

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA**

**MAUREN BERTOLDO AZAMBUJA GONZALEZ**

**QUANTIFICAÇÃO DA DILATAÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA  
NA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA PERFUSIONAL**

**PORTO ALEGRE**

**2010**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

**MAUREN BERTOLDO AZAMBUJA GONZALEZ**

**QUANTIFICAÇÃO DA DILATAÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA NA  
CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA PERFUSIONAL**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do Grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

**Orientador**

**Prof. Dr. LUIZ CARLOS BODANESE**

**PORTO ALEGRE**

**2010**

**MAUREN BERTOLDO AZAMBUJA GONZALEZ**

**QUANTIFICAÇÃO DA DILATAÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA NA  
CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA PERFUSIONAL**

**Aprovada em 16 de setembro de 2010**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. João Carlos Guaragna

---

Prof. Dr. Jarbas Rodrigues de Oliveira

---

Prof. Dr. Mario Wiehe

---

Prof. Dr. Luiz Claudio Danzman

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

G643Q Gonzalez, Mauren Bertoldo Azambuja  
Quantificação da dilatação ventricular esquerda na cintilografia miocárdica  
perfusional / Mauren Bertoldo Azambuja Gonzalez. Porto Alegre: PUCRS, 2010.  
72 f.: il. tab.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande  
do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e  
Ciências da Saúde. Mestrado em Clínica Médica.

**1. DILATAÇÃO. 2. DISFUNÇÃO VENTRÍCULAR ESQUERDA/cintilografia. 3.  
CARDIOMIOPATIA MIOCÁRDICA. 4. CINTILOGRAFIA. 5. ERGOMETRIA. 6. ISQUEMIA  
MIOCÁRDICA. 7. ESTUDOS TRANSVERSAIS. 8. ESTUDOS OBSERVACIONAIS.  
I. Bodanese, Luiz Carlos. II. Título.**

**C.D.D.  
616.12  
C.D.U. 616.127-005.4(043.3)  
N.L.M. WG 202**

“Para sê grande, sê inteiro; nada teu exagera ou exclui; sê todo em cada coisa; põe quanto és no mínimo que fazes; assim, em cada lago, a lua toda brilha porque alta vive.”

Fernando Pessoa

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese, pela oportunidade de aprender e de trabalhar sob sua orientação; pela atenção, pela presença, pela dedicação e pelo interesse neste projeto.

Ao meu pai, Roberto, pelo exemplo, pelo estímulo, pela dedicação e pelos anos de horas extras na minha ausência.

À minha mãe, Zulmara, pelo apoio e pelo carinho.

Ao meu marido, Cristiano, pelo amor, pela compreensão, pela ajuda e pela paciência. Dedico este trabalho a ti.

Aos colegas e amigos Airton S. Yamada, Luiz Carlos Woellner, Adriana H. Butsugam, Cristina E. Ueda, Heitor N. Sado, Rita Perussolo, Dalton Précoma, Gabriela Bier e Cristiane Alessi, por sua contribuição imensa no meu aprendizado da Medicina Nuclear.

Aos colegas João Giongo, Maurice Formigheri e Gabriel Santos, responsáveis pelas ergometrias.

Aos amigos e mestres Sérgio do Canto Pereira e Sérgio Lima, pelo apoio nos primeiros passos deste projeto.

Ao Dr. Luis Sérgio Fragomeni, pela gentileza no auxílio com a língua inglesa.

Ao Dr. Rudah Jorge, pelo apoio à pesquisa e pelo estímulo constante à evolução.

Ao Hospital São Vicente de Paulo, pela oportunidade de ser parte da sua equipe e por fornecer estrutura para a prática médica de boa qualidade.

A todas as funcionárias do serviço de Medicina Nuclear do Hospital São Vicente de Paulo, pela competência e pelo carinho com os pacientes.

Aos colegas de mestrado, pela amizade e pela parceria destes dois anos.

Ao Prof. Dr. Mário Wagner, que me fez apreciar a epidemiologia e me apresentou ao EndNote.

Ao Prof. Dr. Irenio Gomes da Silva Filho, pela análise dos dados.

A todos os profissionais da Pós-Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, em especial ao Ernesto e à Vanessa.

A todos os profissionais do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas, em especial à Rosa.

À Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pela oportunidade e pela estrutura.

À bibliotecária Rosária, pelo auxílio.

Aos pacientes, pela confiança.

Aos médicos que nos confiam os corações dos seus pacientes.

A todos que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento.

Obrigada!

## RESUMO

**Fundamento:** O índice de dilatação transitória pode ser determinado através do teste ergométrico ou estresse farmacológico. Desconhece-se se o tipo de estresse tem impacto sobre os valores médios do índice de dilatação transitória. **Objetivo:** Comparar os valores médios do índice de dilatação transitória na cintilografia com  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, em pacientes submetidos a teste ergométrico em esteira, versus estresse com dipiridamol. O objetivo secundário foi avaliar o impacto sobre o valor médio do índice exercido pelas características demográficas, pelos fatores de risco para doença arterial coronariana e pela gravidade da isquemia. **Metodologia:** O estudo transversal incluiu 200 pacientes entre 40 e 70 anos, portadores ou não de fatores de risco para cardiopatia isquêmica, com ou sem diagnóstico prévio de cardiopatia isquêmica. A separação entre grupos foi seqüencial. O software 4D-MSPECT calculou o índice de dilatação transitória e forneceu um sistema de escores para análise da perfusão. **Resultados e Conclusão:** O valor do índice de dilatação transitória médio do grupo submetido ao teste ergométrico foi de 1,06 (+/-0,23). O do grupo submetido ao estresse com dipiridamol foi de 1,10 (+/-0,22);(p=0,200). Não houve associação entre o tipo de estresse e os valores médios do índice de dilatação transitória. Encontrou-se associação entre os valores médios do índice e a faixa etária, somente para os pacientes do grupo do teste ergométrico (p= 0,009). Os resultados do nosso estudo demonstram que o índice de dilatação transitória não difere quando os pacientes são submetidos a estresse pelo teste ergométrico em esteira ou estresse farmacológico pelo dipiridamol.

**Palavras-chaves:** dilatação, ergometria, cintilografia, isquemia.

## ABSTRACT

**Background:** The left ventricular transient ischemic dilation ratio may be accessed through an ergometric stress test or a pharmacological stress test. It is not certain if the application of either test has any impact over the mean values for left ventricular dilation ratio. **Objectives:** To compare the mean values of left ventricular dilation ratio found at myocardial perfusion scintigraphy with stress/rest  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi in patients who underwent ergometric stress versus those who underwent pharmacological stress and to evaluate the impact on the mean values of left ventricular dilation ratio in relation to demographic characteristics, coronary artery disease risk factors and the severity of myocardial ischemia. **Methods:** The cross-sectional study included 200 patients with ages from 40 to 70 years, with or without risk factors or previous diagnosis of ischemic heart disease. The groups were sequentially separated. Left ventricular dilation ratio was automatically calculated, using 4D-MSPECT software and data analyzed for detection of left ventricular perfusion. **Results and Conclusions:** The mean values of the ergometric stress group was 1.06(+/-0.23). The pharmacological stress group values were 1.10 (+/-0.22);(p=0.009). There was no association between the stress type and the mean values of left ventricular dilation ratio. There was a relation between age and mean values of left ventricular dilation ratio only for patients from the ergometric stress group (p=0.009). Results showed no difference in left ventricular dilation ratio with either ergometric or dipyridamole stress test. **Key words:** dilatation, ergometry, radionuclide imaging, ischemia

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Mapa Polar .....	25
----------------------------	----

**LISTA DE TABELAS DO ARTIGO**

Tabela 1 .....	57
Tabela 2 .....	58

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>CMP</b>	Cintilografia miocárdica perfusional
<b>DAC</b>	Doença arterial coronariana
<b>DCV</b>	Doença cardiovascular
<b>DCVS</b>	Doenças cardiovasculares
<b>DVP</b>	Doença vascular periférica
<b>IC</b>	Insuficiência cardíaca
<b>IAM</b>	Infarto agudo do miocárdio
<b>IDT</b>	Índice de dilatação transitória
<b>SPECT</b>	Single photon emission computed tomography
<b>SSS</b>	Summed Stress Score
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TEP</b>	Tomografia por emissão de pósitrons
<b>UH</b>	Unidades Hounsfield

## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>mCi</b>	Milicurie
<b>ml/g/min</b>	Mililitros por grama por minuto
<b>mg/L</b>	Miligramas por litro
<b>mSv</b>	Miliesievert
<b>99mTc</b>	Tecnécio-99-metaestável
<b><sup>18</sup>F</b>	Flúor-18
<b>FDG</b>	fluorodeoxiglicose
<b><sup>13</sup>N</b>	Nitrogênio-13
<b>Km/h</b>	Quilômetros por hora

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	
2.1	Investigação por imagem da doença arterial coronariana .....	18
2.1.1	A Medicina Nuclear .....	19
2.1.1.2	A tomografia por emissão de pósitrons .....	19
2.1.1.3	A cintilografia miocárdica perfusional .....	22
2.1.1.3.1	Princípios básicos da cintilografia miocárdica perfusional .....	22
2.1.1.3.2	Tipos de estresse associados à cintilografia .....	25
2.1.1.3.3	Radiofármacos usados na cintilografia miocárdica perfusional ....	26
2.1.1.3.4	Cintilografia no diagnóstico e na estratificação do prognóstico da doença arterial coronariana .....	30
2.1.1.3.5	Limitações da cintilografia miocárdica perfusional .....	33
2.1.1.3.6	Perspectivas futuras da cintilografia miocárdica perfusional .....	35
2.1.1.3.7	O índice de dilatação transitória na cintilografia miocárdica perfusional .....	36
<b>3.</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>39</b>
<b>4.</b>	<b>HIPÓTESES .....</b>	<b>41</b>
	Hipótese operacional .....	41
	Hipótese conceitual .....	41
<b>5.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>42</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>43</b>
<b>6.</b>	<b>ARTIGO ORIGINAL .....</b>	<b>48</b>
	<b>ANEXO A Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>68</b>

<b>ANEXO B</b> Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS .....	72
<b>ANEXO C</b> Comprovante de submissão do artigo ao Arquivos Brasileiros de Cardiologia .....	73

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Prevalência e desfechos associados à doença arterial coronariana

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa global de mortalidade. As principais manifestações clínicas das doenças cardiovasculares (DCVS) incluem o infarto do miocárdio (IAM), a doença arterial coronariana (DAC), o acidente vascular cerebral (AVC), a doença vascular periférica (DVP) e a insuficiência cardíaca (IC). Em muitos casos, esses desfechos clínicos resultam da aterosclerose, uma doença progressiva da parede arterial, caracterizada por espessamento focal e obstrução do lúmen vascular<sup>1</sup>. Aproximadamente 70% da mortalidade pela DCV é atribuída à DAC<sup>2</sup>.

O Brasil, desde a década de 40, vem passando por um processo de inversão das curvas de mortalidade. Observa-se um declínio na mortalidade por doenças infecciosas e um concomitante aumento na mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis e por causas externas. Esse processo ocorreu em todos os países hoje desenvolvidos, onde a população de idosos é cada vez mais expressiva. Em 1930, as DCVS eram responsáveis por apenas 11.8% das mortes nas capitais do país. Em 1996, esse percentual subiu para 27.4%. Dados do Ministério da Saúde, apurados no ano de 2000, revelam que as DCVS ocupam o primeiro lugar nas estatísticas de mortalidade por grupo de causas na população brasileira, com 32% dos óbitos. As DCVS são ainda responsáveis por aproximadamente 10% de todas as hospitalizações do Sistema Único de Saúde<sup>3</sup>.

A mortalidade proporcional causada pelas DCVS cresce progressivamente com a elevação da faixa etária, representando o percentual de 15.3% dos óbitos de adultos jovens entre os 20 e 49 anos de idade, embora a faixa com 50 anos ou mais de idade seja a primordialmente atingida. Esses dados mostram a importância das DCVS no panorama populacional brasileiro,

onde se observa uma elevação da expectativa de vida e um conseqüente aumento da população de idosos<sup>3</sup>.

No Rio Grande do Sul, há mais de três décadas, o IAM é a causa mais freqüente de óbitos na população adulta. A mortalidade cresce para ambos os sexos, com o aumento da faixa etária. Em 2005, 29.6% das mortes no estado deveram-se às doenças do aparelho circulatório, aparecendo em segundo lugar as neoplasias, com 20.8 %, seguidas pelas doenças do aparelho respiratório, com 11.7%<sup>4</sup>.

A DAC afeta ainda 12.9 milhões de norte-americanos<sup>5</sup>.

A incidência de morte, do IAM, do AVC, ou das hospitalizações por eventos aterotrombóticos, em um ano, é de 14% para pacientes com doença aterosclerótica estabelecida e de 5 % para pacientes que possuem mais do que dois fatores de risco para DAC. O aumento da expectativa de vida da população sugere que o sistema de saúde tornar-se-á insustentável a longo prazo. Portanto, é sensato considerar a DCV um problema de saúde pública<sup>6</sup>.

A DCV também é a principal causa de morte em países de nível sócio-econômico baixo e moderado e causa três vezes mais mortes do que as infecções mais letais associadas. Nos países em desenvolvimento, ela afeta adultos jovens, ou seja, indivíduos ativos do mercado de trabalho, causando impacto econômico adicional<sup>6</sup>. Sendo assim, o diagnóstico precoce da DAC é o objetivo principal dos testes diagnósticos cardíacos, sejam eles invasivos ou não<sup>7</sup>.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Investigação por imagem da doença arterial coronariana

Existem vários métodos diagnósticos para avaliar a doença arterial coronariana em ambas formas não invasiva e invasiva.

Técnicas de imagem não invasivas podem diagnosticar a doença cardíaca micro e macrovascular. A doença macrovascular afeta as artérias coronárias epicárdicas maiores e evolui enquanto as placas ateroscleróticas crescem dentro do lúmen vascular. Além dos sintomas, o diagnóstico depende da identificação das anormalidades anatômicas (estenoses) nas artérias coronárias, ou depende das consequências funcionais das estenoses na função regional ventricular, ou no fluxo de reserva coronariano<sup>8</sup>.

Alguns dos métodos diagnósticos disponíveis hoje são a tomografia computadorizada, a medicina nuclear, o ecocardiograma de estresse e a ressonância nuclear magnética cardíaca. As artérias coronárias epicárdicas podem ser analisadas pelo cateterismo cardíaco, ou pela angiografia não invasiva disponível na tomografia computadorizada *multi-slice*. A análise semi-quantitativa da perfusão miocárdica regional pela medicina nuclear fornece um teste diagnóstico robusto, não invasivo e freqüentemente disponível na avaliação da isquemia miocárdica. O ecocardiograma de estresse e a ressonância magnética cardíaca permitem a análise da cinesia ventricular em situações de estresse cardíaco<sup>8</sup>.

