

AVALIAÇÃO NÃO-INVASIVA DA DOENÇA CARDÍACA ISQUÉMICA: TÉCNICAS DE IMAGEM

Autora: Carla Maria Borges da Silva

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua dos Lanifícios, Bl A R/C Dto, 6270-417 Seia

E-mail: carlitanet@gmail.com

RESUMO

Introdução - A Doença Cardíaca Isquémica resulta do desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigénio pelo miocárdio e tem como causa mais frequente a doença coronária aterosclerótica. A avaliação não-invasiva permite fazer o diagnóstico, avaliar a repercussão funcional da doença, estratificar o risco, determinar o prognóstico e orientar a terapêutica.

Objectivos - Este trabalho teve por objectivo comparar as técnicas imagiológicas não-invasivas utilizadas na avaliação funcional da Cardiopatia Isquémica evidenciando as suas principais indicações clínicas, limitações, valor prognóstico, segurança e relação custo-benefício.

Desenvolvimento - Na Ecocardiografia de Sobrecarga a observação de imagens em repouso e durante o esforço ou sobrecarga farmacológica com agentes simpaticomiméticos (Dobutamina) ou vasodilatadores (Adenosina ou Dipyridamol) permite identificar alterações da contractilidade segmentar do miocárdio, indicativas de isquémia. É uma técnica dependente do operador e a sua resolução espacial é limitada.

Na Cintigrafia de Perfusão Miocárdica a existência de alterações nas imagens de perfusão obtidas por injeção de marcadores radioactivos durante o exercício ou após administração de um fármaco simpáticomimético ou vasodilatador, que não se mantêm nas imagens adquiridas em repouso, são habitualmente tradutoras de isquémia.

A Ressonância Magnética é uma técnica com grande resolução espacial e temporal. A utilização de produtos de contraste, bem como de fármacos vasodilatadores, permitem a avaliação da doença cardíaca isquémica, identificando com grande acuidade a extensão transmural de áreas de enfarte e a viabilidade miocárdica.

Conclusões - A Ecocardiografia de Sobrecarga, a Cintigrafia de Perfusão e a Ressonância Magnética permitem diagnosticar doença cardíaca isquémica com grande acuidade, bem como avaliar os pacientes com doença conhecida, estratificar o risco, determinar o prognóstico e apoiar decisões terapêuticas. O mais extensivamente estudado e validado dos métodos é a cintigrafia de perfusão que, no entanto, também apresenta resultados falsos positivos e negativos. A Ecocardiografia e a Ressonância Magnética não expõem o doente a radiação ionizante e a sua utilização sequencial mostrou ser eficaz e com uma boa relação custo-benefício. A Ressonância Magnética apresenta-se como uma técnica bastante promissora que necessita ainda ser validada por ensaios clínicos multicêntricos.

Palavras-chave:

Doença Cardíaca Isquémica, Cintigrafia de Perfusão Miocárdica, Ecocardiografia de Sobrecarga, Ressonância Magnética Cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction - Coronary Artery Disease results from the mismatch between the oxygen supply to the myocardium and the demands, most frequently caused by the atherosclerotic disease of the coronaries. Non-invasive cardiac imaging provides diagnostic assessment, evaluation of functional repercussions of the disease, prognostication, risk stratification and therapy guide.

Objectives - This work aimed to compare the non-invasive imaging techniques used on the functional evaluation of the Coronary Artery Disease, emphasizing their main clinical indications, limitations, prognostic value, safety and cost-profit relationship.

Discussion - Stress Echocardiography is based on the observation of rest and stress images, either with the use of exercise or pharmacological stress with adrenergic (Dobutamine) or vasodilator agents (Adenosine, Dipyridamol). The identification of regional wall motion abnormalities is indicative of myocardial ischaemia. It is an operator-dependent technique and with limited spatial resolution.

