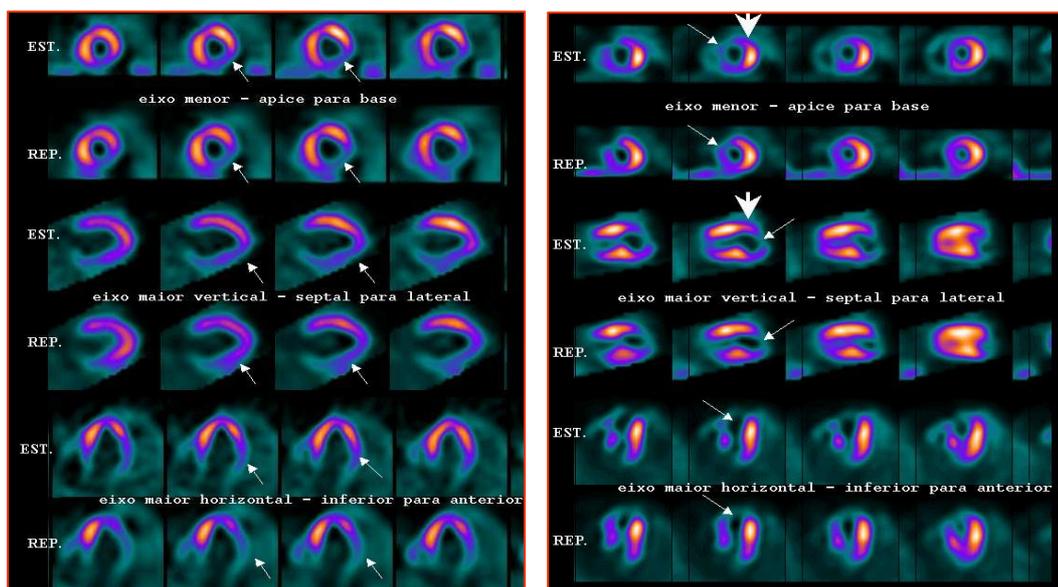
A caracterização da captação do radiofármaco, nas fases de estresse farmacológico e de repouso, voltava-se às regiões anterior, septal, inferior, lateral e apical do ventrículo esquerdo, nos cortes verticais segundo os eixos menor, maior vertical e maior horizontal (Figuras 12 e 13).



Captação Normal

Hipocaptção Transitória

Figura 12 – Exemplos de estudos da perfusão normal e sugerindo isquemia nas paredes inferior e ínfero-septal do ventrículo esquerdo



Hipocaptção Persistente

Transitória + Persistente

Figura 13 - Exemplos de estudos da perfusão sugerindo fibrose nas paredes inferior e ínfero-lateral do VE, bem como isquemia perifibrose nas paredes ântero-apical e ântero-septal do VE

Análise da qualidade das imagens da perfusão do miocárdio

As imagens de perfusão foram avaliadas quanto à qualidade técnica e quanto à presença de artefatos.

Consideraram-se artefatos técnicos:

- Atenuação por tecidos moles promovendo diminuição na “densidade” de contagens localizada: atenuação mamária e diafragmática
- Atividade extracardíaca verificada por excessiva captação no fígado, alças intestinais ou vesícula biliar, podendo resultar em questionáveis defeitos de captação na parede inferior.
- Movimentação da paciente provocando alterações no alinhamento das imagens que podiam produzir questionáveis defeitos de captação, geralmente nas paredes anterior e inferior.
- Irregularidade no intervalo R-R, promovida por arritmias, ritmo de fibrilação atrial podendo ocasionar artefatos na interpretação dos parâmetros funcionais (Gated-SPECT).

Analisaram-se as imagens quanto à possibilidade de interpretação. Imagens de qualidade técnica duvidosa que impossibilitassem a análise adequada foram excluídas, e aquelas com qualidade técnica intermediária, porém passíveis de interpretação, foram aceitas.

2) Análise da função ventricular esquerda

Da mesma forma que para o estudo da perfusão sangüínea, foi realizada a análise qualitativa para avaliação da função ventricular sistólica do ventrículo esquerdo pelas informações obtidas da sincronização dos ciclos cardíacos às imagens da perfusão.

Variáveis determinadas pela análise da função ventricular esquerda

a) Motilidade das paredes do ventrículo esquerdo observada diretamente no monitor do computador, visibilizando-se o contorno subendocárdico e o quanto cada parede dele se afastava ou aproximava durante a sístole e a diástole.

Discriminada como normal e anormal na presença ou ausência de alteração da motilidade regional ou global, respectivamente. Tal parâmetro foi analisado na etapa de estresse em relação à etapa basal.

b) Espessamento sistólico - analisado pela intensidade de espessamento de cada parede do VE na sístole máxima. A análise do espessamento sistólico global e regional foi realizada de acordo com a escala de cores escolhida. Na presença de espessamento, observava-se incremento nas cores durante a sístole, em relação ao fundo de escala. Discriminado qualitativamente como normal ou anormal, na presença ou ausência de alteração do espessamento sistólico regional ou global nas etapas de estresse em relação à basal, respectivamente.

c) Dilatação do ventrículo esquerdo nas fases estresse e basal - As superfícies do epicárdio e do endocárdio eram localizadas de modo automático, possibilitando as estimativas dos volumes e da fração de ejeção.

Foi analisada qualitativamente como presente ou ausente, levando-se em consideração a experiência do observador bem como os volumes sistólico e diastólico finais padronizados na literatura. Consideraram-se como normais pelo “Software” QGS, valores de VSF iguais a 84 ± 26 ml e VDF iguais a 33 ± 17 ml (Nichols, 2002)⁽¹²⁷⁾.

d) Dilatação transitória do ventrículo esquerdo após a fase de estresse em relação à fase basal (Figura 14). Torna-se muito importante a comparação do tamanho da cavidade ventricular esquerda, entre as etapas de estresse e

basal. Deve-se visibilizar o aumento da cavidade ventricular esquerda na fase de estresse, comparativamente ao repouso. Pode-se utilizar a análise visual ou um índice chamado de TID (transient ischemic dilation), com valores superiores a 1,22 traduzindo dilatação ventricular significativa^(66,67,88,179).

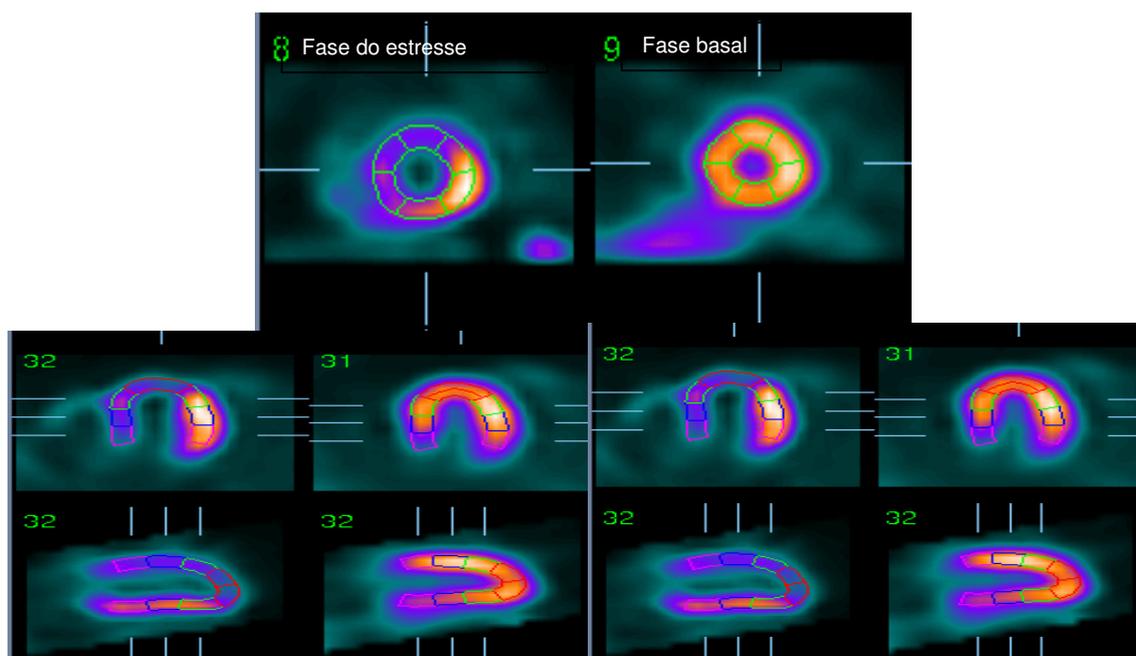


Figura 14 – Dilatação transitória do ventrículo esquerdo após a fase de estresse em relação à fase basal.

e) Captação pulmonar anormal do radioisótopo - encontrada com maior frequência nos pacientes que realizam exame com tálio-201, mas ocorre também em radiofármacos que utilizam ^{99m}Tc como marcador⁽⁷⁶⁾. Pode ser analisada de forma qualitativa ou ser quantificada por um índice que usa “áreas de interesse” em um dos pulmões e no coração (lung-heart ratio) A razão pulmão-coração não deve ultrapassar 0,50^(21,57).