## 2.1.1 A Medicina Nuclear

### 2.1.1.2 A tomografia por emissão de pósitrons

A Medicina Nuclear abrange todas as aplicações do emprego de materiais radioativos para o diagnóstico, tratamento e pesquisa médica <sup>9</sup>. Usa isótopos emissores de radiação (radioisótopos) na realização da cintilografia, da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e da tomografia por emissão de pósitrons (TEP). A TEP pode ser executada associada à tomografia computadorizada (TC), originando a TEP-TC <sup>10</sup>.

A TEP é um método que permite análise qualitativa e quantitativa. Na análise qualitativa (visual), pode-se avaliar o grau e o padrão da distribuição do radioisótopo nas paredes do ventrículo esquerdo. Os pacientes hígidos apresentam concentração homogênea do radioisótopo nas paredes ventriculares. Portadores da DAC apresentam áreas de menor concentração relativa do radioisótopo, mostrando área de hipoperfusão na parede ventricular correspondente à artéria coronariana estenosada. A análise quantitativa mensura o fluxo sanguíneo miocárdico, em mililitros por grama por minuto (ml/g/min). A quantificação é mais precisa e reprodutível que a análise qualitativa. A quantificação ainda permite a avaliação direta da seqüela funcional das estenoses coronarianas e a mensuração dos efeitos dos tratamentos farmacológico ou invasivo da DAC. A TEP usa radioisótopos como o rubídeo-82, a <sup>13</sup>N-amônia e o <sup>18</sup>F-FDG no estudo da perfusão miocárdica <sup>11</sup>.

A TEP possui sensibilidade média de 90% (variação de 83% a 100%) no diagnóstico de estenoses coronarianas maiores que 50% do lúmen vascular, com especificidade média de 89% (variação de 73% a 100%). A maioria dos dados disponíveis na literatura médica é oriunda de estudos com TEP sem a TC <sup>10</sup>.

O rubídeo-82 possui meia-vida física de 76 segundos. É um cátion monovalente análogo do potássio, ou seja, sua entrada no miócito é dependente da bomba de sódio e potássio. Sua fração de extração cardíaca

varia de 50% a 60% em repouso. A estenose coronariana reduz o transporte intra-celular deste traçador <sup>11</sup>. O valor prognóstico na TEP com rubídeo-82, associada ao estresse farmacológico com dipiridamol, foi avaliada por um estudo que seguiu uma coorte por três anos. A frequência anual de morte cardíaca e IAM foi de 0.4%, 2.3% e 7.0% para perfusão normal, perfusão anormal em grau discreto e perfusão anormal em graus moderado a acentuado, respectivamente, com valor de  $p < 0,001$ . Da mesma forma que para a SPECT, a TEP com defeitos perfusionais acentuados e/ou extensos está associada a aumento na frequência de eventos adversos, como o IAM e a morte cardíaca <sup>12</sup>.

Nos exames cardíacos de Medicina Nuclear, a palavra “*gated*” indica que a imagem foi adquirida enquanto o paciente era monitorado simultaneamente ao eletrocardiograma (ECG). A *gated*-TEP permite a avaliação da função ventricular em repouso e durante o pico do estresse farmacológico cardíaco, enquanto o *gated*-SPECT fornece imagens a partir dos trinta minutos subsequentes ao estresse <sup>13</sup>. É sabido que indivíduos hígidos têm aumento da fração de ejeção ventricular esquerda no pico do estresse com vasodilatadores <sup>14</sup>. Mas na presença de DAC, a variação da fração de ejeção ventricular esquerda, do repouso para o estresse, é relacionada inversamente com a magnitude das anormalidades perfusionais durante o estresse, refletindo assim o miocárdio em risco <sup>13</sup>.

A TEP pode ser realizada com a <sup>13</sup>N-amônia, um radiofármaco que possui meia-vida física de dez minutos. A fração de extração cardíaca basal deste radioisótopo varia entre 70 e 80%. Ao entrar no miócito, a <sup>13</sup>N-amônia é incorporada no ciclo da glutamina e não deixa mais o meio intra-celular <sup>11</sup>. A *gated*-TEP com <sup>13</sup>N-amônia avalia a função ventricular regional e global <sup>15</sup>. A quantificação do fluxo coronariano miocárdico em ml/g/min de tecido e a razão entre o fluxo no pico do estresse sobre o fluxo em repouso possuem relação inversa com a gravidade da estenose coronariana <sup>13</sup>.

A TEP cardíaca é mais comumente executada com o <sup>18</sup>F-FDG. O <sup>18</sup>F-FDG refere-se à fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18, radioisótopo que tem meia-vida física de 110 minutos. O <sup>18</sup>F-FDG é um marcador do metabolismo da glicose, que deve ser analisado em conjunto com qualquer traçador de perfusão para avaliar a presença de miocárdio viável. Em jejum,

70% das necessidades metabólicas energéticas do miocárdio originam-se do metabolismo dos ácidos graxos e 30% originam-se do metabolismo da glicose. A oxidação dos ácidos graxos ocorre na mitocôndria e é muito sensível à privação de oxigênio, ou seja, é reduzida na hipóxia associada às estenoses coronarianas. Portanto, na isquemia e na hipóxia, predomina a glicólise. A energia oriunda da glicólise é insuficiente para manter o trabalho mecânico dos miócitos, mas é suficiente, pelo menos em uma fase inicial, para manter a viabilidade celular. Esta condição é conhecida como miocárdio hibernante. A manutenção da glicólise depende de haver fluxo sanguíneo mínimo para o aporte de glicose e para remoção do subproduto da glicólise, o lactato intra-celular. Concentrações elevadas de lactato intra-celular inibem a glicólise, causando a perda do gradiente de concentração de íons na membrana celular, o que leva à morte do miócito <sup>10</sup>.

A TEP com <sup>18</sup>F-FDG é superior à cintilografia miocárdica perfusional (CMP) com tálio-201 no diagnóstico de miocárdio viável, pois 20 a 40% das áreas diagnosticadas como fibroses na cintilografia com tálio-201 representam, na verdade, áreas de isquemia severa. Portanto, a CMP pode falhar no diagnóstico diferencial entre isquemia e fibrose. A combinação do estudo da perfusão miocárdica (seja pela TEP ou pela CMP), com o estudo do metabolismo de glicose miocárdico pela TEP, auxilia no diagnóstico correto da viabilidade. Em pacientes sem estenoses coronarianas, as imagens da perfusão e do metabolismo da glicose são similares. A associação de uma área miocárdica de hipoperfusão com tálio-201, que demonstra captação de <sup>18</sup>F-FDG, é o indicador cintilográfico de miocárdio hibernante. Áreas totalmente fibróticas não concentram o <sup>18</sup>F-FDG. A discordância entre a hipoperfusão e o hipermetabolismo da glicose associa-se com 80% de chance de melhora funcional do ventrículo esquerdo, após procedimentos de revascularização miocárdica. A concordância do hipofluxo e do hipometabolismo indica baixa probabilidade de melhora funcional do ventrículo esquerdo, mesmo após procedimentos de revascularização miocárdica <sup>11</sup>.

As perspectivas futuras na investigação da DAC abrangem novos testes diagnósticos <sup>6</sup>. A imagem molecular vem evoluindo e desenvolveu-se um método de ressonância magnética, onde micelas que possuem afinidade pelos receptores dos macrófagos, presentes nas placas de ateroma, são acopladas

ao gadolínio <sup>16</sup>. Outra alternativa seria a TC com um contraste de nanopartícula iodada, que é concentrada seletivamente por macrófagos e detectou aterosclerose aórtica em estudos experimentais <sup>17</sup>. Já o ultra-som com microbolhas detectou adesão celular em vasos de camundongos, em estudos experimentais <sup>18</sup>.

### **2.1.1.3 A cintilografia miocárdica perfusional**

#### **2.1.1.3.1 Princípios básicos da cintilografia miocárdica perfusional**

A cintilografia usa radiofármacos que se concentram no miocárdio, proporcionalmente ao fluxo coronariano. Assim, depende do aporte do radiofármaco ao miocárdio e da presença de miócitos metabolicamente ativos para concentrá-lo. A cintilografia reflete a perfusão e a viabilidade dos miócitos, e a redução da perfusão relativa regional das estenoses hemodinamicamente significativas. A cintilografia reflete, ainda, a perda do número de células viáveis, como ocorre no pós-infarto. A incidência do feixe de radiação emitido pelo paciente sobre o cristal de iodeto de sódio do detector da gama-câmara causa a emissão de fótons de luz pelo cristal. Assim, cada feixe que interage com o cristal produz um ponto cintilante de luz. A luz estimulará o circuito eletrônico do aparelho, originando um sinal elétrico. Este sinal é enviado ao sistema eletrônico acoplado, para determinar o número das contagens por área e pontos luminosos, que são detectados nos eixos x e y para formação das imagens cintilográficas. As imagens são digitalizadas e armazenadas em diferentes mídias, sendo impressas em papel ou em filme radiológico <sup>9</sup>.

O instrumento padrão para obtenção das imagens cintilográficas é a Câmara de Cintilação de Anger, conhecida mundialmente como gama-câmara <sup>19, 20</sup>. Atualmente, as câmaras à cintilação conseguem adquirir imagens enquanto se movimentam e modificam sua posição em relação ao paciente. Tais imagens permitem análises em diferentes planos e cortes, o que é definido como técnica tomográfica de imagem por utilização de fótons únicos

(Single Photon Emission Computed Tomography – SPECT). Desta forma, são obtidas as imagens cintilográficas tomográficas do miocárdio <sup>9</sup>.

A associação do radioisótopo com um fármaco, com especificidade para determinado órgão de interesse, origina o radiofármaco. Na década de 1990, surgiu o radioisótopo mais utilizado em Medicina Nuclear, o tecnécio-99-meta-estável. O tecnécio-99m (<sup>99m</sup>Tc) é, sem dúvida, o radiofármaco que possui as melhores características físicas para a obtenção de imagens em câmaras de cintilação. Uma das suas várias vantagens em relação ao tálio-201 é a energia mais adequada ao cristal de iodeto de sódio, o cristal padrão das câmaras à cintilação. Cintilografias com tecnécio-99m são executadas com maior rapidez e expõem o paciente a uma menor dose absorvida de radiação, em relação às cintilografias com tálio-201 <sup>7</sup>. Ao ser obtido do gerador sob a forma de pertecnetato-99mTc, pode ser utilizado na execução da cintilografia miocárdica perfusional (CMP) ao ser associado ao sestamibi <sup>9</sup>.

A literatura sobre CMP relata sensibilidade média de 87% (alcance de 71% a 97%) no diagnóstico de estenoses angiográfica maiores que 50% e especificidade média de 73% (alcance de 36 a 90%) <sup>21</sup>. A tomografia por emissão de pósitrons possui sensibilidade média de 91% (alcance de 83% a 100%) e especificidade média de 89% (alcance de 73% a 100%) no diagnóstico de estenoses angiográfica maiores que 50% do lúmen vascular <sup>13</sup>.

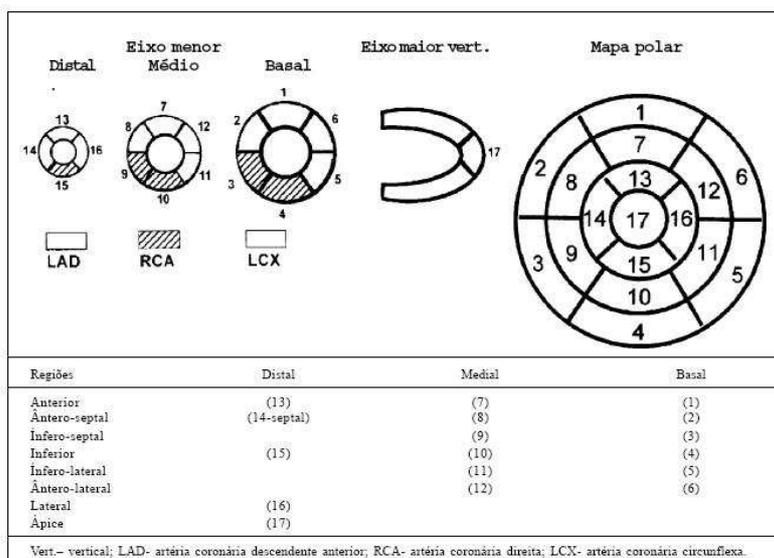
A CMP fornece imagens do ventrículo esquerdo em repouso e na fase pós-estresse. As imagens da perfusão miocárdica fornecidas pela cintilografia podem ser interpretadas de forma qualitativa, através da análise visual, pelo médico nuclear. Os diferentes padrões de captação e retenção dos radiofármacos permitem a diferenciação de tecidos normais, isquêmicos e fibróticos. O miocárdio normal apresenta captação semelhante do radiofármaco nas paredes do ventrículo esquerdo, nas fases do repouso e pós-estresse. O miocárdio isquêmico apresenta hipocaptação relativa do radiofármaco na parede ventricular afetada nas imagens de estresse e captação normal nas imagens do repouso. O miocárdio fibrótico apresenta hipocaptação relativa do radiofármaco na parede afetada nas duas fases do estudo <sup>9</sup>.

As imagens da perfusão miocárdica podem ser interpretadas de forma semi-quantitativa. Desenvolveu-se um sistema de escores, que divide o miocárdio em dezessete segmentos e considera uma escala numérica,

determinada pelo computador. Esta escala considera os valores da seguinte forma: zero=normal; 1= tênue hipocaptção do radiofármaco ; 2= moderada hipocaptção; 3= acentuada hipocaptção; 4= ausência de captação do radiofármaco. Os escores 3 e 4 associam-se a estenoses coronarianas superiores a 90%. Portanto, quanto maior for o número de segmentos acometidos, maior a extensão do processo e quanto maior a soma dos escores, maior a gravidade. Calcula-se o somatório dos valores atribuídos a cada segmento, representativo da fase de estresse e denominada SSS (*summed stress score*). Valores numéricos de SSS menores ou iguais a 3 são considerados normais, entre 4 e 8 discretamente anormais, entre 9 e 13 moderadamente anormais e a partir de 14 francamente anormais<sup>9</sup>.