Observation of perfusion defects with Myocardial Perfusion Scintigraphy, obtained with the infusion of labeled radiotracers during exercise or after the administration of an adrenergic or vasodilator agent, which don't remain on the rest images, usually indicates ischaemia.

Magnetic Resonance Imaging has an excellent spatial and temporal resolution. The use of contrast and vasodilator agents provides coronary artery disease assessment and the accurate identification of the transmural extent of infarction areas and viable myocardium.

Conclusions - Stress Echocardiography, Myocardial Perfusion Scintigraphy and Magnetic Resonance Imaging provide accurate diagnosis of coronary artery disease, management of patients with known disease, risk stratification, prognosis assessment and the support of therapeutic decisions. The most extensively studied and validated of the methods is myocar-

dial perfusion scintigraphy which, in turn, also brings false positive and false negative results. Stress Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging don't use ionizing radiation and the sequential utilization of the two tests has proven to be efficient and cost-effective. Magnetic Resonance seems to be a promising technique however it needs to be validated by multicentric clinical trials.

Key words:

Coronary Artery Disease, Myocardial Perfusion Scintigraphy, Stress Echocardiography, Cardiovascular Magnetic Resonance.

Lista de Abreviaturas:

DCI - Doença cardíaca isquémia,

VE - Ventrículo esquerdo,

FE - fracção de ejeção,

LDL - Lipoproteínas de Baixa Densidade,

ECG - Electrocardiograma,

SPECT - Tomografia Computorizada por Emissão Fotónica Simples,

PET - Tomografia de Emissão de Positrões,

RM - Ressonância Magnética Nuclear,

RF - Radiofrequência,

DCE - realce tardio do contraste.

ÍNDICE

1. Introdução

- 1.1. Doença Cardíaca Isquêmica 6
- 1.2. Aterosclerose e Doenças Cardiovasculares 6
- 1.3. Fisiopatologia 8

2. Fisiologia da Circulação Coronária

- 2.1. Generalidades 10
- 2.2. Resistência Coronária 12
- 2.3. Circulação Colateral 13

3. Consequências Metabólicas e Funcionais da Isquemia 14

4. Técnicas de Imagem 17

- 4.1. Técnicas Não-invasivas 17
- 4.2. A sobrecarga na Avaliação Funcional da Isquemia 20

5. Cardiologia Nuclear

- 5.1. Princípios Gerais 24
- 5.2. Cintigrafia de Perfusão Miocárdica 25
- 5.3. *Gated-SPECT* 26

- 5.4. Marcadores Radioactivos e Protocolos 27
- 5.5. Indicações Clínicas 30

6. Ecocardiografia de Sobrecarga

- 6.1. Princípios Gerais 37
- 6.2. Interpretação das Imagens 40
- 6.3. Protocolos e Resultados 41
- 6.4. Indicações Clínicas 44
- 6.5. Vantagens e Limitações 46

7. Ressonância Magnética Cardiovascular

- 7.1. Princípios Gerais 47
- 7.2. Modalidades de imagem 48
- 7.3. Indicações Clínicas e Resultados... 49
- 7.4. Segurança, Efeitos Adversos e Limitações 58

8. Discussão 60

9. Conclusões 64

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença Cardíaca Isquémica

Doença Cardíaca Isquémica é a designação genérica para um grupo de entidades clínicas de diferentes etiologias, como a Angina Estável, Angina Instável, Angina Variante, Enfarte Agudo do Miocárdio, Isquémia Silenciosa, Morte Súbita e Insuficiência Cardíaca que têm como denominador comum o desequilíbrio entre a perfusão e as necessidades do miocárdio em oxigénio e nutrientes.

Em mais de 90% dos casos (Schoen 2005), a causa da isquémia é uma redução temporária ou permanente do fluxo sanguíneo coronário devido à obstrução aterosclerótica das artérias coronárias. O risco de desenvolver doença clínica e imagiologicamente detectável depende do número, estrutura e localização das placas ateromatosas e grau de obstrução resultante.