De acordo com a rotina do serviço, foi realizada apenas a análise qualitativa, categorizando em presença ou ausência de captação pulmonar na fase de estresse e correlacionando esta variável com a presença ou ausência de DAC significativa na cinecoronariografia.

f) Valores de fração de ejeção do VE nas fases após dipiridamol e basal - foram considerados valores normais para o “Software” QGS aqueles acima de 55% no sexo feminino. Ver na Tabela 3 os valores publicados para a população em geral, e os valores segundo o sexo.

Tabela 3 – Valores de normalidade da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pela técnica de gated-SPECT, em geral e de acordo com o sexo.

	Nichols et al. (2002) QGS - 50 p	Nichols et al. (2002) ECTb - 50p	Kang et al. (1999) QGS-122p	Rosanski et al. (2000) QGS-98p	Ababneh et al. (2000) QGS-181p	De Bondt et al. (2003) QGS-102p
Geral	62 ± 9	67 ± 8	-	63 ± 10	-	63 ± 9
Masculino	57 ± 7	63 ± 6	61 ± 7	59 ± 9	62 ± 7	59 ± 6
Feminino	69 ± 8	72 ± 8	69 ± 9	67 ± 9	67 ± 8	66 ± 9

g) Queda dos valores de fração de ejeção do VE na fase de estresse com dipiridamol em relação à fase basal - de modo semelhante ao descrito para a dilatação transitória do ventrículo esquerdo, a queda dos valores de fração de ejeção pode estar relacionada à disfunção ventricular “estresse” induzida, de origem isquêmica. Valorizaram-se apenas quedas superiores a 5% do valor de fração de ejeção da etapa basal, correlacionando com o resultado da cinecoronariografia.

2.4.6 Dosagem de hemoglobina glicada

Realizada no laboratório de análises clínicas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo aparelho da marca Hitachi modelo 912 e pela metodologia imunoturbidimétrica automatizada. A marca do Kit utilizado para análise foi a Roche, sendo considerados valores de normalidade, aqueles entre 4,8 e 6,0 unidades.

2.5 Análise estatística

Na análise estatística, os grupos de pacientes foram comparados quanto às variáveis categóricas com a aplicação do teste de qui-quadrado de Pearson e quanto às variáveis numéricas com o uso do teste t de Student para amostras não-relacionadas. De posse das informações da análise preliminar, utilizou-se a análise discriminante para diferenciar pacientes portadoras de doença arterial coronariana significativa.

A concordância entre os observadores de cada método foi avaliada por meio da estatística kappa (para as variáveis categóricas) e do coeficiente de correlação intraclass (para as variáveis numéricas).

3 RESULTADOS

Após análise estatística, observou-se que a prevalência de doença arterial coronariana significativa (obstrução > 70%) em mulheres diabéticas sem sintomas cardiovasculares foi de 32,7%. Das 104 pacientes estudadas, 34 apresentaram lesão maior ou igual a 70%.

3.1 Cinecoronariografia

Das 34 pacientes portadoras de obstruções consideradas significativas pela análise cineangiográfica quantitativa, 22 apresentavam uma artéria (uniarteriais); sete mostravam duas artérias (biarteriais) e cinco exibiam três artérias (triarterias) acometidas.

Das artérias com obstrução acima de 70% pela análise quantitativa, (Anexo 8) a artéria descendente anterior apresentava estenose em 13 pacientes; a artéria coronária direita em 18 pacientes; a artéria circunflexa em oito pacientes; a artéria diagonal em três pacientes; o ramo marginal em uma paciente e o ramo ventricular posterior em duas pacientes. Nenhuma apresentou acometimento do tronco da coronária esquerda.

Na análise quantitativa as médias encontradas de DRI, DLM e %D para as lesões obstrutivas, bem como seus desvios-padrão, foram, respectivamente DRI 2,57 (0,40); DLM 2,98 (14,19) e D% 64,35 (30,45).

3.2 Variáveis clínicas

Em relação à análise das variáveis clínicas, observou-se que a idade não foi critério capaz de discriminar presença ou ausência de lesão coronariana ($p = 0,542$). As médias de idade observadas na população com DAC

versus sem DAC foram, respectivamente, 59,79 (DP = 8,79) e 59,18 (DP = 9,97) anos.

Os valores de hemoglobina glicada também não foram capazes de discriminar pacientes dos dois grupos. Pelo teste t de Student observou-se que não houve associação significativa entre a dosagem de hemoglobina glicada e a presença ou ausência de DAC ($p = 0,391$), sendo a média de hemoglobina glicada encontrada no grupo com DAC igual a 7,17 (DP = 1,92) e igual a 6,76 no grupo sem DAC (DP = 2,19).

Estar no período de climatério, na amostra estudada, também não mostrou maior associação com DAC ($p = 0,130$). Das 24 pacientes que não estavam na menopausa, 10 (41,6%) eram portadoras de DAC, enquanto das 80 pacientes no climatério, 24 (30%) eram portadoras desta doença.

Em relação às demais variáveis clínicas, obesidade ($p = 0,333$), tabagismo ($p = 0,141$), dislipidemia ($p = 0,546$), antecedentes familiares ($p = 0,802$) e sedentarismo ($p = 0,721$), nenhuma foi capaz de distinguir o grupo de pacientes com DAC significativa (ver tabela de características clínicas, no Anexo 4).

3.3 Métodos diagnósticos não-invasivos

Cada método diagnóstico não-invasivo foi analisado por dois observadores, tendo sido calculada a concordância entre as variáveis categóricas pela estatística kappa e entre as variáveis numéricas pelo coeficiente de correlação intraclassas.

A concordância entre os observadores para a presença ou ausência de isquemia ao teste ergométrico foi alta ($\kappa = 0,787$). Em relação ao teste cardiopulmonar, a concordância também foi alta quanto ao VO_2 ($p = 0,974$); ao limiar ($p = 0,900$) e à análise do pulso de O_2 ($p = 0,867$). A concordância para atribuição de queda do pulso de O_2 ao esforço foi baixa ($p = 0,426$).

No que concerne à cintilografia do miocárdio em relação à presença ou ausência de defeitos de perfusão, a concordância também foi elevada. ($\kappa = 0,810$)

Os observados também foram concordes entre as análises qualitativa e quantitativa da cinecoronariografia em relação à presença ou ausência de DAC ($\kappa = 0,833$).

3.3.1 Variáveis do teste ergométrico

Os valores de sensibilidade e especificidade encontrados para o teste ergométrico sugestivo de isquemia, em relação ao resultado da cinecoronariografia, foram, respectivamente, 44,1% e 61,4%.

No estudo da associação entre a presença e ausência de lesão coronariana significativa e as variáveis do teste ergométrico, observou-se que as variáveis de associação significativa com DAC foram: presença de dor precordial durante o exercício ($p = 0,053$), teste eficaz ($p = 0,045$) e o tempo de esforço realizado ($p = 0,022$), ou seja, quanto maior o tempo de esforço atingido, menor o registro de doença arterial coronariana. O tempo médio de esforço atingido no grupo com DAC foi igual a 6,27 minutos (DP = 2,70), *versus* 7,53 minutos (DP = 2,56) no grupo de pacientes sem DAC. A FC atingida durante o exercício também mostrou associação com DAC. ($p = 0,027$). As médias de FC atingidas e seus respectivos desvios-padrão no grupo com DAC foram iguais a 132,45 (DP = 20,43) e no grupo sem DAC igual a 142,07 (DP = 20,38) batimentos por minuto. A presença de incompetência cronotrópica também mostrou associação significativa com DAC. ($p = 0,031$). O ECG sugestivo de infarto do miocárdio prévio mostrou importante associação com DAC ($p = 0,001$). Das oito pacientes com ECG sugestivo de infarto, 7 (87,5%) eram portadoras de DAC.

Das variáveis do teste ergométrico que não mostraram associação com DAC observaram-se: infradesnível do segmento ST sugestivo de isquemia ($p = 0,589$); alterações inespecíficas da repolarização ventricular

no ECG basal ($p = 0,583$), arritmias complexas desencadeadas pelo esforço ($p = 0,486$) e comportamento anormal da pressão arterial ($p = 0,573$).

3.3.2 Variáveis do teste cardiopulmonar

A análise das variáveis categóricas do teste cardiopulmonar não mostrou associação com a doença arterial coronariana.

As alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia não mostraram associação significativa com DAC ($p = 0,292$). A dor precordial ao esforço e a queda do pulso de O_2 no pico do exercício também não mostraram associação com DAC ($p = 0,031$ e $p = 0,360$, respectivamente).

Das variáveis numéricas, apenas o VO_2 máximo apresentou associação significativa com os achados da cinecoronariografia ($p = 0,004$). As demais variáveis funcionais, como o limiar anaeróbico e o pulso de O_2 , não mostraram associação com a doença arterial coronariana ($p = 0,953$ e $p = 0,626$, respectivamente).

Quando se comparam as médias de VO_2 máximo, verificaram-se médias superiores para o grupo de pacientes sem DAC em relação ao grupo de pacientes com DAC, respectivamente: - VO_2 máximo: médias iguais a 16,41ml/kg/min (DP = 4,57) no grupo sem DAC e 13,59ml/kg/min (DP = 3,55) no grupo com DAC ($p = 0,004$).