A análise quantitativa da perfusão miocárdica refere-se aos mapas polares, reconstruções bidirecionais do ventrículo esquerdo elaboradas para englobar em uma única imagem a distribuição relativa do radiofármaco por todo o ventrículo esquerdo. Por ser apresentado sob forma circular e assemelhar-se a um alvo, o mapa polar é denominado, na língua inglesa, como *Bull's Eye*. A captação do radiofármaco, representativa da perfusão, é demonstrada por uma escala de cores, sendo que o ápice do ventrículo esquerdo ocupa o centro do “alvo” e a periferia do círculo corresponde à base do coração. É possível visualizar esta imagem ao imaginar o ápice cardíaco comprimido em direção à base, transformando um órgão tridimensional em uma figura de duas dimensões. Os programas que reconstroem tais imagens comparam as imagens de cada paciente com as imagens de um banco de dados de indivíduos normais, do mesmo sexo e da mesma idade. Os programas quantificam os defeitos perfusionais em relação ao número de contagens por pixels de cada região ventricular e comparam os desvios-padrão existentes, em relação às áreas de perfusão normal<sup>9</sup>.

A **figura 1** mostra a representação gráfica do mapa polar <sup>9</sup>.



**Figura 1:** Mapa Polar. Figura disponível na Primeira Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Medicina Nuclear.

### 2.1.1.3.2 Tipos de estresse associados à cintilografia

A CMP é executada associada ao teste ergométrico em esteira, ou ao estresse farmacológico com vasodilatadores como o dipiridamol ou a adenosina, ou com inotrópicos como a dobutamina. Não se realiza nenhum tipo de estresse em pacientes com dor torácica aguda <sup>22</sup>.

O estresse farmacológico com vasodilatadores não é afetado pelo uso de drogas antianginosas e aumenta o fluxo arterial coronariano em quatro a seis vezes em relação ao basal, ou seja, causa um aumento de fluxo maior que o exercício físico associado ao teste ergométrico <sup>11</sup>.

Os efeitos colaterais associados ao dipiridamol ocorrem em cerca de 50% dos pacientes. Em sua maioria, são associados ao efeito vasodilatador, como cefaléia e rubor facial. São efeitos raros vômitos, broncoespasmo, hipotensão e arritmias. Pode haver dor torácica, que não deve ser interpretada como isquêmica <sup>23</sup>.

A adenosina produz vasodilatação coronariana pela ativação do receptor A2 da parede vascular e seu efeito vasodilatador é mais potente que o efeito

vasodilatador do dipiridamol. As xantinas possuem afinidade pelos receptores A<sub>2</sub> da adenosina e reduzem o seu efeito vasodilatador. A prevalência de efeitos colaterais induzidos pela adenosina é maior que a dos induzidos pelo dipiridamol, pois estima-se que 80% dos pacientes submetidos a estresse farmacológico com adenosina apresentem efeitos colaterais <sup>23</sup>.

A dobutamina pode ser administrada aos pacientes incapazes de realizar teste ergométrico, por qualquer razão, e portadores de qualquer contra-indicação à administração do dipiridamol e da adenosina. A dobutamina é um estimulador potente dos receptores cardíacos beta-1 e um estimulador suave dos receptores beta-2 e alfa-1. Assim, produz alterações hemodinâmicas que mimetizam o exercício físico, ou seja, seu efeito vasodilatador é menor que o efeito da adenosina e do dipiridamol <sup>9</sup>.

Em 2008, o Food and Drug Administration aprovou um novo fármaco para realização de estresse químico à cintilografia, o regadenoson, que pode ser usado em pacientes com asma ou doença broncopulmonar obstrutiva leve <sup>24</sup>.

#### **2.1.1.3.3 Radiofármacos usados na cintilografia miocárdica perfusional**

O FDA aprovou três fármacos, além do tálio-201, para a prática da imagem nuclear cardíaca: o sestamibi, o tetrofosmin e o teboroxime, sendo que apenas os dois primeiros estão disponíveis comercialmente <sup>7</sup>.

A CMP pode ser realizada com tálio-201. O tálio-201 emite predominantemente radiação na faixa energética de 69 a 83 keV, além de uma menor quantia de radiação com 166 e 135 keV. Possui meia-vida física de setenta e três horas e comporta-se, *in vivo*, como um análogo do potássio. Como o potássio é o principal cátion do meio intra-celular, usa-se seu análogo no estudo da perfusão miocárdica <sup>11</sup>. O tálio-201 entra nos miócitos principalmente através da bomba de sódio e potássio. Outro mecanismo auxiliar é por processo de difusão facilitada, também conhecida como sistema de co-transporte. Oubáína e digitálicos bloqueiam a bomba de sódio e potássio,

enquanto o furosemide inibe o sistema de co-transporte. A sua excreção é basicamente renal e os rins são os órgãos que recebem a maior dose absorvida de radiação <sup>10</sup>. Em condições de fluxo sanguíneo normal, cerca de 88% da atividade administrada do tálio-201 é extraída na sua primeira passagem pelos vasos coronarianos. A fração de extração aumenta em situações de fluxo sanguíneo reduzido, como ocorre na presença de estenoses coronarianas. O pico da captação miocárdica do tálio-201 ocorre entre dez a vinte minutos após a sua administração e 5% da dose administrada localiza-se no miocárdio. Quando comparado aos agentes de perfusão marcados com o tecnécio-99m, a extração miocárdica do tálio-201 correlaciona-se de forma mais linear com o aumento do fluxo coronariano, mantendo-se assim até que esse fluxo alcance duas vezes e meia o valor basal. O tálio-201 tem sido cada vez menos empregado devido ao seu perfil energético menos favorável à câmara à cintilação e a meia-vida física longa, quando comparado com o tecnécio-99m. Estes fatos explicam as suas desvantagens em relação às cintilografias com tecnécio-99m, como a maior dose absorvida de radiação para o paciente e a execução mais lenta do exame <sup>11</sup>.

A associação do tecnécio-99m com o sestamibi origina o radiofármaco mais comumente usado na CMP, o <sup>99m</sup>Tc-sestamibi (2-metoxiisobutil isonitrila), um membro da família das isonitridas. O radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-sestamibi é um cátion monovalente, onde um átomo de tecnécio-99m liga-se a seis átomos de isonitrila. O <sup>99m</sup>Tc-sestamibi entra nos miócitos por difusão passiva e tem afinidade pelas mitocôndrias intra-celulares, pois estas possuem carga elétrica negativa. O <sup>99m</sup>Tc-sestamibi permanece dentro do miócito em condições de integridade da membrana celular, ou seja, não se concentra em miócitos não viáveis. Então, o <sup>99m</sup>Tc-sestamibi é primariamente um marcador da perfusão miocárdica e sua principal limitação é superestimar a extensão de áreas de necrose do ventrículo esquerdo. Sua concentração intra-celular pode ser até cento e quarenta vezes maior que sua concentração sérica. Sua principal via de excreção é hepatobiliar <sup>10</sup>.

A fração de extração cardíaca do <sup>99m</sup>Tc-sestamibi corresponde a 65% . Aproximadamente 1 a 2% da atividade administrada concentra-se no ventrículo esquerdo. Portanto, a fração de extração e a captação cardíaca são menores que as do tálio-201 <sup>11</sup>. A menor fração de extração é compensada,

parcialmente, pela administração de atividades que resultam em imagens com boa estatística de contagens, fornecendo imagens cintilográficas de boa qualidade, associadas à melhor radioproteção dos pacientes. Enquanto estudos com tálio-201 são feitos com atividades de 2 a 3 mCi, estudos com  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi são feitos com atividades entre 10 a 30 mCi. O tálio-201 exige doses menores, devido a sua meia-vida física maior e devido ao fato de originar átomos de mercúrio no seu decaimento. Os radiofármacos com tecnécio-99m possuem vantagens em relação ao tálio-201. Primeiro, a energia do tecnécio-99m é ideal para a aquisição de qualquer imagem cintilográfica, pois produz imagens de maior qualidade. Segundo, a meia-vida física do tecnécio-99m é de seis horas, em relação às setenta e três horas do tálio-201. Isto permite que se administre ao paciente atividades dez a quinze vezes maiores, resultando em imagens cintilográficas com maior número de contagens, ou seja, imagens mais nítidas. Além disso, permite um exame com aquisição mais rápida. Finalmente, o tecnécio-99m está disponível através do gerador de molibdênio, vinte e quatro horas por dia, enquanto o tálio-201 tem disponibilidade semanal <sup>25</sup>.

O grau da captação cardíaca do  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi é proporcional ao fluxo sanguíneo coronariano, em condições fisiológicas. Porém, existe um patamar máximo da captação deste radioisótopo pelos miócitos, provavelmente devido ao mecanismo de difusão relacionado a sua captação celular. Este patamar faz com que o  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi subestime o fluxo arterial coronariano em situações de fluxo homogeneamente reduzido. Assim, é teoricamente possível que uma estenose coronariana de graus discreto a moderado não se associe à redução necessária do fluxo, para que o defeito perfusional seja evidenciado na imagem cintilográfica com  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. Um exemplo desta situação é a cintilografia negativa em portadores de estenoses coronarianas inferiores a 50% do lúmen vascular <sup>25</sup>.

A CMP pode ser realizada ainda com o  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmin, um membro da classe das difosfinas. O  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmin é um radiofármaco lipofílico e como o  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi concentra-se dentro das mitocôndrias dos miócitos. Após cinco minutos, 1.2% da dose administrada encontra-se no miocárdio <sup>11</sup>. Por ser mais lipofílico que o  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, sua meia-vida biológica cardíaca e hepática é mais rápida. Assim, permite iniciar a aquisição

das imagens cintilográficas com um intervalo de tempo menor após sua administração, do que o  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. Sua fração de extração cardíaca é aproximadamente 54%. Da mesma forma que o  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, o  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmin pode subestimar a presença de estenoses coronarianas discretas, quando em comparação com o tálio-201, pois ambos possuem fração de extração cardíaca inferior à fração de extração do tálio-201 <sup>25</sup>. O  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmin e o  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi apresentam as mesmas vantagens sobre o tálio-201, ou seja, menor dose absorvida de radiação para o paciente e execução mais rápida do exame <sup>10</sup>. O  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmin possui excreção mais rápida que o  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi através do sistema hepatobiliar, o que permite que sejam obtidas imagens quinze a trinta minutos antes do tempo usual de aquisição de imagens do  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. Isto significa que a cintilografia é encerrada com maior rapidez <sup>26</sup>.

O  $^{99m}\text{Tc}$ -teboroxime é um agente lipofílico neutro, da classe das dioximas, que entra no miócito por difusão passiva. Sua fração de extração cardíaca, maior que 90% é superior à fração de extração do tálio-201. A captação cardíaca e o clareamento sérico do  $^{99m}\text{Tc}$ -teboroxime são bem rápidos. Como permanece no miocárdio por no máximo seis minutos, inviabiliza o seu uso rotineiro, porque a aquisição da cintilografia demora aproximadamente vinte minutos <sup>10</sup>.

Um ensaio clínico randomizado avaliou pacientes submetidos à CMP com tálio-201,  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ou  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmin e estresse farmacológico com adenosina e após submetidos a cateterismo cardíaco. O estudo não achou diferença significativa na sensibilidade e na especificidade da cintilografia para diagnóstico da DAC, para cada um dos três radioisótopos <sup>27</sup>.

#### **2.1.1.3.4 Cintilografia no diagnóstico e na estratificação do prognóstico da doença arterial coronariana**

A CMP tem sua indicação mais precisa nos pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de DAC. Na prática clínica, a cintilografia tem boa relação custo-benefício em pacientes com probabilidade pré-teste moderada (para diagnóstico) e alta (para prognóstico) <sup>22</sup>.

Sabe-se que uma CMP efetiva é aquela na qual o paciente atingiu 85% da frequência cardíaca máxima para a idade. A CMP normal, em pacientes com estresse efetivo, seja em estresse em esteira ou farmacológico, define que o paciente tem baixo risco de eventos cardíacos em um período de um ano de seguimento <sup>22</sup>. Uma metanálise concluiu que a cintilografia normal associa-se com uma taxa anual de eventos cardíacos de 0.6% <sup>28</sup>. Outro estudo mostrou que esta baixa taxa de eventos cardíacos, para pacientes com cintilografia normal, é similar para o <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, o <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin e para o tálio-201 <sup>29</sup>.

A CMP normal, mesmo associada à presença de DAC documentada angiograficamente, indica 1% de risco de eventos cardíacos em um ano de seguimento <sup>30</sup>. Nesta situação, questiona-se a importância da isquemia triarterial balanceada, onde três artérias coronárias possuem o mesmo grau de obstrução. É importante salientar que, na cintilografia, o médico nuclear compara o grau da captação do radiofármaco entre as paredes do ventrículo esquerdo. Assim, na estenose triarterial balanceada e uniforme, a cintilografia pode não mostrar áreas de hipoperfusão segmentar <sup>31</sup>.

Sabe-se que a associação de cintilografia normal com comorbidades indica 1 a 2% de risco de eventos cardíacos em um ano <sup>32</sup>. Sabe-se que possuem risco relativamente mais alto, apesar da perfusão normal à cintilografia, sujeitos portadores de: doença arterial periférica, diabetes, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca sintomática e os sujeitos que necessitaram de estresse farmacológico, por não terem atingido a frequência cardíaca adequada para a injeção do radiofármaco. A hipotensão induzida pelo exercício e a incapacidade de aumentar a frequência cardíaca durante o teste ergométrico associam-se a um aumento do risco de eventos cardíacos, apesar

da perfusão normal na imagem cintilográfica. Assim, a presença de um ou mais destes indicadores de risco alerta a necessidade do seguimento destes pacientes pelo seu cardiologista assistente<sup>33, 34</sup>.

Pacientes com isquemia de graus moderado a acentuado à cintilografia possuem taxas de eventos cardíacos superiores a 3 % ao ano<sup>22, 30</sup>. Estes pacientes usualmente são elegíveis para procedimentos invasivos de revascularização miocárdica, pois o risco de eventos cardíacos é maior que o risco inerente aos procedimentos invasivos<sup>30</sup>. A magnitude da isquemia é um importante fator para indicação de procedimentos intervencionistas de revascularização<sup>35</sup>. A extensão da anormalidade também é um indicador de gravidade. A presença de um defeito perfusional extenso, ou a presença de vários defeitos perfusionais moderados, indica alto risco de eventos cardíacos e associa-se a 5.9% de chance anual de morte cardíaca, ou de infarto não fatal. Considera-se a cintilografia de alto risco quando houver: defeitos perfusionais extensos e/ou acentuados; captação pulmonar do tório-201 na imagem pós-estresse; isquemia pós-infarto; redução da fração de ejeção basal do ventrículo esquerdo; queda da fração de ejeção basal do ventrículo esquerdo, induzida pelo estresse ao qual o paciente foi submetido para realizar a cintilografia<sup>10</sup>.