As Síndromes Coronárias Agudas (Enfarte Agudo do Miocárdio, Angina Instável e Angina de Prinzmetal) iniciam-se geralmente pela conversão súbita de uma placa aterosclerótica estável numa lesão aterotrombótica instável, devido a ruptura e subsequente trombose da placa.

1.2. Aterosclerose e Doenças Cardiovasculares

A Organização Mundial de Saúde (OMS 2008) define Aterosclerose como uma combinação de alterações na camada íntima das artérias onde se depositam lípidos, hidratos de carbono complexos, derivados de hemácias, monócitos e macrófagos, tecido fibroso e cálcio, tratando-se de uma resposta inflamatória e fibroproliferativa face a vários tipos de agressores.

Os vasos tornam-se estenosados, menos flexíveis e mais propensos à oclusão por trombos ou êmbolos.

Nos EUA entre 1963 e 2000 houve uma redução de aproximadamente 50% na taxa de morte por Cardiopatia Isquémica. Os maiores contributos para este avanço foram a prevenção da Aterosclerose, melhoria no tratamento do Enfarte Agudo do Miocárdio e a prevenção secundária.

Em Portugal, dados de 1999 mostram que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte, contribuindo a doença cardíaca isquémica para 22% dos óbitos, correspondendo a uma das taxas mais elevadas da Europa e do Mundo. Estas doenças contam-se também entre as principais causas de morbilidade, invalidez e anos potenciais de vida perdidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2003).

O reconhecimento das doenças cardiovasculares como causa de grande número de mortes e de graves consequências para os cidadãos, sociedade e serviços de saúde, determina que sejam encaradas como um importante problema de saúde pública, que urge minorar (DGS 2006).

Os factores de risco para Aterosclerose foram identificados através de diversos estudos retrospectivos, mais notavelmente o Estudo *Framingham*. Alguns factores são inalteráveis, tais como: idade, sexo e antecedentes familiares; outros como: hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo, dieta hiperlipídica e sedentarismo podem modificar-se (Lewis 2009).

A Aterosclerose é uma patologia típica dos países desenvolvidos como consequência do estilo de vida. Sabe-se que no Japão até às últimas décadas a incidência de Aterosclerose era cinco vezes inferior à norte-americana, mas nos japoneses que emigravam para os EUA e que adoptavam os estilos de vida e hábitos alimentares dos norte-americanos a incidência tornava-se idêntica à da população nativa (Komatsu 1996).

A prevalência é maior no sexo masculino mas tem vindo a aumentar nas mulheres que, paradoxalmente, constituem o grupo onde a identificação é menos frequente, em estádios mais avançados e com tratamento menos agressivo (Mieres 2005; Milan 2005).

A presença de Diabetes Mellitus duplica o risco cardiovascular nos homens e triplica-o nas mulheres, sendo a doença cardíaca isquémica a principal causa de morte neste grupo (Bax 2007; Baur 2008; Santos 2008).

1.3. Fisiopatologia

As artérias, para além da função condutora são órgãos metabolicamente activos. As **células endoteliais** metabolizam glicose, sintetizam ácidos gordos, fosfolípidos e triglicéridos. Suportam o stresse provocado pelo fluxo sanguíneo, regulam de forma autócrina o seu próprio calibre e contribuem para regular a tensão arterial. Mantêm também os vasos permeáveis através da produção de substâncias com actividade fibrinolítica, regulam a adesão celular e podem contribuir para a hemostase. O endotélio sintetiza ainda substâncias que regulam os processos de reparação e proliferação (García-Conde 2003; Schoen 2005).