Em relação aos valores de VO_2 do limiar anaeróbico e do pulso de O_2 , os valores foram apenas discretamente superiores no grupo de pacientes sem DAC:

- VO_2 do limiar anaeróbico: médias iguais a 11,75ml/kg/min (DP = 3,61) no grupo sem DAC e a 11,71ml/kg/min (DP = 3,58) no grupo com DAC ($p = 0,953$).
- Pulso de O_2 : médias iguais a 8,24 (DP = 2,35) no grupo sem DAC e 8,00 (DP = 2,06) no grupo com DAC ($p = 0,626$).

Ao comparar-se o tempo de exercício realizado durante o teste cardiopulmonar, observou-se média de nove minutos e dois segundos (DP = 2,36) no grupo sem DAC e de oito minutos e 54 segundos no grupo com DAC

(DP = 2,94), sendo $p = 0,417$. Entretanto a FC atingida foi superior nas pacientes sem DAC em relação às pacientes portadoras de DAC, respectivamente, 142,21 batimentos por minuto (DP = 20,75) e 130,85 (DP = 20,19) ($p = 0,025$).

3.3.3 Variáveis da cintilografia

A maioria das cintilografias do miocárdio foi considerada de boa qualidade por ambos os observadores. Houve presença de artefato técnico em 24% dos estudos, porém nenhum estudo teve que ser repetido por problemas técnicos.

Das variáveis da cintilografia do miocárdio sob estímulo farmacológico, analisaram-se as seguintes: presenças de isquemia e fibrose, extensão e gravidade da isquemia, frações de ejeção basal e de ejeção após o dipiridamol, queda da fração de ejeção após o estresse, dilatação transitória do ventrículo esquerdo após a fase de estresse, dilatação do VE, dilatação do VD, volumes diastólico (VDF), e sistólico finais (VSF), captação pulmonar anormal após o estímulo farmacológico, espessamento sistólico anormal, alterações da contratilidade regional, dor precordial e alteração do ECG durante infusão do dipiridamol.

Destas variáveis a isquemia e a fibrose apresentaram associação com a lesão arterial coronariana significativa. ($p = 0,001$ para ambas). Em relação à extensão e gravidade, quanto maior e mais grave o defeito, maior a associação com DAC. Para pequena e média extensões, não houve concordância apenas em um estudo. Para grande extensão, todos os pacientes foram identificados. Quando a gravidade da isquemia era pequena, em duas de sete pacientes, o estudo não identificou DAC. Todas as pacientes com isquemia considerada moderada ou grave apresentavam DAC.

Dentre os parâmetros funcionais, os valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) basal e os valores após o estímulo farmacológico mostraram grande associação com DAC ($p = 0,001$; para ambas). As médias de FEVE basal para as pacientes com DAC e sem DAC foram,

respectivamente, 0,50 (DP = 0,14) e 0,60 (DP = 0,12). As médias encontradas de FEVE após dipiridamol foram 0,47 (DP = 0,15) e 0,59 (DP = 0,13) para pacientes com e sem DAC ($p = 0,001$).

A queda da fração de ejeção após a fase do estímulo farmacológico em relação à basal, não mostrou associação com DAC ($p = 0,651$). Tal achado foi muito freqüente no presente estudo (43,3%).

As alterações de espessamento sistólico e contratilidade regional mostraram importante associação com DAC ($p = 0,001$ para ambas). Em relação às demais variáveis obtidas, verificou-se que a dilatação de VE e a captação pulmonar tiveram associação com a presença de DAC ($p = 0,017$ e $p = 0,003$). A dilatação de VD não mostrou associação significativa. ($p = 0,546$). Além de a análise categórica qualitativa, verificou-se também que as médias de VSF e VDF eram superiores nas pacientes com DAC. A média de VSF nas pacientes com e sem DAC foram, respectivamente, 61,44 (DP = 48,16) e 38,51 (DP = 29,15). Como médias do VDF, encontraram-se 107,59 (DP = 49,08) para pacientes com DAC e 83,34 (DP = 34,72) para pacientes sem DAC.

A captação pulmonar esteve presente em pequeno número de pacientes. Apenas quatro (3,8%) apresentavam captação pulmonar significativa após o estímulo farmacológico, sendo todas portadoras de DAC. A variável clínica dor precordial não mostrou associação significativa com DAC ($p = 0,166$).

Não se observou associação relativamente significativa entre a presença de circulação colateral e o infradesnível de ST durante a infusão de dipiridamol. ($p = 0,467$). Das nove pacientes com infradesnível do segmento ST durante a infusão de dipiridamol, 4 (44,4%) apresentavam circulação colateral importante. Por outro lado, houve associação entre o infradesnível do segmento ST e a presença de DAC. ($p = 0,053$). Dentre as nove pacientes com infradesnível, 6 (66,67%) apresentavam DAC.

Durante a infusão do dipiridamol, não se observaram paraefeitos graves, como morte ou infarto do miocárdio na população estudada. Observou-se que: 21 (20,1%) pacientes apresentaram precordialgia; 9 (8,6%) infradesnível do segmento ST; 14 (13,4%) cefaléia; 18 (17,3%) tonturas; 4

(3,8%) náuseas; 2 (1,9%) arritmias ventriculares pareadas ou em salva; 6 (5,7%) rubor facial; 2 (1,9%) hipotensão e 4 (3,8%) dispnéia.

4 DISCUSSÃO

4.1 Aspectos clínicos relevantes

A elevada prevalência de doença arterial coronariana significativa (32,7%) encontrada na população estudada pode ser justificada, em parte, pela característica da Instituição. Por ser um dos centros de referência na área de cardiologia do estado de São Paulo, recebe grande número de pacientes encaminhados para investigação de DAC portadores de múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular, elevando a probabilidade do desenvolvimento da doença cardiovascular.

Das 104 pacientes estudadas, além de serem portadoras de diabetes, todas eram hipertensas, 99 eram sedentárias, 92 eram dislipêmicas, 85 obesas, 66 referiam antecedentes familiares e 30 eram tabagistas (ver Anexo 4).

Segundo o consenso publicado em 1998 pela Sociedade Americana de Diabetes, a prevalência estimada de DAC nos portadores de diabetes é de 55%⁽²⁾. No grupo de assintomáticos, a prevalência também é elevada. O estudo DIAD (Diagnostic of Ischemia in Asymptomatic Diabetic Patients), que envolveu pacientes de 14 centros americanos e canadenses, registrou 22% de isquemia nos pacientes diabéticos tipo 2 assintomáticos⁽¹⁷⁰⁾.

Rajagopalan et al. (2005) verificaram em 1.427 diabéticos assintomáticos, 826 (58%) portadores de isquemia⁽¹³⁶⁾. Prior et al. (2005) identificaram defeitos de perfusão em 37% de 133 diabéticos sem sintomas cardiovasculares que realizaram cintilografia do miocárdio, sendo que em 30% os defeitos eram reversíveis sugerindo isquemia. Entretanto neste estudo não houve avaliação segundo o sexo⁽¹³⁵⁾.

Na literatura não há trabalhos demonstrando a prevalência de DAC especificamente em pacientes do sexo feminino, portadoras de diabetes do tipo 2 e sem sintomas cardiovasculares.

Quanto às características clínico-epidemiológicas, no grupo estudado, nenhuma mostrou associação significativa com a presença de DAC.

A idade não foi fator discriminante, já que sua média entre as pacientes portadoras e não portadoras de lesão obstrutiva foi muito semelhante, 59,79 (DP = 8,79) e 59,18 (DP = 9,97) anos, respectivamente. De Lorenzo et al. (2002) também não observaram diferença de idade entre os diabéticos portadores ou não de isquemia na cintilografia do miocárdio⁽³⁵⁾.

Por estarem em sua maioria (77%) no período de climatério, este também não foi fator discriminatório da presença da doença arterial coronariana. Talvez, com maior número de pacientes antes do período de climatério, os resultados obtidos sugerissem diferença estatística significativa. Nenhuma outra variável clínica analisada (hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, antecedentes familiares e tabagismo) foi capaz de identificar as portadoras de DAC. Tal constatação pode ser explicada pelo fato de a maioria ser portadora das variáveis clínicas descritas (Anexo 4). No estudo DIAD, o número de fatores de risco associado ao diabetes também não mostrou maior associação com a presença de coronariopatia obstrutiva⁽¹⁷⁰⁾. De Lorenzo et al. (2002) também não verificaram maior prevalência de hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão arterial nos diabéticos com cintilografia sugestiva de isquemia⁽³⁵⁾. Estudo de Zellweger et al. (2004) incluindo 1.737 pacientes diabéticos apresentou 826 pacientes assintomáticos, com 42% de cintilografias anormais, não havendo diferença entre o grupo de sintomáticos e assintomáticos⁽¹⁸⁸⁾.

A dosagem de hemoglobina glicada foi realizada em todas as pacientes, para se excluir eventuais pacientes não portadoras de diabetes e também para se verificar a associação entre níveis alterados de glicemia e DAC significativa.

No presente estudo, a elevação dos valores de hemoglobina glicada não mostrou maior associação com a presença de DAC. Das 58 pacientes com valores acima dos considerados normais, 37 (63,8%) não eram portadoras de DAC, observando-se, ainda, que as médias de hemoglobina

glicada foram iguais a 7,17 (DP =1,92) no grupo de portadoras de DAC e 6,76 (DP =2,19) no grupo de pacientes sem DAC.