Parece que a cintilografia seja melhor para estratificar prognóstico a curto prazo, enquanto o escore de cálcio coronariano, disponível na TC cardíaca, talvez venha a ser superior para estratificar prognóstico a longo prazo. A maior limitação da cintilografia é sua incapacidade de predizer o risco coronariano das placas ateroscleróticas, pois existe associação da perfusão normal à cintilografia, com aterosclerose subclínica. Escores de cálcio coronariano superiores a 1000 unidades Hounsfield (UH) associam-se com perfusão normal à cintilografia em 80% dos pacientes<sup>36</sup>. Já a angiotomografia das coronárias é efetiva no diagnóstico da presença de estenoses coronarianas e na avaliação da magnitude das estenoses, porém permanece com as limitações inerentes aos métodos puramente “anatômicos”. A disponibilidade dos três métodos diagnósticos possibilita a avaliação do risco coronariano e de estenoses coronarianas de maneira não invasiva e permite ainda definir o significado funcional das lesões coronarianas<sup>22</sup>.

Um estudo comparou a relação entre a presença de isquemia induzida por esforço, à CMP, com a presença de calcificação das artérias coronárias à TC coronariana. O estudo concluiu que, entre os pacientes com CMP isquêmica, os escores de cálcio coronariano foram maiores que zero em 95%;  $\geq 100$  em 88% e  $\geq 400$  em 68% dos pacientes. Entre os pacientes com CMP normal, os escores de cálcio coronariano foram maiores que 0,  $\geq 100$  e  $\geq 400$  em, respectivamente, 78%, 56% e 31% dos pacientes. A prevalência de CMP isquêmica foi menor que 2 % em escores de cálcio coronariano menores que 100 e aumentou progressivamente para escores maiores ou iguais a 100. Pacientes sintomáticos, portadores de escore de cálcio coronariano  $\geq 400$ , tiveram alta probabilidade de isquemia à CMP. O escore de cálcio coronariano absoluto foi o preditor mais forte de isquemia à CMP. Além disso, 56% dos pacientes com cintilografia normal tiveram escore de cálcio coronariano  $\geq 100$ . Assim, uma cintilografia isquêmica associa-se com alta probabilidade de aterosclerose subclínica, segundo o escore de cálcio coronariano. A associação entre cintilografia isquêmica e escores menores ou iguais a 100 é rara. Como a cintilografia normal comumente relaciona-se com aterosclerose extensa segundo o escore de cálcio coronariano, isto pode indicar a necessidade de mais investigação complementar, após uma cintilografia negativa<sup>36</sup>.

Um estudo comparou a informação diagnóstica obtida pela caracterização não invasiva da DAC, através da TC *multislice* e da CMP, com os achados do ultra-som intra-coronariano e do cateterismo cardíaco. Entre os pacientes com CMP anormal, 88% possuíam estenoses significativas à TC. A TC teve 96% de sensibilidade e 67% de especificidade no diagnóstico de estenoses limítrofes e acentuadas, em comparação com o cateterismo. Os pacientes com estenoses coronarianas acentuadas ao cateterismo foram todos identificados corretamente pela TC (sensibilidade de 100%), que teve especificidade de 83%. Por outro lado, 84% dos pacientes com perfusão normal à cintilografia apresentaram evidências de aterosclerose à TC. Nos pacientes com perfusão normal, os escores médios de cálcio coronariano foram elevados. Assim, neste estudo, a presença da perfusão anormal à cintilografia sempre associou-se à tomografia computadorizada anormal e com a presença de estenoses luminais significativas na maioria dos sujeitos. Então,

em casos de DAC avançada, parece haver concordância nos resultados positivos obtidos pelos métodos não invasivos e invasivos. Os sujeitos sintomáticos com cintilografia negativa tiveram escores de cálcio elevados à TC, associados a estenoses discretas ao cateterismo. O ultra-som intra-vascular revelou áreas consideráveis de placas coronarianas, que preservaram o lúmen vascular devido ao remodelamento positivo. As lesões limitantes do fluxo coronariano, à cintilografia, associaram-se a estenoses significativas à TC computadorizada e ao cateterismo cardíaco. Sujeitos com aterosclerose pré-clínica usualmente tem perfusão normal à cintilografia, associada a cateterismo com lesões obstrutivas discretas. Assim, a presença da placa aterosclerótica em sujeitos com cintilografia negativa indica estenoses não limitantes do fluxo arterial coronariano. Clinicamente, é importante diferenciar a presença da placa, da presença da estenose significativa. O estudo mostrou boa correlação entre os métodos não invasivos e os invasivos em sujeitos com DAC limitante do fluxo coronariano. Estes sujeitos apresentaram perfusão anormal à cintilografia, lesões predominantemente obstrutivas à tomografia computadorizada e estenoses obstrutivas no cateterismo e no ultra-som intra-vascular<sup>37</sup>.

#### **2.1.1.3.5 Limitações da cintilografia miocárdica perfusional**

Pode haver artefatos nas imagens tomográficas da CMP, detectados com facilidade relativa por um examinador atento<sup>20</sup>.

Resumidamente, a imagem final da CMP com técnica tomográfica resulta do processamento de mais de uma centena de imagens planares do ventrículo esquerdo. Durante o processamento da cintilografia, todas as imagens planares são agrupadas e visibilizadas em rotação, nos sentidos horário e anti-horário. A análise visual das imagens planares em rotação permite a detecção das atenuações diafragmática e mamária e da movimentação do paciente durante a aquisição das imagens<sup>20</sup>.

Um dos artefatos mais freqüentes na CMP é a atenuação diafragmática, situação na qual o diafragma sobrepõe-se à parede inferior do ventrículo esquerdo, simulando fibrose. O examinador pode reconhecer este artefato ao

analisar a cinesia da parede inferior. A cintilografia que apresenta normocinesia da parede inferior, associada à hipoperfusão, é altamente sugestiva de atenuação diafragmática. Outro recurso disponível é a aquisição da cintilografia em decúbitos dorsal (protocolo convencional de aquisição da imagem cintilográfica) e ventral. O decúbito ventral aproxima a parede inferior da gama-câmara e minimiza a atenuação diafragmática<sup>20</sup>.

Outro artefato comum na CMP é a atenuação mamária, ou seja, a sobreposição da mama, mais freqüente sobre a parede anterior, simulando defeito perfusional nesta área. O examinador detecta este artefato ao observar a sombra da mama movendo-se sobre o coração, durante a inspeção das imagens planares em rotação. Além disso, a cintilografia que apresenta normocinesia da parede anterior, associada à hipoperfusão, é altamente sugestiva de atenuação mamária<sup>20</sup>.

A movimentação do paciente durante a aquisição das imagens pode simular defeitos perfusionais nas paredes ventriculares. A movimentação é detectada pelo examinador durante a análise visual das imagens planares em cine, pois percebe-se que o coração deslocou-se vertical ou lateralmente. Existem softwares para correção do movimento, embora o ideal seja repetir a aquisição da imagem após reexplicar ao paciente a importância da sua colaboração, durante a aquisição das imagens cintilográficas<sup>20</sup>.

Outras situações associadas com resultados falsos positivos para DAC à cintilografia são o bloqueio de ramo esquerdo, a miocardiopatia hipertrófica, o espasmo coronariano e a artéria coronária com localização intra-miocárdica<sup>38, 39, 40</sup>.

A incapacidade de atingir a freqüência cardíaca submáxima para a idade ao teste ergométrico, situação que pode ocorrer devido à incapacidade funcional do paciente, ou devido ao uso de beta-bloqueadores, é uma causa de falso negativo para DAC à cintilografia. A DAC de grau similar em três artérias coronárias epicárdicas causa uma hipoperfusão global no ventrículo esquerdo, que não é detectada pelo examinador à análise visual da perfusão, situação conhecida como isquemia triarterial balanceada<sup>20</sup>.

### **2.1.1.3.6 Perspectivas futuras da cintilografia miocárdica perfusional**

Em 2008, surgiu o primeiro relato sobre a CMP ultra-rápida (high-speed myocardial perfusion imaging). As câmaras à cintilação convencionais, existentes há cinqüenta anos, usam um único cristal de iodeto de sódio acoplado a um colimador de furos paralelos. O equilíbrio entre resolução e sensibilidade exige que a aquisição de uma CMP dure cerca de vinte minutos. A CMP ultra-rápida, disponível atualmente somente para pesquisas, usa um detector que contém uma coluna de nove cristais de CZT (cádmio-zinco- telúrio), dispostos sobre um colimador de tungstênio. Esta tecnologia melhora a resolução espacial da cintilografia duas vezes e melhora a sensibilidade, no registro da radiação, em oito a dez vezes. Um estudo comparou a CMP com SPECT (cintilografia convencional) com a CMP ultra-rápida, na avaliação da perfusão miocárdica de pacientes com DAC suspeita ou estabelecida. Os pacientes foram submetidos à CMP de estresse e em repouso, com  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. Inicialmente, foi realizada a CMP convencional e após 30 minutos a CMP ultra-rápida. Na CMP ultra-rápida, a presença ou ausência de isquemia teve o mesmo nível de precisão diagnóstica da cintilografia convencional, com menor tempo de duração do exame. Assim, houve uma correlação excelente entre as duas cintilografias e todos os pacientes com baixa probabilidade pré-teste de DAC tiveram perfusão normal, sugerindo boa especificidade. Esses achados sugerem que a cintilografia ultra-rápida possa vir a ser útil na prática clínica <sup>41</sup>.

### **2.1.1.3.7 O índice de dilatação transitória na cintilografia miocárdica perfusional**

A CMP avalia a dilatação da cavidade ventricular esquerda, induzida pelo estresse. A dilatação da cavidade ventricular induzida pelo estresse pode ser quantificada pelo índice de dilatação transitória (IDT). Considera-se a dilatação presente na cintilografia perfusional do miocárdio, quando a cavidade ventricular é maior após o estresse, em relação à imagem do repouso <sup>42</sup>.

A dilatação foi inicialmente descrita na cintilografia tomográfica de repouso com tálio-201 e estresse com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi <sup>43</sup>. Este estudo analisou a associação entre o aumento do IDT e a presença de doença arterial coronariana extensa e severa, na CMP. O limite superior da normalidade do IDT correspondeu a 1.22, com mais ou menos dois desvios-padrões. Uma curva ROC determinou o melhor ponto de corte do IDT para o diagnóstico da doença arterial coronariana extensa e severa. No diagnóstico de estenoses coronarianas a partir de 70% do lúmen vascular, o IDT maior ou igual a 1.22 teve 40% de sensibilidade e especificidade superior a 90%. O IDT maior que 1.22 teve 71% de sensibilidade e 95% de especificidade no diagnóstico de estenoses coronarianas maiores ou iguais a 90% do lúmen vascular. Assim, existe um aumento da sensibilidade conforme aumenta a gravidade da estenose. O estudo mostrou haver correlação entre a extensão e a gravidade dos defeitos perfusionais e a presença do IDT aumentado. Neste estudo, onze pacientes com defeitos perfusionais discretos (SSS entre 4 e 8) tiveram aumento do índice de dilatação transitória. Destes onze pacientes, nove apresentaram estenoses acima de 90% do lúmen vascular ao cateterismo. Portanto, o IDT permitiu a identificação de pacientes com estenoses coronarianas extensas e severas, que teriam sido subestimadas na análise isolada do SSS <sup>43</sup>.

A dilatação ventricular induzida pelo estresse já foi descrita em outros protocolos de aquisição da cintilografia miocárdica, como no protocolo de repouso/estresse com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, no protocolo de repouso/estresse com <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin, ou na aquisição com dois radiotraçadores (repouso com tálio-201 e estresse com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi). A dilatação também já foi descrita em situações de estímulo com fármacos vasodilatadores, como o dipiridamol <sup>42</sup>.

A hipótese mais provável para a dilatação ventricular esquerda é a isquemia subendocárdica difusa da coronariopatia multivaso, que compromete a perfusão do endocárdio após o estresse, resultando na menor concentração endocárdica do radiofármaco. Assim, a impressão visual sugere aumento da cavidade ventricular e adelgaçamento das paredes ventriculares após o estresse <sup>42</sup>. Outra explicação seria a isquemia causar uma disfunção sistólica, que resultaria no aumento da cavidade ventricular <sup>44, 45</sup>. O IDT acima de 1.12, na cintilografia planar com tálio-201 e estresse com dipiridamol, associa-se, geralmente, à presença de estenoses acima de 90% em pelo menos duas artérias coronárias epicárdicas, com 60% de sensibilidade e 95% de especificidade. Comparado com outros preditores de doença multivaso, o IDT foi mais sensível e mais específico que a má tolerância ao exercício e que as anormalidades isquêmicas do segmento ST ao eletrocardiograma. O IDT teve 95% de especificidade no diagnóstico da doença arterial coronariana acentuada e extensa, enquanto defeitos perfusionais de várias paredes, na cintilografia, tiveram 68% de especificidade <sup>46</sup>.

Alguns pacientes podem ter perfusão normal ( $SSS \leq 3$ ) à análise visual da cintilografia, apesar de apresentar IDT aumentado <sup>47</sup>. Uma explicação seria a coronariopatia triarterial balanceada, na qual a coronariopatia acentuada em todos os territórios das coronárias mantém a perfusão homogênea nas paredes do miocárdio, apesar da isquemia global. Outra explicação seria a estenose do tronco da artéria coronária esquerda <sup>42</sup>.

O IDT também tem valor prognóstico. Um estudo acompanhou 512 pacientes que apresentaram aumento do IDT, após estudo da perfusão com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi e estresse com dipiridamol. Neste grupo, no seguimento médio de 13 meses, a incidência de morte cardíaca e de infartos não fatais foi maior nos pacientes com aumento do índice, em relação aos pacientes com cavidade ventricular esquerda de tamanho normal (14 e 2%, respectivamente). Enquanto o aumento do ventrículo esquerdo, em estresse e em repouso, prediz morte cardíaca e hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva, o aumento do IDT prediz infarto do miocárdio, sugerindo sua associação com a cardiopatia isquêmica coronariana <sup>48</sup>.