A actuação dos factores de risco leva à **disfunção endotelial** e à **inflamação**. O endotélio lesado perde a capacidade de produzir substâncias vasodilatadoras, aumenta a expressão de factores de crescimento e activa a cascata da coagulação. As LDL plasmáticas entram mais facilmente para a região subendotelial, onde oxidadas, induzem a libertação de citocinas, a expressão de moléculas de adesão e a produção de substâncias quimiotácticas. Os monócitos-macrófagos activados fagocitam LDL oxidadas constituindo as “*foam cells*” ou **células espumosas**.

As **células musculares lisas** em repouso mantêm um fenótipo contráctil, mas perante a agressão endotelial proliferaram, sintetizam uma grande quantidade de componentes do

interstício celular e migram para a íntima (García-Conde 2003). Uma agressão continuada leva à acumulação de células musculares lisas, proteínas da matriz, células espumosas e Linfócitos T na íntima, constituindo-se as placas ateromatosas (Stary 1995).

Nomenclatura e histologia principal	Sequência da progressão	Principais mecanismos de crescimento	Início do desenvolvimento	Correlações clínicas
Tipo I (lesão inicial) Células espumosas isoladas derivadas de macrófagos		Crescimento principalmente por acumulação de lípidos	A partir da primeira década de vida	Clinicamente silenciosa
Tipo II (estrias gordas) Principalmente acumulação intracelular de lípidos			A partir da terceira década	
Tipo III (lesão intermédia) Alterações do tipo II e pequenos reservatórios lipídicos extracelulares				
Tipo IV (ateroma) Alterações do tipo II e núcleo lipídico extracelular		Aumentado de músculo liso e colagénio	A partir da quarta década	Clinicamente silenciosa ou evidente
Tipo V (fibroateroma) Núcleo lipídico e camada fibrótica, ou múltiplos núcleos lipídicos e camadas fibróticas, principalmente calcificadas ou principalmente fibróticas				
Tipo VI (lesão avançada/complicada) Ruptura, hematoma-hemorragia, trombo				

Tabela 1 – Classificação das lesões ateroscleróticas, mecanismos de crescimento e correlações clínicas da *American Heart Association*. (Adaptado de Stary, H.C., *A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis*, *Circulation* 1995; 92:1355-1374)

2. FISILOGIA DA CIRCULAÇÃO CORONÁRIA

2.1. Generalidades

A classificação anatômica da extensão da doença coronária em doença de um, dois ou três vasos tem sido usada na rotina clínica na determinação do prognóstico de pacientes com doença cardíaca isquémica e na selecção de pacientes para revascularização. Este critério é muito simples e tem bastantes limitações. Em 1986 Plotnick referia que os pacientes com doença coronária de três vasos não constituíam uma população homogénea e enfatizava que decisões baseadas apenas no número de vasos afectados representavam uma abordagem unidimensional para um problema multidimensional e chamava a atenção para a necessidade de *“menos anatomia e mais fisiologia”* no estudo da doença cardíaca isquémica.

A circulação coronária tem características únicas, visto que é responsável por gerar a Pressão Arterial requerida para perfundir a circulação sistémica e ao mesmo tempo tem a sua própria perfusão impedida durante a sístole. A contracção do miocárdio está intimamente relacionada com o fluxo coronário sendo o equilíbrio entre a oferta e as necessidades em oxigénio do um determinante crítico da função cardíaca (Candell-Riera 2002). Quando esta relação é quebrada, o desequilíbrio resultante pode precipitar um ciclo vicioso em que a disfunção cardíaca causada pela isquémia precipita hipotensão e isquémia acrescida.

Visto que durante a sístole a pressão nos tecidos aumenta, o fluxo sanguíneo é redistribuído do subendocárdio para o subepicárdio e é impedida a perfusão das artérias coronárias. Durante a diástole a pressão é menor e o fluxo nas coronárias aumenta, favorecendo a perfusão dos vasos subendocárdicos.

No subendocárdio, onde são mais pronunciados os efeitos da contracção sistólica, o fluxo começa a decair quando a pressão é inferior a 40 mmHg. Em contraste, o fluxo subepicár-

dico ocorre durante todo o ciclo cardíaco e mantém-se até a pressão ser inferior a 25 mmHg, o que torna a região subendocárdica mais vulnerável à isquémia (Canty 2008).