Na literatura, alguns trabalhos^(1,64,97,116,130) mostraram associação entre níveis elevados de hemoglobina glicada e maior morbi-mortalidade cardiovascular em diabéticos insulino-dependentes e não insulino-dependentes. Alexander et al. (2000), entretanto, não observaram associação entre a elevação dos valores de hemoglobina glicada e a existência de DAC, quando ajustados para a idade e excluindo a associação de outros fatores de risco cardiovasculares⁽⁶⁾.

4.2 Métodos de investigação de DAC em mulheres diabéticas sem sintomas cardiovasculares

O primeiro desafio no diagnóstico de DAC em pacientes do sexo feminino portadoras de diabetes é determinar qual o melhor método para uma triagem inicial.

4.2.1 Eletrocardiograma clássico de doze derivações em repouso

Este exame adiciona pouca informação na identificação dos portadores de lesão obstrutiva coronariana já que apenas exclui, ou sugere, a presença de evento cardiovascular agudo ou infarto do miocárdio prévio^(55,178).

Com freqüência, o ECG de repouso no sexo feminino apresenta alterações da repolarização ventricular (ADRV), tornando o seu valor na identificação de doença coronariana de pouca relevância^(50,182).

Sabe-se que antes do climatério, a especificidade do eletrocardiograma no diagnóstico de DAC é menor, por serem mais freqüentes as ADRV relacionadas ao estrógeno. Este hormônio é considerado o responsável pela vasoconstrição da rede coronariana, resultando nas alterações da repolarização ventricular mencionadas que são restritas ao

segmento ST e à onda T, assemelhando-se às observadas durante a vigência de compostos digitálicos^(80,108) que têm molécula estruturalmente semelhante ao estrógeno^(121,176). Das 104 pacientes avaliadas, 39 (37,5%) apresentavam ADRV no ECG de repouso.

Quanto à presença de áreas sugestivas de infarto do miocárdio prévio (ondas “Q”), no grupo estudado constatou-se que oito pacientes (0,07%) tinham ECG sugestivo de infarto, não obstante o desconhecimento de evento agudo no passado. Destas, seis apresentavam sugestiva área inativa na parede ântero-septal e duas na parede inferior do ventrículo esquerdo.

4.2.2 Teste ergométrico

Amplamente utilizado como método de escolha na investigação inicial de DAC, segundo a literatura, o teste ergométrico apresenta valores de sensibilidade e de especificidade menores no sexo feminino em relação ao masculino, em torno de 61% e 69%, respectivamente^(141,157,178,181).

No presente estudo, os valores de sensibilidade e especificidade encontrados para o teste ergométrico foram 44,1% e 61,4%, respectivamente.

Um dos inconvenientes do método no sexo feminino é o fato de grande número de exames não ser eficaz, pela baixa capacidade funcional freqüente em mulheres, principalmente nas portadoras de insuficiência vascular periférica^(56,137). No grupo estudado, 43 (42%) pacientes apresentaram teste ergométrico ineficaz, o que talvez tenha sido o motivo da baixa sensibilidade encontrada.

Outro inconveniente é o grande número de testes considerados “falsamente” sugestivos de isquemia. Conforme dito anteriormente, as modificações apresentadas no ECG de repouso, causadas pelos estrógenos, também podem ser responsáveis pela intensificação das alterações eletrocardiográficas ao exercício, mesmo na ausência de obstrução coronariana. Henzlova et al. (2002) comparam três grupos de mulheres que realizaram a cintilografia do miocárdio associada ao teste ergométrico. Apesar

de as cintilografias serem normais, aquelas que faziam reposição hormonal apresentaram 39% de testes ergométricos compatíveis com isquemia, comparativamente a 22% do grupo de pacientes na fase de pré-menopausa e 17% do grupo pós-menopausa, ambos sem reposição hormonal⁽⁷²⁾.

Devido ao grande número de testes “falsos-positivos” na mulher, a Sociedade Americana de Cardiologia padronizou como teste sugestivo de isquemia aquele com infradesnível de ST, medido no ponto Y, igual ou maior que 1,5mm (nas morfologias horizontal, descendente e ascendente lenta). Alguns serviços, entretanto, valorizam na morfologia ascendente lenta, apenas 2,0mm de infradesnível do ponto Y como sugestivo de isquemia (Godoy et al., 2001).

No grupo estudado, das 39 (37,5%) pacientes que apresentavam ADRV no ECG de repouso, 10 (33,3%) apresentaram teste ergométrico considerado sugestivo de isquemia na ausência de DAC significativa, o que, provavelmente, tornou baixa a especificidade do teste.

A associação encontrada entre teste isquêmico e presença de DAC foi sem significância estatística ($p = 0,589$).

Além de a análise do segmento ST, o teste ergométrico possibilita a verificação de manifestação clínica desencadeada pelo esforço, como por exemplo a dor precordial. Estudos anteriores sugerem que a dor típica ao exercício é altamente sugestiva de DAC, mesmo na ausência de alterações isquêmicas de ST^(31,38). Chung (1983) chama a atenção para o fato de que o aspecto mais importante para a avaliação da dor torácica é a sua reprodutibilidade ao exercício⁽²⁸⁾. O significado da dor torácica durante o teste ergométrico foi estudado por Cole et al. (1976)⁽³¹⁾. Em 1.402 pacientes com teste positivo, observaram que a incidência de eventos coronarianos subseqüentes era duas vezes maior entre os indivíduos com angina e depressão do segmento ST em relação àqueles sem angina. Embora o aparecimento de angina aumente sensivelmente o potencial diagnóstico do teste de esforço e apresente importantes implicações prognósticas, a sua ocorrência é relativamente rara no sexo masculino. Weiner et al. (1979) descreveram que apenas 18% de 281 pacientes do sexo masculino com DAC

documentada apresentaram dor precordial durante o teste ergométrico. Em relação ao sexo feminino observaram prevalência bem superior, igual a 58%⁽¹⁷⁸⁾.

A falta de sintomas, mesmo durante episódios de infarto agudo do miocárdio ou angina, é comum nos pacientes diabéticos e pode ser explicada pela presença de neuropatia autonômica envolvendo as fibras aferentes do sistema nervoso simpático. Estas fibras são as consideradas responsáveis pela percepção da dor de origem cardíaca. Estudos clínicos confirmaram a associação entre os infartos silenciosos e a disfunção autonômica dos diabéticos^(96,126,170).

Em mulheres diabéticas sabe-se que a dor precordial é de mais difícil caracterização, mesmo durante o exercício, tornando sua eficácia diagnóstica questionável^(38,163).

Neste estudo, a presença de dor precordial ao esforço mostrou significativa associação com DAC ($p = 0,053$). Apenas 30 (28,8%) pacientes apresentaram dor precordial típica ao esforço, sendo 14 (46,6%) portadoras de DAC. Por outro lado, no grupo de pacientes que não apresentaram precordialgia ao exercício, apenas 20 (27%) eram portadoras de DAC.

O tempo de esforço realizado durante o teste ergométrico pode refletir indiretamente a capacidade funcional^(16,131). Sabe-se que tolerância extremamente baixa ao exercício, mesmo na ausência de sintomas, freqüentemente está associada à disfunção ventricular⁽⁷⁴⁾. Pacientes incapazes de tolerar o teste além de um a dois minutos têm mostrado prevalência de eventos coronarianos superior àqueles com evidências mais objetivas de isquemia, como a depressão do segmento ST⁽⁷⁰⁾. Por vezes encontram-se na prática clínica pacientes com função ventricular esquerda comprometida e que toleram bem o exercício. Benge et al. (1980) demonstraram, pela ventriculografia com radioisótopos, que alguns pacientes com fração de ejeção próxima a 30% ou menos, podem apresentar tolerância praticamente normal ao esforço⁽¹⁶⁾. Este achado, posteriormente confirmado por outros autores, tem levado à hipótese de que nestes pacientes desenvolvem-se mecanismos compensadores (aumento da extração periférica de oxigênio, preservação do

volume sistólico e da reserva cronotrópica, aumento do fluxo linfático pulmonar e a distensibilidade do ventrículo esquerdo) que permitem preservar a capacidade funcional, não obstante a disfunção do VE. Os mesmos autores referem, ainda, que presenciaram casos de pacientes com lesão multiarterial, sinais de isquemia pelo estudo da perfusão do miocárdio e que foram capazes de atingir até a 4ª etapa do protocolo de Bruce (1971)⁽²³⁾.

Tentou-se, neste estudo, correlacionar o tempo de esforço atingido com a presença ou ausência de DAC na cinecoronariografia e, apesar de a limitação de membros inferiores pela DVP e do baixo tempo de esforço atingido, observou-se associação significativa entre o tempo de esforço realizado e a presença de DAC ($p = 0,022$). As pacientes que não eram portadoras de DAC realizaram, em média, 7,53 minutos (DP = 2,56) de exercício versus 6,27 minutos (DP = 2,70) nas pacientes com lesão significativa (Anexo 5).