Um estudo avaliou o valor prognóstico do IDT aumentado, em pacientes com perfusão normal ( $SSS \leq 3$ ) e com ventrículo esquerdo de tamanho normal,

em repouso. Os pacientes desta amostra foram submetidos à CMP com duplo isótopo, ou seja, a fase de repouso com tálio-201 e a fase de estresse com  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. Avaliou-se no seguimento a ocorrência de morte cardíaca, de infarto não fatal e de procedimentos de revascularização miocárdica. Nesta amostra, o IDT foi dividido em quartis. Os pacientes do grupo do maior quartil tiveram risco aumentado de morte cardíaca, de infarto não fatal e de procedimentos de revascularização miocárdica, independente do tipo de estresse a que tenham sido submetidos. Neste grupo, o IDT variou entre 1.21 e 1.79, com média de 1.35 e desvio-padrão de 0.14. Os pacientes dos três quartis menores tiveram IDT menor que 1.13 e foram usados como grupo controle. O grupo controle apresentou risco anual menor que 1% para os desfechos mencionados acima, enquanto o grupo do maior quartil apresentou risco de 1.8% ao ano para o estresse ergométrico e de 3.2% ao ano para os estresses com vasodilatadores. O grupo do maior quartil incluía idosos, predominantemente do sexo feminino, portadores de diabetes melito e pacientes que sofreram angina típica. Os achados demonstraram que a CMP sem sinais de isquemia e sem cardiomegalia nem sempre associa-se com bom prognóstico, pois nos pacientes do grupo do maior quartil houve maior número de eventos cardíacos, com valor de  $p < 0.001$ . Este estudo foi o primeiro a mostrar que o IDT pode ser usado na estratificação de risco em pacientes com perfusão normal à cintilografia <sup>47</sup>.

### 3. JUSTIFICATIVA

Embora o IDT venha sido descrito na literatura há anos, ainda não se avaliou se o tipo de estresse, ergométrico ou farmacológico, afeta o seu valor médio à cintilografia.

Este projeto pretende comparar o estresse ergométrico em esteira com o estresse farmacológico com dipiridamol, em pacientes com suspeita de cardiopatia isquêmica ou com cardiopatia isquêmica estabelecida, questionando se os métodos possuem a mesma capacidade de induzir a dilatação da cavidade ventricular esquerda à cintilografia.

Vários mecanismos fisiopatológicos podem estar associados ao aumento do IDT. Quando associado ao estresse ergométrico em esteira, supõe-se ser atribuível ao atordoamento associado à presença da DAC extensa. Já o dipiridamol causa vasodilatação máxima da microvasculatura coronariana. Portanto, o dipiridamol associado à DAC, causa um desvio do fluxo coronariano para as camadas mais externas da parede ventricular, em um fenômeno chamado de roubo. O roubo causa hipoperfusão subendocárdica, que pode ser uma hipótese para explicar o aumento do IDT em pacientes submetidos a estresse com dipiridamol. Assim, os mecanismos fisiopatológicos diferentes aventados para a ocorrência do aumento do IDT em cada um dos estresses podem contribuir para que ele seja melhor observado em um dos dois grupos.

Na prática clínica, a comparação entre os métodos pode direcionar os pacientes ao tipo de estresse que mais afeta o valor médio do IDT. O direcionamento pode ajudar a minimizar algumas das limitações da cintilografia miocárdica perfusional, como em casos de pacientes portadores de coronariopatia triarterial balanceada e de estenose do tronco da artéria coronária esquerda. Estas duas situações são causas já estabelecidas de falso negativo à cintilografia, à análise visual da perfusão.

Assim, o estudo pode contribuir para a detecção da DAC em situações onde ela usualmente não seria detectada à análise visual do examinador, ou à análise semi-quantitativa pelo SSS da CMP.

O médico assistente, ao receber uma cintilografia com IDT aumentado e perfusão normal, segundo estudos disponíveis na literatura, poderá ter uma ferramenta que indicará a necessidade de prosseguir à investigação complementar do seu paciente, considerando a probabilidade pré-teste e o quadro clínico caso a caso.

Se não houver diferença entre os métodos, os pacientes podem ser direcionados ao teste ergométrico sempre que possível. O teste ergométrico pode ser utilizado para avaliar a capacidade funcional do paciente, útil na avaliação da resposta ao tratamento medicamentoso da cardiopatia isquêmica coronariana e na estratificação do prognóstico, através dos critérios de Duke.

Esperamos que os resultados deste projeto forneçam questionamentos para mais pesquisas comparando métodos diagnósticos diferentes, como a CMP e a TC coronariana, ou a CMP e a angioressonância magnética.

## **4. HIPÓTESES**

### **4.1 Hipótese Operacional**

Mecanismos de esforços diferentes induzem respostas diferentes do ventrículo esquerdo ao estresse.

### **4.2 Hipótese Conceitual**

Mecanismos de esforços diferentes induzem respostas similares do ventrículo esquerdo ao estresse.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo principal**

Comparar os valores médios do índice de dilatação transitória na cintilografia miocárdica perfusional, em pacientes submetidos a estresse ergométrico em esteira, com os valores médios do índice de dilatação transitória em pacientes submetidos a estresse farmacológico com dipiridamol.

### **5.2 Objetivo secundário**

Avaliar o impacto sobre o valor médio do índice de dilatação transitória exercido pela cintilografia miocárdica perfusional normal ou não, segundo o SSS e segundo a idade, o peso, o sexo e os fatores de risco para DAC.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med* 2007;48(11):1800-15.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117(4):e25-146.
3. Ministério da Saúde do Brasil. Estatísticas de Mortalidade:Brasil. In: Centro de Documentação do Ministério da Saúde.; 2000.
4. Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul. Boletim da Saúde. 2005.
5. Adams GL, Ambati SR, Adams JM, Borges-Neto S. Role of nuclear imaging after coronary revascularization. *J Nucl Cardiol* 2006;13(2):163-9.
6. Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(9):944-55.
7. Vesely MR, Dilsizian V. Nuclear cardiac stress testing in the era of molecular medicine. *J Nucl Med* 2008;49(3):399-413.
8. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J Nucl Med* 2009;50(7):1076-87.
9. Chalela WA, Camargo EE, Marin-Neto JA, et al. Primeira Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(III):5-42.
10. Ell PJ, Gambhir SS. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Third ed: Elsevier Health Company; 2004.
11. Thrall JH, Ziessman HA. Nuclear Medicine: The Requisites. Second Edition ed. St. Louis: Mosby Company; 2001.
12. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol* 2006;48(5):1029-39.
13. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, El Fakhri G, Sitek A, Moore SC. Clinical myocardial perfusion PET/CT. *J Nucl Med* 2007;48(5):783-93.

14. Dorbala S, Vangala D, Sampson U, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Value of vasodilator left ventricular ejection fraction reserve in evaluating the magnitude of myocardium at risk and the extent of angiographic coronary artery disease: a <sup>82</sup>Rb PET/CT study. *J Nucl Med* 2007;48(3):349-58.
15. Hickey KT, Sciacca RR, Bokhari S, et al. Assessment of cardiac wall motion and ejection fraction with gated PET using N-13 ammonia. *Clin Nucl Med* 2004;29(4):243-8.
16. Amirbekian V, Lipinski MJ, Briley-Saebo KC, et al. Detecting and assessing macrophages in vivo to evaluate atherosclerosis noninvasively using molecular MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(3):961-6.
17. Hyafil F, Cornily JC, Feig JE, et al. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med* 2007;13(5):636-41.
18. Kaufmann BA, Sanders JM, Davis C, et al. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis with targeted ultrasound detection of vascular cell adhesion molecule-1. *Circulation* 2007;116(3):276-84.
19. Anger HO. Scintillation camera with multichannel collimators. *J Nucl Med* 1964(5):515-31.
20. Sandler MP, Patton JA, Wackers FJT, Gottschalk A. *Diagnostic Nuclear Medicine*. Fourth edition ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2003.
21. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1318-33.
22. Berman DS, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Comparative use of radionuclide stress testing, coronary artery calcium scanning, and noninvasive coronary angiography for diagnostic and prognostic cardiac assessment. *Semin Nucl Med* 2007;37(1):2-16.
23. Kubo S, Tadamura E, Toyoda H, et al. Effect of caffeine intake on myocardial hyperemic flow induced by adenosine triphosphate and dipyridamole. *J Nucl Med* 2004;45(5):730-8.
24. Al Jaroudi W, Iskandrian AE. Regadenoson: a new myocardial stress agent. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(13):1123-30.
25. Beller GA, Bergmann SR. Myocardial perfusion imaging agents: SPECT and PET. *J Nucl Cardiol* 2004;11(1):71-86.

26. Chalela WA, Ximenes AAA, Almeida AJG, Camargo EE, Marin-Neto JA. Atualização da Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Cardiologia Nuclear. 2005.
27. Kapur A, Latus KA, Davies G, et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(12):1608-16.
28. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11(2):171-85.
29. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med* 2003;44(2):134-9.
30. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107(1):149-58.
31. Yamagishi H, Shirai N, Yoshiyama M, et al. Incremental value of left ventricular ejection fraction for detection of multivessel coronary artery disease in exercise (201)Tl gated myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2002;43(2):131-9.
32. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1329-40.
33. Abidov A, Hachamovitch R, Rozanski A, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in patients undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):1062-70.
34. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005;353(18):1889-98.
35. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107(23):2900-7.
36. Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):923-30.

37. Schuijf JD, van Werkhoven JM, Pundziute G, et al. Invasive versus noninvasive evaluation of coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(2):190-9.
38. Hansen CL. The conundrum of left bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 2004;11(1):90-2.
39. Ghai A, Horn E, Pearson G, Bokhari S. Significant left ventricular hypertrophy on SPECT imaging in a patient with hypertrophic cardiomyopathy: a comparative image with cardiac magnetic resonance. *J Nucl Cardiol* 2005;12(5):605-6.
40. Vallejo E, Morales M, Sanchez I, Sanchez G, Alburez JC, Bialostozky D. Myocardial perfusion SPECT imaging in patients with myocardial bridging. *J Nucl Cardiol* 2005;12(3):318-23.
41. Sharir T, Ben-Haim S, Merzon K, et al. High-speed myocardial perfusion imaging initial clinical comparison with conventional dual detector angler camera imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(2):156-63.
42. McLaughlin MG, Danias PG. Transient ischemic dilation: a powerful diagnostic and prognostic finding of stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002;9(6):663-7.
43. Mazzanti M, Germano G, Kiat H, et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(7):1612-20.
44. Van Tosh A, Hecht S, Berger M, Roberti R, Luna E, Horowitz SF. Exercise echocardiographic correlates of transient dilatation of the left ventricular cavity on exercise thallium-201 SPECT imaging. *Chest* 1994;106(6):1725-9.
45. Bestetti A, Di Leo C, Alessi A, Triulzi A, Tagliabue L, Tarolo GL. Post-stress end-systolic left ventricular dilation: a marker of endocardial post-ischemic stunning. *Nucl Med Commun* 2001;22(6):685-93.
46. Weiss AT, Berman DS, Lew AS, et al. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987;9(4):752-9.
47. Abidov A, Bax JJ, Hayes SW, et al. Transient ischemic dilation ratio of the left ventricle is a significant predictor of future cardiac events in patients with otherwise normal myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(10):1818-25.

48. McClellan JR, Travin MI, Herman SD, et al. Prognostic importance of scintigraphic left ventricular cavity dilation during intravenous dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomographic imaging in predicting coronary events. *Am J Cardiol* 1997;79(5):600-5.

## 6. ARTIGO ORIGINAL

### **Quantificação da dilatação ventricular esquerda na cintilografia miocárdica perfusional**

Palavras-chave: dilatação, ergometria, cintilografia, isquemia

### **Quantification of left ventricular dilation in myocardial perfusion scintigraphy**

Key-words: dilatation, ergometry, radionuclide imaging, ischemia

Mauren B. Azambuja Gonzalez <sup>1</sup>, Roberto Alves Azambuja <sup>2</sup>, Luiz Carlos Bodanese <sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Médica especialista em Medicina Nuclear. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde – Clínica Médica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

<sup>2</sup> Médico com ênfase em Endocrinologia. Especialista em Medicina Nuclear. Chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital São Vicente de Paulo (Passo Fundo, R.S.). Professor Titular do Módulo de Imaginologia da Faculdade de Medicina da UPF.

<sup>3</sup> Doutor em Cardiologia. Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS. Professor do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da PUCRS.

## Resumo

**Fundamento** – O índice de dilatação transitória pode ser determinado através de teste ergométrico ou estresse farmacológico. Desconhece-se se o tipo de estresse tem impacto sobre os valores médios do índice de dilatação transitória.

**Objetivo** – Comparar os valores médios do índice de dilatação transitória na cintilografia com  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, em pacientes submetidos a teste ergométrico em esteira, versus estresse com dipiridamol. O objetivo secundário foi avaliar o impacto sobre o valor médio do índice exercido pelas características demográficas, pelos fatores de risco para doença arterial coronariana e pela gravidade da isquemia.

**Metodologia** – O estudo transversal incluiu 200 pacientes entre 40 e 70 anos, portadores ou não de fatores de risco para cardiopatia isquêmica, com ou sem diagnóstico prévio de cardiopatia isquêmica. A separação entre grupos foi seqüencial. O software 4D-MSPECT calculou o índice de dilatação transitória e forneceu um sistema de escores para análise da perfusão.

**Resultados** – O valor do índice de dilatação transitória médio do grupo submetido ao teste ergométrico foi de 1,06 (+/-0,23). O do grupo submetido ao estresse com dipiridamol foi de 1,10 (+/-0,22);(p=0,200). Não houve associação entre o tipo de estresse e os valores médios do índice de dilatação transitória. Encontrou-se associação entre os valores médios do índice e a faixa etária, somente para os pacientes do grupo do teste ergométrico (p= 0,009).

**Conclusão** – Os resultados do nosso estudo demonstram que o índice de dilatação transitória não difere quando os pacientes são submetidos a estresse pelo teste ergométrico em esteira ou estresse farmacológico pelo dipiridamol.

**Palavras-chaves** - dilatação, ergometria, cintilografia, isquemia.

## Abstract

**Background:** The left ventricular transient ischemic dilation ratio may be accessed through an ergometric stress test or a pharmacological stress test. It is not certain if the application of either test has any impact over the mean values for left ventricular dilation ratio.

**Objectives:** To compare the mean values of left ventricular dilation ratio found at myocardial perfusion scintigraphy with stress/rest 99mTc sestamibi in patients who underwent ergometric stress versus those who underwent pharmacological stress and to evaluate the impact on the mean values of left ventricular dilation ratio in relation to demographic characteristics, coronary artery disease risk factors and the severity of myocardial ischemia.

**Methods:** The cross-sectional study included 200 patients with ages from 40 to 70 years, with or without risk factors or previous diagnosis of ischemic heart disease. The groups were sequentially separated. Left ventricular dilation ratio was automatically calculated, using 4D-MSPECT software and data analyzed for detection of left ventricular perfusion.

**Results and Conclusions:** The mean values of the ergometric stress group was 1.06(+/-0.23). The pharmacological stress group values were 1.10 (+/-0.22);(p=0.009). There was no association between the stress type and the mean values of left ventricular dilation ratio. There was a relation between age and mean values of left ventricular dilation ratio only for patients from the ergometric stress group (p=0.009). Results showed no difference in left ventricular dilation ratio with either ergometric or dipyridamole stress test.

**Key words:** dilatation, ergometry, radionuclide imaging, ischemia

## 6.1 Introdução

A cintilografia miocárdica perfusional (CMP) é executada associada ao teste ergométrico em esteira, ou ao estresse farmacológico com dipiridamol, adenosina, ou dobutamina <sup>1</sup>.

A CMP permite uma avaliação relativa da perfusão, já que o exame compara o grau da captação do radiofármaco entre as paredes do ventrículo esquerdo. Assim, na estenose triarterial balanceada, a cintilografia pode não mostrar áreas de hipoperfusão segmentar à análise visual, pois os defeitos perfusionais induzidos pelo exercício distribuem-se homoganeamente pelo miocárdio, podendo causar um falso negativo <sup>2</sup>.

A CMP, entre outros dados, avalia a dilatação da cavidade ventricular esquerda, induzida pelo estresse, quantificada pelo índice de dilatação transitória (IDT). Considera-se a dilatação presente quando a cavidade ventricular esquerda é maior após o estresse, em relação à imagem do repouso <sup>3</sup>.

A dilatação foi inicialmente descrita na cintilografia com duplo isótopo (repouso com tálio-201 e estresse com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi), quando o IDT maior que 1.22 teve 71% de sensibilidade e 95% de especificidade no diagnóstico de estenoses coronarianas maiores ou iguais a 90% do lúmen vascular <sup>4</sup>. Este sinal foi descrito com os protocolos <sup>99m</sup>Tc-sestamibi estresse/ repouso <sup>5</sup>, <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin estresse/ repouso <sup>6</sup>, ou no protocolo de tálio-201 repouso/ <sup>99m</sup>Tc-sestamibi estresse <sup>4</sup>. No exame associado ao estresse ergométrico, as imagens são realizadas 30 a 60 minutos após o estresse, dando ao miocárdio tempo de recuperação da disfunção mecânica causada por ele. Mas no exame associado ao dipiridamol, quando o miocárdio não é submetido a um estresse real, o IDT também foi descrito <sup>7</sup>.

Embora o IDT venha sido descrito na literatura há anos, ainda não se avaliou se o tipo de estresse, ergométrico ou farmacológico, afeta o seu valor médio em grupos homogêneos.

Na prática clínica, a comparação entre os métodos pode direcionar os pacientes ao tipo de estresse que mais afeta o valor médio do IDT. O direcionamento pode ajudar a minimizar algumas das limitações da CMP, como

em casos de pacientes portadores de coronariopatia triarterial balanceada e de estenose do tronco da artéria coronária esquerda. Estas duas situações são causas já estabelecidas de falso negativo à cintilografia, à análise visual da perfusão<sup>2</sup>.

## 6.2. Metodologia

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre (registro 08/04461) e os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A hipótese operacional afirma que mecanismos de esforços diferentes induzem respostas diferentes do ventrículo esquerdo ao estresse.

O objetivo principal do estudo foi comparar os valores médios do IDT na cintilografia miocárdica perfusional (CMP), em homens e mulheres submetidos a estresse ergométrico em esteira com o protocolo Ellestad, com os valores médios do IDT em homens e mulheres submetidos a estresse farmacológico com dipiridamol.

O objetivo secundário foi avaliar o impacto sobre o valor médio do IDT exercido pela cintilografia normal ou não, segundo o summed stress score (SSS). A análise estatística dos dados incluiu ainda o impacto dos seguintes fatores: sexo, faixa etária, índice de massa corporal, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia e fumo sobre o IDT médio de cada um destes parâmetros, nos dois grupos.

A amostra foi recrutada a partir dos pacientes encaminhados pelos cardiologistas, ou pelos seus médicos assistentes, para realizar cintilografia na rotina do atendimento do serviço.

Para comparar o efeito do estresse farmacológico, versus o estresse ergométrico, tomando como base uma diferença mínima significativa de 0,5 desvio-padrão, foi estimada uma amostra de 86 pacientes por grupo, mantendo-se  $\alpha = 0.05$  e poder estatístico de 90% ( $\beta = 0,10$ ). Para possibilitar o ajuste estatístico e estimar o impacto de potenciais fatores de confusão, o tamanho da amostra foi aumentado em aproximadamente 15%, totalizando 200

pacientes (100 pacientes por grupo). Para descrever dados quantitativos, usamos a média  $\pm$  desvio-padrão, enquanto que dados categóricos foram expressos por contagens e percentuais. A comparação do índice de dilatação transitória entre grupos foi avaliada por regressão linear múltipla. Dados categóricos foram comparados pelo procedimento do qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ . Os dados foram analisados e processados com o auxílio do programa SPSS versão 17.

A cintilografia foi realizada nos pacientes com diagnóstico prévio de cardiopatia isquêmica coronariana, ou não. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade entre 40 a 70 anos, portadores ou não de diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, fumantes ou não fumantes. Solicitamos a todos os pacientes que trouxessem por escrito todas as medicações prescritas por seus médicos assistentes. Foram considerados diabéticos todos os pacientes que relataram usar hipoglicemiantes orais ou insulina. Foram considerados hipertensos todos os pacientes que relataram usar medicações hipotensoras, como beta-bloqueadores, diuréticos, captopril ou outras medicações hipotensoras. Foram considerados dislipêmicos todos os pacientes em uso de fármacos hipolipemiantes, como a sinvastatina, entre outros fármacos. Foram considerados fumantes todos os pacientes que afirmaram já ter fumado mais de cem unidades de cigarro em toda a sua vida, independente de terem parado de fumar atualmente, ou não.

Os pacientes foram separados em dois grupos. Um grupo foi submetido à cintilografia associada a estresse ergométrico em esteira com o protocolo Ellestad. O segundo grupo foi submetido à cintilografia associada a estresse farmacológico com dipiridamol. A separação entre os grupos foi seqüencial. A randomização não foi possível, pois analisamos os pacientes que realizaram a cintilografia na rotina do serviço. Realizamos cem cintilografias seguidas com estresse ergométrico e cem cintilografias seguidas com estresse farmacológico com dipiridamol.

A cintilografia foi executada conforme a primeira diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear <sup>1</sup>.

Os pacientes foram orientados a suspender o uso de: beta-bloqueadores e antagonistas dos canais do cálcio 72 horas que antecedem a cintilografia; nitratos e medicações com cafeína 24 horas antes. Os pacientes foram, ainda,

orientados a não consumir cafeína e seguir dieta pobre em xantinas 24 horas antes da cintilografia <sup>1</sup>.

Nos dois grupos, a cintilografia foi realizada utilizando o protocolo de um dia com o radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, administrado por via endovenosa, em atividade de 296 a 370 MBq na fase de repouso e em atividade de 925 a 1110 MBq na fase do estresse, para os pacientes dos dois grupos. As atividades administradas foram ajustadas conforme o peso corporal de cada paciente <sup>1</sup>.

Aproximadamente duas horas após o estudo de repouso, os pacientes do primeiro grupo foram submetidos a estresse ergométrico em esteira, pelo protocolo de Ellestad. O protocolo Ellestad engloba seis estágios com aumento progressivo da velocidade e da inclinação percentual da esteira em relação à horizontal. O primeiro estágio tem velocidade de 2,4 km/h e rampa com inclinação de 10%. O aumento mais expressivo da carga ocorre a partir do terceiro estágio, que tem a mesma inclinação, com velocidade de 6,4 km/h. O sexto estágio tem velocidade de 9,6 km/h e rampa com inclinação de 15%. A administração do radiofármaco, durante a fase de estresse ergométrico, foi quando o paciente atingiu pelo menos 85% da frequência cardíaca máxima para a idade, determinada pela fórmula (220-idade). Assegurou-se que os pacientes mantivessem o exercício por mais um minuto após a administração do radiofármaco, para que a captação miocárdica do radiofármaco refletisse a perfusão miocárdica no ápice do estresse <sup>1</sup>.

Aproximadamente duas horas após o estudo de repouso, os pacientes do segundo grupo foram submetidos ao estresse farmacológico. Administrou-se por via endovenosa 0.14 mg/kg/minuto de dipiridamol, durante quatro minutos. A administração do radiofármaco ocorreu entre o sétimo e o nono minutos após o início da infusão do dipiridamol <sup>1</sup>.

A aquisição da imagem foi aproximadamente quinze a trinta minutos após estresse ergométrico, quarenta e cinco a sessenta minutos após o estresse farmacológico e quarenta e cinco a sessenta minutos após a injeção do traçador em repouso <sup>1</sup>.

A cintilografia foi realizada na câmara à cintilação E-Cam Dual Head SIEMENS®, com colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR) e com janela de energia centrada em 140 keV (+/-15%). A imagem tomográfica foi

adquirida com uma matriz de 64 por 64 pixels e rotação pelo método passo a passo. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal horizontal, com os braços elevados. Foi feita uma imagem tomográfica com arco de rotação de 180 graus, em órbita elíptica e em sentido anti-horário, com aquisição de 64 projeções de 20 segundos de duração cada, em repouso, e de 64 projeções de 25 segundos de duração cada, após o estresse. As imagens do repouso e do pós-estresse foram sincronizadas ao eletrocardiograma (ECG). Cada ciclo cardíaco foi dividido em 16 porções, abrangendo a sístole e a diástole ventricular. O ECG associado ao computador determinou o intervalo R-R de cada paciente no momento do exame, para fixá-lo para a aquisição da imagem. A partir da média do intervalo R-R, criou-se uma janela de aceitação de 15%, excluindo-se os batimentos com variações muito grandes do intervalo R-R. O processamento das imagens usou o filtro Butterworth, seguido da reconstrução das imagens através da técnica da retroprojeção filtrada <sup>1</sup>.

Usamos o software 4D – MSPECT<sup>®</sup> da Universidade de Michigan no processamento e na análise da cintilografia por um médico nuclear cego quanto ao tipo de estresse. O cálculo do IDT foi automático, através da divisão do volume da superfície endocárdica da cavidade ventricular esquerda após o estresse, sobre o volume da superfície endocárdica da cavidade em repouso. O software automatizado estimou o volume do ventrículo esquerdo a partir das imagens tridimensionais fornecidas pela cintilografia. O algoritmo segmenta o ventrículo esquerdo e determina os limites das superfícies endocárdica e epicárdica e do plano valvar para as imagens do estresse e do repouso. Então, calcula-se o IDT pela razão (volume da cavidade ventricular pós-estresse/volume da cavidade ventricular em repouso) <sup>4,8</sup>.

A análise da perfusão foi semi-quantitativa, por um sistema de escores que divide o miocárdio em dezessete segmentos e considera uma escala numérica, determinada pelo computador. Esta escala considera os seguintes valores numéricos: zero=normal; 1=tênue hipocaptção do radiofármaco; 2=moderada hipocaptção; 3=acentuada hipocaptção; 4=ausência de captação do radiofármaco. Habitualmente, os escores 3 e 4 associam-se a estenoses coronarianas superiores a 90%. Cada um dos dezessete segmentos recebe um valor entre zero e 4. Calcula-se o somatório dos valores atribuídos a cada segmento, representativo da fase de estresse e denominado SSS

(summed stress score). Como os sujeitos desta pesquisa não foram submetidos à cineangiocoronariografia, a prevalência da DAC foi inferida através do SSS. Valores numéricos de SSS menores ou iguais a 3 são considerados normais, entre 4 e 8 discretamente anormais, entre 9 e 13 moderadamente anormais e a partir de 14 francamente anormais. <sup>1</sup>.

Foram excluídos indivíduos com: ritmo cardíaco não sinusal; diagnóstico prévio de quaisquer outras doenças cardíacas (pericardites, miocardiopatias ou valvulopatias); volume sistólico final menor que 15 mililitros e pacientes com amputação de extremidades.

A cintilografia não foi realizada quando o cardiologista julgou o paciente inapto a realizar esforços, em decorrência do exame físico ou do eletrocardiograma de repouso, ou no caso de haver contra-indicações à realização do esforço, como angina instável, ou insuficiência cardíaca congestiva. A única contra-indicação absoluta ao estudo foi a gestação, pois gestantes não devem ser expostas a nenhuma forma de radiação ionizante. Os pacientes não foram expostos à radiação apenas para fins acadêmicos.

O presente estudo analisou os pacientes que realizaram a cintilografia devido à solicitação do seu médico assistente, ou seja, foi realizado sem financiamento.

### **6.3 Resultados**

O estudo incluiu 200 pacientes (114 homens), 44% situados na faixa etária entre 60 e 70 anos. O grau de obesidade dos pacientes foi avaliado pelo cálculo do índice de massa corporal (IMC), obtido pela razão entre o peso do paciente, em quilogramas, sobre a altura em metros ao quadrado. Os pacientes com IMC entre 18,5 e 24,9 foram considerados normopesos; entre 25,0 e 29,9 foram considerados sobrepesos. Os indivíduos com IMC maior ou igual a 30,0 foram considerados obesos. 45% dos pacientes foram classificados como obesos e 81,5% dos pacientes foram classificados como hipertensos. 18,0% dos pacientes eram diabéticos, 39,5% eram dislipêmicos e 35,0% eram

fumantes. 64,0% dos pacientes apresentaram perfusão normal à cintilografia, segundo o SSS.

A **tabela 1** mostra que não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 1 – Dados demográficos da amostra**

Variável	População			P
	Global N (%)	Tipo de estresse		
		ergométrico	dipiridamol	
SEXO				
Masculino	114(57)	61	53	0,253
Feminino	86 (43)	39	47	
FAIXA ETÁRIA				
40-49	32 (16)	15	17	0,216
50-59	80 (40)	46	34	
60-70	88 (44)	39	49	
IMC - †				
Normal	30 (15)	13	17	0,612
Sobrepeso	80 (40)	39	41	
Obesidade	90 (45)	48	42	
HIPERTENSÃO ARTERIAL				
Sim	163 (81,5)	77	86	0,101
Não	37 (18,5)	23	14	
DIABETE MELITO				
Sim	36 (18)	17	19	0,713
Não	164 (82)	83	81	
DISLIPIDEMIA				
Sim	79 (39,5)	36	43	0,311
Não	121 (60,5)	64	57	
FUMO				
Sim	71 (35,5)	36	35	0,883
Não	129 (64,5)	64	65	
ESCORE ❖				
≤ 3	128 (64)	68	60	0,172
4-8	36 (18)	20	16	
9-13	17 (8,5)	6	11	
≥ 14	19 (9,5)	6	13	
<b>TOTAL</b>	200 (100)	100	100	---

† -IMC - índice de massa corporal; ❖ summed stress score

A **tabela 2** mostra que o IDT global médio do grupo submetido ao teste ergométrico foi de 1,06 (+/-0,23), enquanto o IDT global médio do grupo submetido ao estresse farmacológico com dipiridamol foi de 1,10 (+/-0,22), com valor de  $p=0,200$ . Portanto, o estudo não encontrou associação entre o tipo de estresse e os valores médios do IDT. Encontrou-se associação entre os valores médios do IDT e a faixa etária, somente para os pacientes do grupo do teste ergométrico ( $p= 0,009$ ). Houve associação significativa ainda entre a faixa etária de 40-49 anos e o IDT para o grupo do dipiridamol.