A frequência cardíaca atingida no grupo de pacientes com e sem DAC também mostrou associação com DAC. No grupo de pacientes com DAC a frequência cardíaca alcançada era menor, em média, igual a 132,45 minutos (DP = 20,43) e nas pacientes sem DAC igual a 142,07 (DP = 20,38), com $p = 0,027$.

Outras variáveis analisadas ao exercício foram: comportamento anormal da pressão arterial, arritmia complexa e incompetência cronotrópica.

Segundo os resultados obtidos, não se observou associação estatisticamente significativa entre o comportamento anormal da pressão arterial ao esforço ou de arritmias complexas desencadeadas pelo esforço e a presença de DAC ($p = 0,573$ e $p = 0,486$, respectivamente).

Como dito anteriormente, durante o TE a pressão arterial sistólica deve aumentar com os níveis crescentes de esforço, enquanto a PA diastólica usualmente não varia ou cai ligeiramente^(65,115). Têm sido descritas observações sobre o comportamento da PA na mulher durante o exercício. De maneira geral, pacientes do sexo feminino apresentam elevação da PA sistólica inferior em relação aos homens⁽¹⁴⁷⁾. Para Ellestad (1986), tal comportamento é justificado pelo fato de que a mulher utiliza pouco o volume sistólico para aumentar o débito cardíaco durante o exercício, fazendo-o,

principalmente, por variação da FC⁽³⁹⁾. Irving et al. (1976) mostraram que a aparente alteração da curva de pressão arterial na mulher não está ligada à presença de lesões obstrutivas coronarianas ou à disfunção cardíaca⁽⁷⁸⁾.

No grupo ora estudado, devido ao baixo tempo de esforço realizado, a análise da curva de pressão arterial ficou prejudicada. Apenas duas pacientes apresentaram a pressão arterial sistólica “em platô”, sendo ambas portadoras de DAC. Nenhuma paciente apresentou queda da PA sistólica ao esforço.

Considerou-se, também, comportamento anormal, a elevação exacerbada da pressão arterial diastólica frente ao exercício, tentando-se verificar associação com DAC nestes casos. Das 50 pacientes com elevação da PA diastólica ao esforço, 15 (30%) eram portadoras de DAC, enquanto no grupo das pacientes sem elevação, 19(35%) apresentavam lesões coronarianas ($p = 0,573$).

Quanto à presença de arritmias complexas desencadeadas pelo exercício e a sua associação com DAC, estudos prévios, como o de Bourne* em 1927, Mann** em 1952 e Fletcher et al. (1974)⁽⁴⁸⁾ relataram maior incidência de DAC nos pacientes que apresentavam arritmias desencadeadas ou exacerbadas pelo exercício.

Frolkis et al. (2003) demonstraram, em 29.244 pacientes, que a presença de arritmias na fase de recuperação, imediatamente após o esforço, pode ser considerada melhor preditora de morte cardiovascular, em comparação com a arritmia complexa durante o esforço máximo. Justificaram tal achado pela presença de atenuação da reativação vagal após o exercício nos portadores de arritmia. Encontraram, ainda, maior frequência de arritmia pós-exercício no sexo masculino em relação ao feminino⁽⁵¹⁾.

No estudo ora em discussão, 32 (30,7%) pacientes apresentaram arritmia complexa durante o exercício, sendo apenas 12 (37,5%) portadoras de DAC. Dentre as 70 pacientes sem DAC, 20 (28,5%) apresentaram arritmia ao

* Bourne G: An attempt at the clinical classification of premature ventricular beats. Quart J Med 20:219, 1927.

** Man RH: Premature ventricular contractions and exercise. Proc Staff Meet Mayo Clin 27:383, 1952.

esforço. Nenhuma paciente apresentou arritmia apenas na fase de recuperação.

Sabe-se que a FC aumenta linearmente durante o exercício dinâmico de acordo com o incremento da carga de trabalho e do consumo de O₂ ⁽¹⁷⁸⁾ e que no sexo feminino observa-se maior elevação da FC em relação ao masculino ^(148,182).

O principal fator que determina a FC máxima durante o esforço é a motivação do indivíduo de exercitar o máximo do seu limite. Idosos podem estar mais limitados por baixo tônus muscular ou por limitações físicas. Portadores de insuficiência vascular periférica, também podem ter seu desempenho prejudicado por causa não cardiológica ⁽¹⁸³⁾.

Portadores de distonia neurovegetativa apresentam desproporção entre o nível de esforço realizado e a frequência cardíaca, sendo observados valores desproporcionais desta em baixos níveis de esforço ⁽³⁹⁾. Por outro lado, doenças que afetam o nódulo sinusal (infarto do miocárdio ou doença intrínseca do nó sinusal) atenuam a resposta normal da FC durante o teste de esforço ⁽²⁸⁾. O estudo de McNeer et al. (1978) correlacionou a incapacidade de elevação da FC até 120 bpm com maior incidência de eventos cardiovasculares ⁽¹¹⁵⁾.

Afastando-se as condições que mais freqüentemente reduzem a elevação da FC durante o exercício (medicamentos, entre outras já mencionadas), seu aumento inadequado pode ser um sinal importante de doença coronariana grave. Para Ellestad (1986), pacientes com incompetência cronotrópica apresentam a mesma incidência de eventos coronarianos em relação a pacientes com depressão de ST ⁽³⁹⁾. Azarbal et al. (2004) verificaram que a incompetência cronotrópica (IC) é um importante preditor de mortalidade cardíaca e que deveria ser incorporada aos algoritmos de estratificação de risco pelo teste ergométrico. Verificaram, ainda, que o diabetes foi o fator de risco subsequente prevalente no grupo de pacientes com essa alteração. Entretanto, no seu estudo, a cintilografia do miocárdio foi superior como preditor de mortalidade e de eventos cardiovasculares em relação à incompetência cronotrópica ⁽¹¹⁾.

Os mecanismos envolvidos na redução da reserva cronotrópica não são totalmente esclarecidos. Sheffield et al. (1978) não consideraram a existência de um déficit cronotrópico real, levando em conta a pequena elevação da FC ao esforço como resposta à hipóxia miocárdica que reduz a capacidade de a fibra gerar estímulos⁽¹⁴⁸⁾.

Neste estudo, observou-se associação significativa entre a IC no teste ergométrico e a presença de DAC ($p = 0,031$). Das 34 pacientes com DAC, 26 (73,5%) apresentaram critérios sugestivos de incompetência cronotrópica, concordando com os achados de Azarbal et al. (2004).

Mais recentemente, outras informações obtidas da análise conjunta de variáveis do teste de esforço, como o *score* de Mark et al. (1991)⁽¹⁰⁷⁾, que incorpora em uma fórmula manifestação de dor precordial, desvios do segmento ST e tempo de exercício ou gasto metabólico no protocolo de Bruce (1971), e o índice delta ST/FC, que corrige o infradesnível de ST para a elevação da frequência cardíaca, trouxeram incremento nos valores prognósticos do teste ergométrico no sexo feminino. Porém, por não comprovarem valor diagnóstico definido, optou-se por não incluir tal análise no presente estudo.

Em resumo, as variáveis do teste ergométrico que mostraram associação importante com a presença de DAC significativa na cinecoronariografia foram a precordialgia desencadeada pelo esforço, o tempo de esforço realizado e a presença de incompetência cronotrópica.

4.2.3 Teste cardiopulmonar

Conforme mencionado anteriormente, o teste cardiopulmonar pode fornecer informações valiosas a respeito da capacidade funcional. Neste estudo, tentou-se avaliá-lo na identificação de pacientes diabéticas portadoras de DAC. Devido ao menor custo em relação ao estudo da perfusão e à possibilidade de associação das variáveis eletrocardiográficas e clínicas obtidas ao esforço aos parâmetros funcionais, como o VO_2 máximo, o limiar

anaeróbico e o comportamento do pulso de O₂ ao exercício, talvez o TCP pudesse ser um método diagnóstico não-invasivo de melhor custo-efetividade em relação ao teste ergométrico e à cintilografia do miocárdio sob estímulo farmacológico.

São poucos os estudos publicados verificando a utilidade do método para a investigação de DAC^(159,167,183,187). A maioria dos estudos anteriormente publicados que envolvem o teste cardiopulmonar é relacionada à avaliação da disfunção ventricular esquerda e ao prognóstico cardiovascular. Porém são descritos valores reduzidos de VO₂ pico e do limiar anaeróbico nos pacientes portadores de doença arterial coronariana grave⁽⁶⁸⁾. Klainman et al. (1998) também demonstraram que as variáveis ventilatórias estão reduzidas no pico do esforço quando se comparam pacientes hígidos com portadores de DAC, principalmente os portadores de angina, encontrando redução de 60-70% dos valores de VO₂máx; redução do VO₂ no limiar anaeróbico e redução do pulso de O₂⁽⁸⁹⁾.

Deve-se levar em consideração que os valores de VO₂ máx. são afetados pelo sexo e pela idade⁽⁴⁶⁾. Em qualquer idade, o VO₂ máx. é 15-30% maior no sexo masculino, o que talvez seja decorrência de uma maior concentração de hemoglobina, de maior massa muscular e de maior volume sistólico nos homens^(47,48,106).