**Tabela 2 – Resultados**

Variável	IDT ‡			P
	Global m ± dp	Tipo de estresse		
		ergométrico m ± dp	dipiridamol m ± dp	
SEXO				
Masculino	1,07 ± 0,20	1,05 ± 0,20	1,08 ± 0,18	0,369
Feminino	1,10 ± 0,26	1,08 ± 0,28	1,12 ± 0,25	0,419
P	0,318	0,641	0,413	---
FAIXA ETÁRIA				
40-49	1,04 ± 0,21	0,95 ± 0,18	1,13 ± 0,20	0,010
50-59	1,04 ± 0,20	1,03 ± 0,20	1,05 ± 0,21	0,644
60-70	1,13 ± 0,24	1,14 ± 0,25	1,13 ± 0,23	0,775
P	0,016	0,009	0,281	---
IMC †				
Normal	1,14 ± 0,22	1,14 ± 0,30	1,14 ± 0,17	0,979
Sobrepeso	1,08 ± 0,22	1,06 ± 0,22	1,10 ± 0,22	0,372
Obesidade	1,06 ± 0,22	1,04 ± 0,22	1,08 ± 0,23	0,378
P	0,223	0,382	0,629	---
HIPERTENSÃO ARTERIAL				
Sim	1,09 ± 0,24	1,07 ± 0,25	1,10 ± 0,22	0,490
Não	1,06 ± 0,16	1,02 ± 0,15	1,13 ± 0,15	0,053
P	0,503	0,274	0,534	---
DIABETE MELITO				
Sim	1,14 ± 0,23	1,15 ± 0,28	1,13 ± 0,18	0,773
Não	1,07 ± 0,22	1,04 ± 0,21	1,09 ± 0,22	0,127
P	0,112	0,157	0,532	---
DISLIPIDEMIA				
Sim	1,10 ± 0,22	1,09 ± 0,25	1,10 ± 0,20	0,801
Não	1,07 ± 0,22	1,04 ± 0,22	1,10 ± 0,23	0,174
P	0,376	0,338	0,906	---
FUMO				
Sim	1,07 ± 0,25	1,05 ± 0,26	1,10 ± 0,25	0,480
Não	1,08 ± 0,21	1,06 ± 0,22	1,10 ± 0,20	0,284
P	0,742	0,802	0,847	---
ESCORE ❖				
≤ 3	1,08 ± 0,24	1,06 ± 0,24	1,11 ± 0,23	0,216
4-8	1,10 ± 0,21	1,09 ± 0,24	1,13 ± 0,17	0,624
9-13	1,07 ± 0,23	0,95 ± 0,11	1,14 ± 0,25	0,115
≥ 14	1,03 ± 0,16	1,10 ± 0,12	1,00 ± 0,16	0,229
P	0,709	0,626	0,349	---
<b>TOTAL</b>	<b>1,08 ± 0,23</b>	<b>1,06 ± 0,23</b>	<b>1,10 ± 0,22</b>	<b>0,200</b>

† -IMC - índice de massa corporal; ‡ - ÍDT- índice de dilatação transitória; ❖ summed stress score

## 6.4 Discussão

A CMP é executada associada ao teste ergométrico em esteira, ou ao estresse farmacológico com vasodilatadores, como o dipiridamol ou a adenosina, ou com inotrópicos como a dobutamina <sup>1</sup>. A presença de defeitos perfusionais extensos e severos, a redução da fração de ejeção ventricular esquerda após o estresse e a dilatação ventricular esquerda induzida pelo estresse são indicadores de mau prognóstico à cintilografia <sup>9</sup>.

A dilatação ventricular induzida pelo estresse já foi descrita em vários protocolos de aquisição da cintilografia, como no protocolo de repouso/estresse com <sup>99m</sup>Tc – sestamibi, no protocolo de repouso/estresse com <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin, ou na aquisição com dois radiotraçadores (repouso com tálio-201 e estresse com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi). A dilatação também já foi descrita em situações de estímulo com fármacos vasodilatadores, como o dipiridamol <sup>3</sup>. Como nenhum estudo ainda havia avaliado o impacto do tipo de estresse sobre os valores médios do IDT, este foi o objetivo principal deste estudo.

O exercício físico causa estresse cardíaco devido aos efeitos inotrópico e cronotrópico positivos sobre o coração e por aumentar a pressão sangüínea arterial. Em artérias coronárias saudáveis, o aumento da necessidade de oxigênio é compensado pelo mecanismo fisiológico da vasodilatação arterial, que aumenta o fluxo sangüíneo arterial duas a três vezes acima do basal. Assim, o estresse cardíaco causa isquemia em artérias coronárias estenosadas ou incapazes de dilatar-se, resultando em distúrbios da cinesia e da perfusão das paredes ventriculares e do traçado do eletrocardiograma, bem como em sintomas como a dor torácica <sup>10</sup>.

Vários mecanismos fisiopatológicos podem estar associados ao aumento do IDT. Quando associado ao estresse ergométrico em esteira, supõe-se ser atribuível ao atordoamento ventricular, secundário à presença da DAC extensa. Já o dipiridamol causa vasodilatação máxima da microvasculatura coronariana. Portanto, o dipiridamol associado à DAC causa um desvio do fluxo coronariano para as camadas mais externas da parede ventricular, em um fenômeno chamado de roubo. O roubo causa hipoperfusão

subendocárdica, que pode ser uma hipótese para explicar o aumento do IDT em pacientes submetidos a estresse com dipiridamol. Assim, os mecanismos fisiopatológicos diferentes aventados para a ocorrência do aumento do IDT em cada um dos estresses podem contribuir para que ele seja melhor observado em um dos dois grupos.

A CMP avalia a dilatação da cavidade ventricular esquerda, induzida pelo estresse, que pode ser quantificada pelo IDT. Considera-se a dilatação presente quando a cavidade ventricular é maior após o estresse, em relação à imagem do repouso<sup>3</sup>.

Uma das explicações para a dilatação ventricular esquerda seria a isquemia subendocárdica difusa da coronariopatia multivaso, que compromete a perfusão do endocárdio após o estresse físico, resultando na menor concentração endocárdica do traçador. Assim, a impressão visual sugere aumento da cavidade ventricular e adelgaçamento das paredes ventriculares após o estresse. Outra explicação seria a isquemia causar uma disfunção sistólica, que resultaria no aumento da cavidade ventricular<sup>3</sup>.

A dilatação da cavidade ventricular induzida pelo estresse foi inicialmente descrita na cintilografia de estresse ergométrico com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi (protocolo Bruce) e repouso com tálio-201. Mazzanti e cols analisaram a associação entre o aumento do IDT e a presença de doença arterial coronariana ao cateterismo, e a associação entre o aumento do IDT e perfusão anormal à cintilografia, através do SSS. O valor da positividade do IDT correspondeu a 1.22, com mais ou menos dois desvios-padrões. A presença de isquemia foi relatada através do SSS. No diagnóstico de estenoses coronarianas a partir de 70% do lúmen vascular, o IDT maior ou igual a 1.22 teve 40% de sensibilidade e especificidade superior a 90%. O IDT maior que 1.22 teve 71% de sensibilidade e 95% de especificidade no diagnóstico de estenoses coronarianas maiores ou iguais a 90% do lúmen vascular. Neste estudo, apresentaram IDT elevado 33% dos pacientes com SSS entre 4 e 8, 38% dos pacientes com SSS entre 9 e 13 e 48% dos pacientes com SSS maior ou igual a 14. Entre os pacientes portadores de estenoses maiores ou iguais a 90% em duas artérias coronárias, 34% apresentaram SSS acima de 8 e 76% apresentaram aumento do IDT. Portanto,

o IDT permitiu a identificação de pacientes com estenoses coronarianas extensas e severas, que teriam sido subestimadas na análise isolada do SSS <sup>4</sup>.

Nosso estudo encontrou valores médios do IDT menores que os relatados por Mazzanti e cols (estudo com tálio-201 e <sup>99m</sup>Tc-sestamibi), mesmo nos pacientes cuja perfusão foi anormal, segundo o SSS, o que pode ser atribuído ao fato dos dois estudos terem sido realizados com radiofármacos diferentes <sup>2</sup>. Sabe-se que os valores médios do IDT variam conforme o protocolo de aquisição das imagens e conforme o tipo de estresse executado. Uma vez que a energia do tálio-201 é menor que a do tecnécio-99m, a cintilografia com tálio-201 terá um valor médio normal do IDT maior que o valor do IDT associado ao <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, ou ao <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin <sup>2</sup>. Porém, como o presente trabalho não incluiu a realização do cateterismo cardíaco para comprovar a presença de estenose coronariana nos pacientes desta amostra, a presença e o grau das eventuais estenoses não puderam ser avaliados. Esta pesquisa não encontrou diferença significativa entre os valores médios do IDT nos pacientes com SSS anormal, nos diferentes métodos de esforço. Talvez isso se deva ao número pequeno de pacientes nestes subgrupos, uma vez que 64% da amostra apresentou perfusão normal (SSS menor ou igual a 3).

Um estudo avaliou o valor médio do IDT em 356 pacientes submetidos a CMP de esforço farmacológico com adenosina, no protocolo de estresse com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi e repouso com tálio-201. O IDT de 1.36(+/- 2 desvios padrões) teve 71% de sensibilidade e 86% de especificidade no diagnóstico de estenoses coronarianas maiores ou iguais a 70% do lúmen vascular. Já a análise visual da perfusão teve sensibilidade e especificidade de 87% e 49%, respectivamente. A análise da perfusão foi através da associação do SSS e da extensão percentual do miocárdio hipoperfundido. Considerou-se hipoperfusão anormal: em grau discreto o comprometimento de 5-10% da extensão do ventrículo esquerdo; em grau moderado o comprometimento de 11-15% da extensão e em grau acentuado a partir de 16% da área do ventrículo esquerdo. O IDT foi anormal em: 12.2% dos pacientes com perfusão normal; em 28.2% dos pacientes com hipoperfusão discreta; em 29.4% dos pacientes com dos pacientes com hipoperfusão moderada e em 40.3% dos pacientes com hipoperfusão acentuada <sup>11</sup>. Neste estudo, o IDT associado à presença de DAC teve valor numérico superior ao descrito no protocolo com teste ergométrico em

esteira (1.22)<sup>4</sup>. Isto pode estar relacionado ao roubo fisiológico ao subendocárdio, ou ao aumento real da cavidade ventricular, que ocorre na ausência de anormalidades perfusionais, por razões ainda não compreendidas. Talvez estudos com ressonância magnética cardíaca possam elucidar a prevalência e a importância relativa dos mecanismos associados ao aumento do IDT no estresse farmacológico<sup>12</sup>. Nesta pesquisa, os valores globais médios do IDT foram numericamente superiores no grupo do dipiridamol, confirmando os achados de estudos prévios.

Outros estudos sugerem que a doença cardíaca hipertensiva severa seja outra causa de isquemia subendocárdica difusa, na ausência de estenoses coronarianas. Esta forma de isquemia pode resultar de uma combinação de fatores, como o retardo no relaxamento diastólico, a disfunção endotelial das artérias coronárias, a redução da densidade capilar no miocárdio hipertrofiado e o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. O aumento da pressão diastólica final aumenta a pressão epicárdica necessária para manter a perfusão da espessura total do miocárdio. Embora em casos de hipertrofia ventricular severa possa haver dilatação compensatória das artérias coronárias epicárdicas, o miocárdio parece sofrer isquemia transmural, sem relação com qualquer estenose coronariana<sup>13</sup>. Robinson *et al* avaliaram 237 cintilografas consecutivas, onde constatou-se dilatação transitória ventricular em 23 delas. Nove entre vinte e três pacientes apresentaram dilatação na ausência de defeitos segmentares perfusionais à imagem e na ausência de estenoses coronarianas. Em sete destes nove pacientes, atribui-se a dilatação exclusivamente à hipertrofia ventricular esquerda. Assim, a dilatação transitória não é um marcador específico para DAC em populações com alta prevalência de cardiopatia hipertensiva, associada a hipertrofia ventricular<sup>14</sup>. Esta pesquisa não avaliou a prevalência de hipertrofia ventricular no subgrupo portador de hipertensão desta amostra. Porém, como a prevalência de hipertensão foi similar nos dois grupos, acreditamos que este fator não tenha comprometido os resultados.

Emmet *et al* avaliaram o impacto da hipertrofia ventricular esquerda e do diabetes melito na prevalência do IDT. A amostra de 103 pacientes foi submetida à cintilografia, ao ecocardiograma transtorácico e ao cateterismo. Foram considerados anormais IDT  $\geq 1.22$  e parede ventricular com espessura

≥ a 11 mm. 45% da amostra apresentou estenose coronariana ≥ a 90% do lúmen vascular em pelo menos uma artéria coronária. Os fatores SSS ≥ 14, hipertrofia e diabetes foram preditores independentes do IDT anormal. Em pacientes com estenoses ≥ a 90% do lúmen vascular, a presença da hipertrofia ou do diabetes aumentaram significativamente a prevalência do IDT anormal ( $P < 0,005$ ). Assim, o aumento do IDT à cintilografia associa-se a DAC severa, e a associação é magnificada na presença de hipertrofia ventricular esquerda e/ou de diabetes melito. A hipertrofia estaria associada à isquemia subendocárdica difusa. O diabetes estaria associado à aterosclerose, ou ao comprometimento da reserva coronariana secundário à doença microvascular<sup>9</sup>. Nosso estudo não encontrou esta associação no subgrupo dos diabéticos, talvez devido ao pequeno número de pacientes diabéticos desta amostra ( $n=36$ ). A presença de hipertrofia não foi avaliada por ecocardiograma no nosso estudo.