No grupo aqui estudado, observou-se que apenas o VO₂ pico, mostrou associação com a presença de DAC (p = 0,004). A média do VO₂ pico no grupo sem DAC foi superior, igual a 16,41 (DP = 4,57). No grupo das portadoras de DAC foi igual a 13,59 (DP = 3,55) (Anexo 6).

O estudo de Meyer et al. (1995) verificou associação entre o limiar anaeróbico reduzido e a presença de isquemia em pacientes do sexo masculino com DAC conhecida⁽¹¹⁸⁾. Klainman et al. (1996) sugerem que pacientes com angina durante o esforço possuem VO₂ máx, limiar anaeróbico e pulso de O₂ mais baixos em relação aos pacientes assintomáticos, independente da gravidade do comprometimento arterial coronariano, incluindo no estudo 58 pacientes do sexo masculino⁽⁹⁰⁾. Em outro trabalho, os mesmos autores compararam os parâmetros funcionais VO₂máx, pulso O₂ e o LAV de

pacientes antes e após revascularização percutânea, observando melhora significativa nos três parâmetros citados após a revascularização, concluindo que o TCP seria um método eficaz na avaliação funcional dos resultados da angioplastia⁽⁸⁹⁾.

Zafir et al. (1999) verificaram que o LAV foi o parâmetro do TCP considerado melhor preditor de isquemia diagnosticada pela cintilografia do miocárdio. Constataram também, que esta correlação apenas é verificada para isquemia acima de 20% do VE e que pacientes com isquemia discreta a moderada podem apresentar todas as variáveis do TCP preservadas⁽¹⁸⁷⁾.

Neste estudo o limiar anaeróbico não mostrou associação com DAC ($p = 0,953$). A média de seus valores encontrados no grupo com DAC foi igual a 11,71 (DP = 3,58) e, no grupo sem DAC, igual a 11,75 (DP = 3,61). Tal fato talvez possa ser justificado pelo baixo tempo de esforço realizado pelas pacientes estudadas.

O comportamento do pulso de O_2 ao exercício também pode estar alterado nos portadores de isquemia⁽⁹⁰⁾. O comportamento do platô ou com queda durante o exercício reflete deficiência inotrópica e, portanto, pode estar relacionado à cardiopatia⁽⁸⁹⁾. Em termos práticos, quando se observa queda do pulso de O_2 durante um teste cardiopulmonar, comparando a um teste prévio, em paciente portador de insuficiência coronariana, pode significar a progressão da doença pela conseqüente redução da reserva miocárdica.

Beaver et al. (1986) e Belardinelli et al. (2005) compararam o teste ergométrico com o teste cardiopulmonar na identificação de pacientes com DAC, utilizando como padrão ouro a cintilografia do miocárdio. Como resultado, obtiveram valores superiores de sensibilidade e especificidade para o TCP (87% e 74% *versus* 46% e 66%, respectivamente). A variável capaz de prever isquemia na cintilografia foi o pulso de O_2 (comportamento em platô, com o incremento do esforço)^(13,15).

Entretanto nas pacientes avaliadas não se observou associação significativa entre o comportamento do pulso de oxigênio ao esforço e a presença ou ausência de DAC ($p = 0,626$). A média do pulso O_2 no grupo sem DAC foi igual a 8,24 (DP = 2,35) e no grupo com DAC, igual 8,00 (DP = 2,06).

Também não houve associação entre a queda do pulso de O₂ e o esforço com a presença de DAC ($p = 0,360$).

Os trabalhos de literatura citados anteriormente, com a finalidade de investigação de isquemia, não foram especificamente para pacientes do sexo feminino portadoras de diabetes. O menor nível de atividade física diária realizada por este grupo específico de pacientes parece influenciar negativamente em sua capacidade funcional. Sabe-se que o LAV não pode ser medido de forma precisa no grupo de pacientes portadores de baixa capacidade funcional⁽¹¹⁸⁾. Como ele depende muito mais do efeito da atividade física em nível periférico e devido à baixa capacidade funcional encontrada neste grupo, a ausência de associação encontrada entre o LAV e a DAC talvez possa ser explicada.

Quanto ao tempo de esforço alcançado no TCP, observou-se que por ter sido realizado, em geral, após o teste ergométrico (fator treino) as pacientes realizaram tempo maior de exercício no TCP. As portadoras de DAC realizaram, em média, 8,54 minutos (DP = 2,94) e as pacientes sem DAC 9,02 minutos (DP = 2,36), sem diferença estatística significativa ($p = 0,417$).

A frequência cardíaca, entretanto, teve comportamento bem semelhante ao apresentado durante o teste ergométrico. As pacientes portadoras de DAC tiveram FC atingida, em média, igual a 130,85 batimentos por minuto (DP = 20,19), enquanto o grupo sem DAC apresentaram-na igual a 142,21 (DP = 20,75) ($p = 0,025$).

4.2.4 Cintilografia de perfusão do miocárdio sob a infusão de dipiridamol

O grande espectro de aplicações clínicas da cintilografia de perfusão miocárdica é fundamentado, essencialmente, nos princípios que regem a formação de imagem e que oferecem informações funcionais. A identificação, por meio de análises qualitativas da gravidade e da extensão dos defeitos de perfusão do miocárdio permite estabelecer a repercussão funcional de uma obstrução coronariana. Como nem sempre uma lesão anatômica da

artéria coronária produz alterações isquêmicas e, portanto, funcionais, há situações em que para o tratamento uma investigação conjunta anatômica e funcional seria a conduta mais adequada.

Além de a importância na estratificação de risco e no manuseio clínico, a cintilografia de perfusão do miocárdio é considerada um importante método não-invasivo que adiciona exatidão diagnóstica ao teste ergométrico para ambos os sexos, promovendo incremento nos valores de sensibilidade e especificidade na detecção de DAC^(26,33,41,44,49,73). Sua elevada especificidade é particularmente útil para identificar mulheres com teste ergométrico considerado “falso positivo”^(54,104).

A eficácia diagnóstica do método foi comprovada por inúmeros estudos. Em metanálise de 122 estudos de pacientes com suspeita de DAC ou com coronariopatia conhecida, a sensibilidade média da cintilografia com tálio-201 pela técnica plana foi de 84% e a especificidade média de 87%⁽¹⁶⁴⁾. Em uma revisão de 13 estudos com o mesmo indicador e a técnica de SPECT, a média de sensibilidade elevou-se para 88%, sem diminuir a especificidade (87%)⁽¹⁶⁹⁾. Pode-se observar que, com os já citados avanços da metodologia, os valores de sensibilidade e especificidade mostraram incremento, como os valores de sensibilidade e especificidade encontrados para os estudos realizados com Mibi-^{99m}Tc pela técnica de Gated-SPECT, que são iguais a 95% e 94,1%, respectivamente^(127,138,144,161).

Até o presente momento, encontra-se na literatura pequeno número de estudos envolvendo a cintilografia do miocárdio em mulheres (Tabela 3).

Taillefer et al. (1997) compararam estudos com tálio-201 e MIBI - ^{99m}Tc em 115 mulheres, e não encontraram diferença estatisticamente significativa na sensibilidade entre os dois fármacos. Porém houve grande incremento da especificidade nas pacientes que realizaram estudo com e sem Gated-SPECT (92% x 67 %, respectivamente)⁽¹⁵⁸⁾.

Tabela 3 - Valores de sensibilidade e especificidade da cintilografia de perfusão do miocárdio no sexo feminino

Autor	Técnica	Estresse	Nº mulheres	Sensib. (%)	Especif. (%)
Friedman et al. (1982) ⁽⁴⁹⁾	Plana	Exercício	60	75	97
Hung et al. (1984) ⁽⁷⁵⁾	Plana	Exercício	92	75	91
Melin et al. (1985) ⁽¹¹⁷⁾	Plana	Exercício	93	58	80
Kong et al. (1992) ⁽⁹⁴⁾	Plana	Farmacológico	43	87	58
Chae et al. (1993) ⁽²⁶⁾	SPECT	Exercício	243	71	65
Ficaro et al. (1996) ⁽⁴³⁾	SPECT	Ambos	59	86	87
Ficaro et al. (1996) ⁽⁴³⁾	SPECT-C.A.	Ambos	59	93	98

Legenda: SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography; C.A. - Correção de Atenuação; Sensib. - Sensibilidade; Especif. - Especificidade

Quanto às possíveis particularidades do método, segundo o sexo, sabe-se que há diferenças nas imagens relacionadas à distribuição da radioatividade entre homens e mulheres^(146,147,158).

Nas mulheres, pode haver aparente redução da radioatividade na parede anterior do VE causada por atenuação dos fótons pelo tecido mamário. De acordo com o tamanho e o formato das mamas, a atenuação também pode ser verificada na parede ântero-lateral. Em geral, o ápice não é afetado pela atenuação mamária o que ajuda a distinguir atenuação de menor captação por lesão na artéria coronária descendente anterior. Deve-se tomar o cuidado em posicionar as mamas de maneira semelhante nas duas etapas de aquisição das imagens (estresse e basal).