O exercício físico é o maior estímulo fisiológico para o aumento da demanda por oxigênio do miocárdio. O aumento do fluxo sanguíneo cardíaco exigido pelo exercício é obtido pela vasodilatação, facilitada pelo aumento da pressão arterial. Os ajustes hemodinâmicos responsáveis pelo aumento do débito cardíaco e da pressão arterial, induzidos pelo exercício, aumentam os fatores determinantes da demanda miocárdica de oxigênio: a frequência cardíaca, a contratilidade e o trabalho ventricular. Estima-se que o aumento da frequência cardíaca seja responsável por 30-40% do aumento do consumo do oxigênio, induzido pelo exercício. O aumento da contratilidade é atribuído à ativação  $\beta$ -adrenérgica e ao efeito inotrópico positivo direto do aumento da frequência cardíaca. O trabalho ventricular aumenta proporcionalmente ao aumento da pressão arterial sistólica; ao aumento do volume diastólico final e à redução do volume sistólico final, induzidos pelo exercício, em comparação ao ventrículo esquerdo em repouso<sup>15</sup>. Porém, o envelhecimento causa: a perda progressiva do número de miócitos, que se hipertrofiam; o enrijecimento dos grandes vasos e do miocárdio e a redução da responsividade cardíaca  $\beta$ -adrenérgica e a redução da duração da contratilidade miocárdica. Estes fatores reduzem a complacência miocárdica em idosos<sup>16</sup>. Porém, a fisiologia do envelhecimento não explica os achados deste estudo. Não encontramos na literatura dados que expliquem porque na nossa pesquisa houve associação

significativa entre os valores médios do IDT no grupo do teste ergométrico, para todas as faixas etárias deste grupo. O estudo achou associação entre os fatores idade e IDT no grupo do dipiridamol, somente para os pacientes de faixa etária entre 40 e 49 anos. O dipiridamol tem apenas efeito vasodilatador indireto, pelo bloqueio da recaptação da adenosina para o meio intra-celular<sup>1</sup>. Estes achados ainda não haviam sido referidos na literatura, o que sugere a necessidade de mais pesquisas para avaliar a sua etiologia.

A dilatação transitória foi descrita ainda em pacientes com miocardiopatia dilatada, na ausência de estenoses coronarianas epicárdicas. Sugere-se que a limitação da reserva coronariana destes pacientes seja a explicação<sup>17</sup>. Esta pesquisa excluiu pacientes com diagnóstico prévio de qualquer miocardiopatia.

Deve haver cautela na análise da cintilografia associada à dilatação transitória do ventrículo esquerdo, pois o IDT pode estar associado a doenças não coronarianas, como miocardiopatia hipertrófica ou dilatada. O IDT pode ser potencializado pelo diabetes melito. Além disso, o IDT pode estar falsamente aumentado em corações pequenos, devido a limitações técnicas inerentes à cintilografia<sup>18</sup>.

O nosso estudo apresentou algumas limitações, que se caracterizaram pela não randomização, pois alguns pacientes não conseguiram desenvolver o esforço por limitação física. Os pacientes não foram submetidos de rotina à cineangiocoronariografia, pois estavam fazendo exames avaliativos de isquemia miocárdica e devido à ausência de recursos. Deste modo não foi possível relacionar os achados com a presença e grau de comprometimento coronariano. Outra limitação foi a falta de correlação entre os valores médios do IDT e a massa ventricular, o que não possível visto que os sujeitos não foram submetidos ao acardiograma, devido a ausência de recursos.

O custo da cintilografia com dipiridamol é maior que o da cintilografia associada ao teste ergométrico. A remuneração do cardiologista é a mesma nas duas situações. Ao usar o dipiridamol o custo aumenta discretamente, pois cada ampola de dipiridamol custa R\$ 0,83 na farmácia do hospital onde os sujeitos foram recrutados.

## **6.5 Conclusões**

Os resultados do nosso estudo demonstram que os valores do índice de dilatação transitória não diferem quando os pacientes são submetidos a estresse pelo teste ergométrico em esteira quando comparado ao estresse farmacológico pelo dipiridamol, demonstrando a mesma capacidade avaliativa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chalela WA, Camargo EE, Marin-Neto JA, et al. Primeira Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(III):5-42.
2. Berman DS, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Comparative use of radionuclide stress testing, coronary artery calcium scanning, and noninvasive coronary angiography for diagnostic and prognostic cardiac assessment. *Semin Nucl Med* 2007;37(1):2-16.
3. McLaughlin MG, Danias PG. Transient ischemic dilation: a powerful diagnostic and prognostic finding of stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002;9(6):663-7.
4. Mazzanti M, Germano G, Kiat H, et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(7):1612-20.
5. Marcassa C, Galli M, Baroffio C, Campini R, Giannuzzi P. Transient left ventricular dilation at quantitative stress-rest sestamibi tomography: clinical, electrocardiographic, and angiographic correlates. *J Nucl Cardiol* 1999;6(4):397-405.
6. Kinoshita N, Sugihara H, Adachi Y, et al. Assessment of transient left ventricular dilatation on rest and exercise on Tc-99m tetrofosmin myocardial SPECT. *Clin Nucl Med* 2002;27(1):34-9.
7. Chouraqui P, Rodrigues EA, Berman DS, Maddahi J. Significance of dipyridamole-induced transient dilation of the left ventricle during thallium-201 scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;66(7):689-94.
8. Ficaro EP, Lee BC, Kritzman JN, Corbett JR. Corridor4DM: the Michigan method for quantitative nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2007;14(4):455-65.
9. Emmett L, Magee M, Freedman SB, et al. The role of left ventricular hypertrophy and diabetes in the presence of transient ischemic dilation of the left ventricle on myocardial perfusion SPECT images. *J Nucl Med* 2005;46(10):1596-601.
10. Vesely MR, Dilsizian V. Nuclear cardiac stress testing in the era of molecular medicine. *J Nucl Med* 2008;49(3):399-413.

11. Abidov A, Bax JJ, Hayes SW, et al. Integration of automatically measured transient ischemic dilation ratio into interpretation of adenosine stress myocardial perfusion SPECT for detection of severe and extensive CAD. *J Nucl Med* 2004;45(12):1999-2007.
12. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346(25):1948-53.
13. Robinson VJ, Corley JH, Marks DS, et al. Causes of transient dilatation of the left ventricle during myocardial perfusion imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(5):1349-52.
14. Robinson VJB, Corley JH, Gunter LE. Transient ischemic dilation occurs in patients without severe multivessel epicardial stenoses. *J Investig Med* 1997;45:45-226A.
15. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88(3):1009-86.
16. Aalami OO, Fang TD, Song HM, Nacamuli RP. Physiological features of aging persons. *Arch Surg* 2003;138(10):1068-76.
17. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, et al. Coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1993;125(1):93-8.
18. Kakhki VR, Sadeghi R, Zakavi SR. Assessment of transient left ventricular dilation ratio via 2-day dipyridamole Tc-99m sestamibi nongated myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2007;14(4):529-36.

## ANEXO A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título da Pesquisa: “Quantificação da dilatação ventricular esquerda na cintilografia miocárdica perfusional ”**

#### **I. Justificativa e objetivos da pesquisa:**

Para nós entendermos mais sobre cintilografia do miocárdio, precisamos estudar mais este exame. Para isso, estamos realizando a presente pesquisa. A cintilografia do miocárdio pode detectar a dilatação do coração, após o estresse. Esta dilatação pode ser quantificada pelo índice de dilatação transitória e já foi descrita em protocolos de estresse em esteira e em protocolos de estresse farmacológico, com dipiridamol. Para que possamos avaliar se existe a associação entre o tipo de estresse a que o paciente é submetido com a variação dos valores médios do índice, estamos realizando este trabalho, que tem como **objetivo** analisar os valores do índice nos pacientes que realizam a cintilografia miocárdica no Hospital São Vicente de Paulo.

#### **II. Procedimentos a serem realizados:**

A cintilografia de perfusão miocárdica será solicitada pelo seu médico (a), na suspeita ou no acompanhamento das doenças dos vasos do coração e para avaliação de tratamentos para infarto e angina do peito.

Administraremos o material por via endovenosa ( injeção em uma veia do seu braço) em repouso e durante o estresse. Este material é radioativo e se fixa no seu coração. O exame é feito em duas etapas, que correspondem a fazer duas imagens do seu coração. A primeira imagem será em repouso, e a segunda imagem será após o estresse. O estresse pode ser caminhando na esteira, ou com uma medicação chamada dipiridamol.

O senhor não poderá caminhar na esteira se teve dor no peito, ou infartou nos últimos dois dias. O senhor não poderá receber o dipiridamol se for asmático, ou tiver bronquite. O cardiologista do serviço irá lhe examinar e fazer um eletrocardiograma em repouso, antes do senhor fazer qualquer

exercício. O cardiologista respeitará as contra-indicações de cada tipo de estresse e o senhor não fará a etapa do estresse, se não tiver condições de saúde para isso. Esta é a rotina normal do exame, independente da sua participação nesta pesquisa. O tipo de estresse a que o (a) senhor será submetido será definido por sorteio, sujeito a sua concordância em participar da pesquisa.

A pesquisa não tornará o seu exame mais demorado.

**A cintilografia de perfusão miocárdica é um exame SEGURO, com riscos MÍNIMOS, podendo ser subdivididos em:**

1) Riscos relacionados a injeção do material radioativo e injeção do dipiridamol, classificados como risco de efeitos colaterais ao uso de medicamentos em geral (incluindo reações alérgicas). Estudos médicos da década de 90 incluindo mais de 850.000 pacientes verificaram índices MÍNIMOS de reação adversa, de 2 para cada 100.000 pacientes. O tipo de reação mais verificado foi pele avermelhada, não se observando nenhuma reação grave que necessitou de hospitalização ou que tenha causado seqüela para saúde. O risco de reação adversa relacionada aos exames de medicina nuclear chega a ser até 1.000 vezes menor que o risco de reação aos contrastes iodados utilizados no cateterismo cardíaco.

2) Riscos relacionados ao uso de radiação, o qual sabidamente NÃO existe dano ou risco algum para o paciente, nas doses utilizadas pela cintilografia. A exceção seria no caso de mulheres gestantes, pois em gestantes evita-se a exposição a qualquer nível de radiação. Portanto é contra-indicado a realização de qualquer exame com radiação em gestantes, seja cintilografia ou seja raio-X.

3) Pacientes com asma ou bronquite não podem receber dipiridamol. Se este for o seu caso, o senhor poderá fazer o exame caminhando na esteira, independente da sua participação na pesquisa.

É importante salientar que o serviço está preparado para prestar atendimento e/ou remoção médica de urgência, independente da sua participação na pesquisa.

O único incômodo para a administração do material radioativo é de uma leve picada com a agulha.

Todos os procedimentos só serão realizados mediante o consentimento do paciente, e seu nome e o resultado do seu exame serão mantidos em sigilo.

O benefício deste exame será o diagnóstico ou o controle evolutivo de alguns tipos de doenças no coração, se este for o seu caso.

Os procedimentos alternativos que existem pelo SUS são o ecocardiograma de estresse ou o cateterismo. O ecocardiograma também usará dipiridamol e o cateterismo exige anestesia. A vantagem do ecocardiograma é não usar radiação.

Eu,

---

estou ciente que participarei deste estudo e que terei a liberdade de desistir desta participação a qualquer momento, tendo o direito de acesso aos resultados após a divulgação dos mesmos. Eu fui informado dos objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada.

A Dra Mauren B. Azambuja Gonzalez (pesquisadora responsável) certificou-me que o resultado do exame é confidencial. Caso tiver dúvidas sobre a pesquisa, posso chamar a Dra Mauren pelos fones (54) 3316-4041 ou 9973-6189. Para qualquer dúvida sobre meus direitos como participante, posso chamar o Doutor Luiz Carlos Bodanese, cardiologista do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas, de Porto Alegre, pelo fone (51) 3320-5120, de segunda a sexta-feira.

O senhor também poderá entrar em contato com Dr. José Roberto Goldim no Comitê de ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pelo telefone (51) 3320-3345, se você tiver qualquer dúvida com relação aos seus direitos como participante de desta pesquisa.

Este formulário foi lido  
para \_\_\_\_\_ no dia  
\_\_\_\_\_ pelo \_\_\_\_\_ (a)

---

**DECLARO QUE RECEBI UMA CÓPIA DESTES TERMOS DE CONSENTIMENTO.**

---

Paciente ou responsável

Pesquisador:

Mauren

B.

Azambuja

Gonzalez

---

Orientador:

Luiz

Carlos

Bodanese

---

Testemunha: \_\_\_\_\_

---

Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO B

## CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

08 01 09 10:18

Serviço de Cardiologia HS 55 51 3320 5120

p. 1



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1449/08

Porto Alegre, 12 de dezembro de 2008.

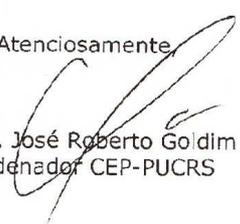
Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 08/04461 intitulado: **"Quantificação da dilatação ventricular esquerda na cintilografia miocárdia perfusional"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

  
Prof. Dr. José Roberto Goldim  
Coordenador CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.  
Dr. Luiz Carlos Bodanese  
N/Universidade

**PUCRS**

Campus Central  
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000  
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [cep@pucrs.br](mailto:cep@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/prppg/cep](http://www.pucrs.br/prppg/cep)

**ANEXO C**  
**COMPROVANTE DA SUBMISSÃO DO ARTIGO À REVISTA**  
**ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA**



**Acompanhamento do Artigo :**

**Data de Envio:** 23/06/2010  
**Nº do Artigo:** 3398  
**Enviado por:** Mauren Bertoldo Azambuja Gonzalez  
**Artigo:** Quantificação da dilatação ventricular esquerda na cintilografia miocárdica perfusional  
**Status:** Análise do Editor

[Clique aqui para entrar no artigo](#)

este artigo não entrou em processo de revisão

Em seg, 28/6/10, Arquivos Brasileiros de Cardiologia <abc@cardiol.br> escreveu:

De: Arquivos Brasileiros de Cardiologia <abc@cardiol.br>  
Assunto: Publicação de Artigos  
Para: mbazambuja@yahoo.com.br, mauren.gonzalez@gmail.com  
Cc: abc@cardiol.br  
Data: Segunda-feira, 28 de Junho de 2010, 12:30

Prezado(a) Dr(a). Mauren Bertoldo Azambuja Gonzalez,

Seu manuscrito "Quantificação da dilatação ventricular esquerda na cintilografia miocárdica perfusional" foi recebido pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e encaminhado para avaliação do Conselho Editorial do periódico. Por favor, aguarde nosso posicionamento acerca da possibilidade de inclusão do trabalho no processo de revisão dos Arquivos.

Cordialmente,

Os Editores.

# 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](#)