No grupo estudado, três (2,8%) pacientes apresentaram menor concentração radioativa, interpretada como alteração da perfusão na parede anterior, sugestiva de isquemia na ausência de obstrução significativa (>70%) da artéria DA. Estas eram portadoras de lesão obstrutiva considerada de moderada gravidade (entre 50-69,9% de obstrução), não devendo, portanto,

serem considerados como estudos “falsos positivos” e sim, como estudos que demonstraram lesões funcionalmente superiores ao grau de obstrução anatômica.

A avaliação funcional pela cintilografia de perfusão do miocárdio pode demonstrar se uma estenose promove isquemia por meio de estímulo físico ou farmacológico^(105,129).

Para pacientes incapazes de atingir nível adequado de exercício físico, como é freqüentemente o caso das mulheres, a cintilografia sob o estímulo farmacológico constitui uma alternativa indicada, já que as informações que oferece independem da realização de exercício físico^(79,150). Os fármacos mais usados para esta finalidade são o dipiridamol, a adenosina e a dobutamina.

Estudos anteriores verificaram valor comparável para os estímulos com dipiridamol e adenosina, em relação às imagens após o exercício^(63,128). Já a cintilografia com dobutamina mostra valores de sensibilidade e especificidade um pouco inferiores^(109,149).

Young et al. (1984) compararam a superioridade da cintilografia do miocárdio associada ao estímulo farmacológico com dipiridamol em comparação ao teste ergométrico submáximo em discriminar pacientes de baixo e alto riscos cardiovasculares⁽¹⁸⁶⁾.

Devido à baixa capacidade funcional verificada no grupo estudado (43% de testes ineficazes) fez-se de grande importância a investigação diagnóstica por método que não exigiu esforço intenso e com alto poder diagnóstico, como a cintilografia associada à infusão de dipiridamol.

Em relação ao método especificamente para a investigação de doença arterial coronariana em diabéticos e segundo o sexo, Kang et al. (1999), avaliando 203 pacientes diabéticos e 260 não diabéticos, pela cintilografia do miocárdio e protocolo com a utilização de dois radioisótopos (tálio-201 e MIBI-^{99m}Tc), concluíram que, para valores discriminantes de 50% e de 70% de estenose do diâmetro da luz arterial coronariana, as sensibilidades e especificidades em ambos os sexos não eram diferentes⁽⁸⁴⁾.

No presente estudo, os valores de sensibilidade e especificidade para a cintilografia do miocárdio sob estímulo farmacológico com dipiridamol no diagnóstico de DAC foram, respectivamente, 94,1% e 94,2%.

O estudo DIAD recentemente publicado mostrou que 22% dos 522 pacientes randomizados para a cintilografia sob estímulo de adenosina apresentaram resultados anormais, sendo 40% portadores de defeitos de perfusão considerados moderados a severos⁽¹⁷⁰⁾. Porém tal investigação também não verificou a exatidão diagnóstica do método segundo o sexo.

No presente estudo, ao se verificar a associação entre as variáveis obtidas pela cintilografia sob estímulo farmacológico e analisar a cinecoronariográfica, observou-se que a maioria das variáveis apresentou importante associação.

Quanto à avaliação da perfusão, tanto a presença de isquemia quanto a de fibrose apresentaram associação com $p = 0,001$ (Anexo 7). Das 34 pacientes portadoras de lesão significativa detectada pela cinecoronariografia, apenas 2 (1,9%) não foram identificadas pela cintilografia, sendo uma paciente portadora de lesão de 80% na artéria coronária descendente anterior e a outra paciente na coronária direita. Ambas apresentavam perfusão e função contrátil preservadas (espessamento sistólico, contratilidade e fração de ejeção normais). Provavelmente as lesões não eram funcionalmente importantes.

Em relação à extensão e gravidade, quanto maior e mais grave o defeito fotopênico, maior a associação com DAC ($p = 0,001$). Para defeitos de perfusão de pequena e média extensões, não houve concordância em um estudo de cada categoria. Para grande extensão todas as pacientes foram identificadas. Em relação à gravidade, o mesmo ocorreu. Quando a gravidade da isquemia era pequena (traduzida por uma hipocaptção discreta), em duas de sete pacientes o estudo não identificou DAC. Todas as pacientes cuja cintilografia foi interpretada como isquemia considerada moderada ou grave apresentavam DAC.

As informações funcionais obtidas das imagens de perfusão trazem importante contribuição ao diagnóstico e ao prognóstico de DAC^(17,144). Estudo prévio comprovou que essa afirmação é particularmente verdadeira na

diferenciação da etiologia isquêmica da disfunção ventricular em relação às demais etiologias^(20,32). Na etiologia isquêmica, costuma-se encontrar alterações regionais da função e nas demais etiologias as alterações são globais e difusas.

Outro parâmetro funcional analisado foi o valor de fração de ejeção basal antes e após o estímulo farmacológico, sendo que ambos mostraram associação importante com DAC ($p = 0,001$). As médias de fração de ejeção basal para as pacientes com DAC foram mais baixas se comparadas às das pacientes sem DAC, respectivamente, 0,50 (DP = 0,14) e 0,60 (DP = 0,12). As médias encontradas de FE após dipiridamol foram 0,47 (DP = 0,15) para pacientes com DAC e 0,59 (DP = 0,13) para aquelas sem doença arterial. Constatou-se, então, que as portadoras de DAC apresentavam FE inferior na fase basal e que após a infusão do dipiridamol apresentavam maior diminuição em relação às pacientes sem DAC (Anexo 7).

Yamagishi et al. (2002) demonstraram que o uso dos valores de FE de repouso e após “estresse” na detecção de doença multiarterial produz incremento na sensibilidade diagnóstica⁽¹⁸⁴⁾. Alguns trabalhos demonstram também a importância dos valores de FE na avaliação do prognóstico cardiovascular^(24,143,144).

No presente estudo, a queda da fração de ejeção após a fase do estímulo farmacológico em relação à basal não mostrou associação significativa com DAC ($p = 0,651$). Este foi um achado muito freqüente no grupo estudado (43,3% do total de pacientes). Das 45 pacientes com a referida queda após a fase de dipiridamol, apenas 16 (35,5%) eram portadoras de DAC. Pode-se tentar explicar essa discordância com os relatos da literatura pelas alterações de microcirculação comuns nos pacientes diabéticos e que durante o estímulo farmacológico podem causar isquemia subendocárdica e queda da FE, mesmo na ausência de lesão obstrutiva anatomicamente grave.

As alterações de espessamento sistólico e das contratilidades global e regional mostraram importante associação com DAC ($p = 0,001$). Das 34 pacientes portadoras desta doença, 26 (76,4 %) apresentaram alteração do espessamento sistólico e 25 (73,5%) da contratilidade regional após a infusão

do dipiridamol. Emmett et al. (2002) correlacionaram o grau de estenose coronariana com a presença de alterações da contratilidade e do espessamento sistólico pós-estresse pela técnica de gated-SPECT. Alterações reversíveis de contratilidade e do espessamento sistólico revelaram alta especificidade para estenoses angiográficas igual a 94% em geral e por território vascular, igual a 100%⁽⁴¹⁾.

A dilatação do VE e a captação pulmonar de MIBI na fase de estresse apresentaram associação com DAC ($p = 0,017$ e $p = 0,003$, respectivamente). Das 34 pacientes com DAC, 15 (44,1%) apresentaram dilatação de VE, enquanto apenas 15 pacientes (21,4%) sem DAC apresentaram a mesma dilatação. O estudo de Emlein et al. (1996) verificou que o incremento das dimensões da cavidade do VE após a infusão de dipiridamol foi o melhor preditor de eventos cardiovasculares em pacientes submetidos à cirurgia vascular⁽⁴⁰⁾.

Além de a análise categórica qualitativa da presença de dilatação do VE, realizou-se, também, a análise das médias obtidas de VSF e VDF^(52,132). Verificou-se que nas pacientes com DAC os valores eram acima dos normais padronizados e bem superiores aos encontrados nas pacientes sem DAC. As médias de VSF e de VDF nas pacientes com DAC foram, respectivamente, 61,44ml (DP = 48,16) e 107,59ml (DP = 49,08) e nas pacientes sem DAC, 38,51ml (DP = 29,15) e 83,34ml (DP = 34,72).

A tabela 4 compara os valores de normalidade dos VDF e VFS do Gated-SPECT pelos “softwares” QGS e ECTb, em relação aos valores obtidos pelo ecocardiograma e pela ressonância nuclear magnética.

Tabela 4 - Valores de normalidade dos VSF e VDF em ml pela técnica de gated-SPECT e software QGS e ECTb em relação aos demais métodos diagnósticos (ECO-ecocardiograma e RNM - ressonância nuclear magnética)

	Nichols et al. (2002) QGS ⁽¹²⁷⁾	Nichols - ECTb ⁽¹²⁷⁾	ECO	RNM
VDF(ml)	84 ± 26	105 ± 33	95 - 112	108 - 130
VSF(ml)	33 ± 17	35 ± 17	35 - 38,6	35 - 49,3

Sharir et al. (2001) demonstraram a importância dos valores dos volumes sistólico final e diastólico finais, bem como da fração de ejeção após o estresse no prognóstico cardiovascular. Neste estudo, o principal preditor de eventos em um ano foi o VSF > 70ml⁽¹⁴³⁾.

A captação pulmonar esteve presente em pequeno número de pacientes. Apenas 4 (3,8%) apresentavam captação pulmonar após o estímulo farmacológico, sendo todas portadoras de DAC. Nos portadores de disfunção ventricular esquerda em repouso ou induzida pelo estresse pode ocorrer extravasamento do radiofármaco para o espaço intersticial pulmonar, devido ao aumento da pressão diastólica final^(57,66,67,82). Adicionalmente, com o tempo circulatório prolongado, ocorre aumento da atividade radioativa nos campos pulmonares.

Estudos de Boucher et al. (1980), Gibson et al. (1982) e Kaminek et al. (2002) demonstram a importância desta variável e de suas implicações clínicas no diagnóstico e no prognóstico de pacientes coronarianos. Embora este fenômeno seja mais freqüente na cintilografia com tálio-201, ele pode ser observado na cintilografia com Mibi-^{99m}Tc^(21,57,82).

Uma das possibilidades da técnica de gated-SPECT é a sua capacidade de avaliar ambas as funções do VE e do VD. Em certos processos, como na hipertensão pulmonar, a perfusão e a função ventricular esquerda podem estar preservadas, enquanto a função ventricular direita, acentuadamente prejudicada. Outras doenças podem ter ambas as funções alteradas. A avaliação das funções ventriculares direita e esquerda pode ser de

grande valor no diagnóstico diferencial entre as disfunções ventriculares de etiologia isquêmica das não-isquêmicas⁽³²⁾.

No presente estudo, como dito anteriormente, a dilatação do VE mostrou associação significativa com DAC, entretanto a dilatação de VD não mostrou tal associação ($p = 0,546$). Das 12 pacientes portadoras de dilatação do VD, apenas 3 (25%) apresentavam DAC.

Outra variável analisada foi a dilatação transitória ventricular esquerda (TID) após a infusão de dipiridamol.

Estudos anteriores demonstraram que a dilatação transitória do ventrículo esquerdo após a fase de estresse, em geral, está relacionada à falência ventricular esquerda, guardando forte associação à doença arterial coronariana com disfunção isquêmica induzida pelo estresse, elemento de valor preditivo inquestionável na determinação de sobrevida⁽¹⁴⁴⁾.

Daou et al. (2002) verificaram que o número de segmentos com hipoperfusão, a captação pulmonar nas imagens de estresse e a dilatação transitória foram variáveis relacionadas à gravidade da doença arterial coronariana. Os mesmos autores observaram que a captação pulmonar apresentou maior exatidão diagnóstica do que a “transient ischemic dilation” (TID)⁽³³⁾.

Hansen et al. (2002) também verificaram em 1.129 pacientes, forte associação entre a presença de TID após a infusão de dipiridamol e a maior gravidade da DAC, atribuindo a dilatação da cavidade ventricular a uma menor perfusão subendocárdica difusa⁽⁶⁶⁾.

Neste estudo ora em discussão, observou-se associação significativa entre as presenças de TID e de DAC ($p = 0,001$).

Além de a análise dos parâmetros da perfusão e da função ventricular, obtida pela cintilografia, foram também avaliadas as variáveis clínicas e eletrocardiográficas durante a infusão de dipiridamol.

A variável clínica dor precordial não mostrou associação significativa com DAC ($p = 0,166$). Das 34 pacientes portadoras de DAC, apenas 9 (26,4%) apresentaram precordialgia durante a infusão de dipiridamol.

As alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia durante a infusão do dipiridamol mostraram associação significativa com DAC ($p = 0,053$). Das nove pacientes com alteração no ECG, 6 (66,67%) eram portadoras de DAC, entretanto não se observou associação entre o infradesnível do segmento ST e a circulação colateral importante na CINE. ($p = 0,467$) Das nove pacientes com infradesnível de ST durante a infusão de dipiridamol, apenas 4 (44,4%) eram portadoras de circulação colateral importante. As alterações do segmento ST, durante a infusão de dipiridamol, sugestivas de isquemia, parecem ser secundárias ao fenômeno de “roubo de fluxo”. Este fenômeno ocasiona hipoperfusão subendocárdica no local da artéria coronária com obstrução.

Chambers, Brown (1988) verificaram que a presença de circulação colateral pode ser a responsável pelas alterações do segmento ST⁽²⁷⁾. Durante a hiperemia provocada pela infusão de dipiridamol, o fluxo sanguíneo é desviado da região dependente de circulação colateral para a região irrigada por artéria sem lesão obstrutiva, resultando em menor fluxo pela circulação colateral e isquemia subendocárdica na área que estava sendo suprida apenas pelo fluxo proveniente da circulação colateral. Villanueva et al. (1992) demonstraram que pacientes com maior magnitude das alterações isquêmicas da perfusão após a infusão de dipiridamol são aqueles nos quais mais se observa infradesnível do segmento ST ($2,3 \pm 0,04$ segmentos com hipoperfusão versus $0,9 \pm 0,1$, com $p < 0,001$)⁽¹⁶⁶⁾. Para Nishimura et al. (1993), a presença de circulação colateral também foi a responsável pelas alterações do segmento ST durante a infusão de dipiridamol⁽¹²⁸⁾.

Em relação à segurança do método, o número e a gravidade dos efeitos apresentados foram semelhantes aos descritos na literatura por Lette et al. (1995) (Tabela 5)⁽¹⁰¹⁾.

Tabela 5 – Paraefeitos relacionados à administração de dipiridamol venoso

Eventos	Presente estudo	Lette et al. (1995)
Dor precordial	20,1%	19,7%
Cefaléia	17,3%	12,2%
Tonturas	3,8%	11,8%
Alterações de segmento ST	8,6%	7,5%
Arritmias	5,7%	5,2%
Náuseas	1,9%	4,6%
Hipotensão	1,9%	4,6%
Rubor facial	5,7%	3,4%
Taquicardia	0%	3,2%
Dispneia	3,8%	1,0%

Não se observaram paraefeitos graves, como morte ou infarto do miocárdio na população estudada. Todos os paraefeitos apresentados foram prontamente revertidos com a administração de aminofilina endovenosa.

Abstract

Background: Cardiovascular disease is the main cause of cardiac death among diabetic patients. The myocardial ischemia is frequently asymptomatic, leading to late diagnosis and making prognosis worse. This is particularly true for women, for whom this diagnostic possibility is often disregarded. As the risk of coronary artery disease (CAD) can be modified by appropriate screening, early diagnosis is highly beneficial, particularly when regarding females. The decision of which non-invasive diagnostic method should be used in the initial screening is difficult. The prevalence of the disease must be known in order to justify a broad survey, mainly in the female population.

Objectives: Assessing the prevalence of CAD in female patients with type two diabetes without cardiovascular symptoms. Comparing the obtained results by the exercise treadmill test (ETT), cardiopulmonary test (CPT) and myocardial perfusion scintigraphy (MPS) with ^{99m}Tc -MIBI after intravenous dipyridamole with the results from quantitative cinecoronariography (CINE), with the aim of identifying the most efficient method in the investigation of significant CAD (more than 70% obstruction). Verifying which of the parameters found on the three methods would be linked to the presence of CAD.

Patients and Methods: The prospective study included 104 type 2 diabetic female patients, mean age 59 years, with no cardiac symptoms, who had already been submitted to CINE. After formal authorization, all patients performed ETT, CPT, MPS, as well as HbA_{1c} dosage, within two months from CINE and without cardiovascular procedures in between. Exercise treadmill test and the CPT were performed using the standard modified Bruce protocol. Pharmacological MPS was performed by gated-SPECT technique with MIBI- ^{99m}Tc and two days protocol. For each method two experts blinded to all other results analyzed studies. The agreement between observers was assessed by *Kappa* statistics (for categorical variables) and by interclass correlation coefficient (for numerical variables). For the statistical analysis of the results patients groups were compared by Pearson's Chi-squared (χ^2) test for categorical variables and by Student T test for numerical variables.

Results: The observed prevalence of significant CAD was 32,7%. The parameters from ETT, which showed association with

CAD were chest pain during exercise, ($p = 0,053$), chronotropic incompetence ($p = 0,031$), the time of exercise performed ($p = 0,022$) and the possibility to achieve at least 85% of predicted maximal heart rate during the ETT ($p = 0,045$). The presence of ST-segment depression had no significant association with CAD ($p = 0,589$). From the CPT the only parameter that showed association with CAD was peak oxygen uptake ($p = 0,004$). Many parameters from MPS with dipyridamole infusion presented significant association with CAD: presence of suggestive ischemia or scar at perfusion imaging ($p=0,001$); the severity and the extension of ischemia ($p = 0,001$); basal left ventricular ejection fraction (LVEF) and also LVEF after dipyridamole ($p = 0,001$); transient ischemic dilation ($p = 0,001$); wall motion and wall thickening abnormalities ($p = 0,001$); LV enlargement ($p = 0,017$), higher diastolic and systolic volumes ($p = 0,001$) and pulmonary uptake ($p = 0,017$). There were no severe side-effects during dipyridamole infusion. **Conclusions:** The obtained results suggest a high prevalence of CAD in asymptomatic female patients with type 2 diabetes. The non-invasive method which has shown best association with the presence of significant CAD is pharmacological myocardial perfusion imaging with dipyridamole. Thus, this should be the screening test of choice in this specific patient group.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)