Ao contrário dos restantes leitos arteriais, a extracção de oxigénio no miocárdio em repouso é próxima da máxima. Aumentos no consumo de oxigénio pelo miocárdio são primariamente suportados por aumentos proporcionais no fluxo coronário e entrega de oxigénio.

Se a pressão coronária se tornar inferior à aortica, o fluxo sanguíneo regional permanece constante para um amplo espectro de pressões. Este fenómeno designa-se por **auto-regulação** e resulta do tónus miogénico intrínseco.

Quando a pressão é inferior ao limite para a auto-regulação, as artérias de resistência encontram-se maximamente dilatadas e o fluxo torna-se dependente da pressão, resultando no início da isquémia subendocárdica. Durante esta fase de hiperémia a relação entre pressão e fluxo coronários é linear (Candell-Riera 2002; Canty 2008).

A capacidade de aumentar o fluxo sanguíneo por vasodilatação designa-se por **reserva coronária**. A perfusão máxima e a reserva coronária encontram-se reduzidas quando o tempo diastólico é reduzido ou os determinantes compressivos da perfusão estão aumentados. A reserva coronária também diminui quando aumenta o fluxo em repouso e se reduz o aporte arterial de oxigénio, pelo que a isquémia se pode desenvolver na presença de artérias normais (Candell-Riera 2002; Mieres 2007; Canty 2008).

Em condições normais a reserva coronária através do miocárdio é heterogénea, sendo menor no subendocárdio onde é maior a vasodilatação basal devido às maiores necessidades metabólicas.

A reserva coronária constitui um indicador do estado funcional do sistema coronário, sendo um índice amplamente utilizado nas técnicas de diagnóstico.

O diâmetro arterial é também modulado por diversos factores parácrinos, circulantes, tónus nervoso e *shear stress* local. O efeito da maioria destes agentes é dependente de um

endotélio funcional, obtendo-se efeitos antagônicos quando este se encontra lesado (Canty 2008).

2.2. Resistência Coronária

Nas artérias epicárdicas a resistência é negligenciável, mas com o desenvolvimento de estenoses hemodinamicamente significativas (> 50% do diâmetro), a resistência fixa começa a contribuir para a resistência coronária total e quando superior a 90% pode reduzir o fluxo em repouso. Outro componente da resistência é dinâmico e distribui-se através do miocárdio ao longo de uma rede microcirculatória longitudinal. Finalmente, a resistência compressiva extravascular, desenvolve-se ao longo do ciclo cardíaco e relaciona-se com as contracções cardíacas e com o desenvolvimento da pressão sistólica no ventrículo esquerdo, o que proporciona que o fluxo seja predominantemente diastólico na coronária esquerda e na direita tenha também um componente sistólico (Canty 2008).

Alguns dos agentes implicados no **controle metabólico** da resistência coronária são: Adenosina, Canais de Potássio sensíveis ao ATP, Hipoxia e Acidose. As artérias de condução e de resistência encontram-se também sob controlo neurogénico, através da inervação colinérgica (Canty 2008) .

Vários estados fisiopatológicos podem acentuar os efeitos da estenose. Os factores que mais frequentemente afectam o controlo da resistência microcirculatória, independentemente da gravidade da estenose são a Hipertrofia Ventricular Esquerda e a diminuição da vasodilatação mediada pelo Óxido Nítrico (NO).

Com a Hipertrofia adquirida o fluxo em repouso permanece constante, mas a reserva coronária para qualquer pressão encontra-se diminuída. Na maioria dos pacientes com Doença

Cardíaca Isquémica está presente algum grau de Hipertrofia Ventricular, o que contribui para reduções na reserva de fluxo coronário, independentemente da gravidade da estenose.

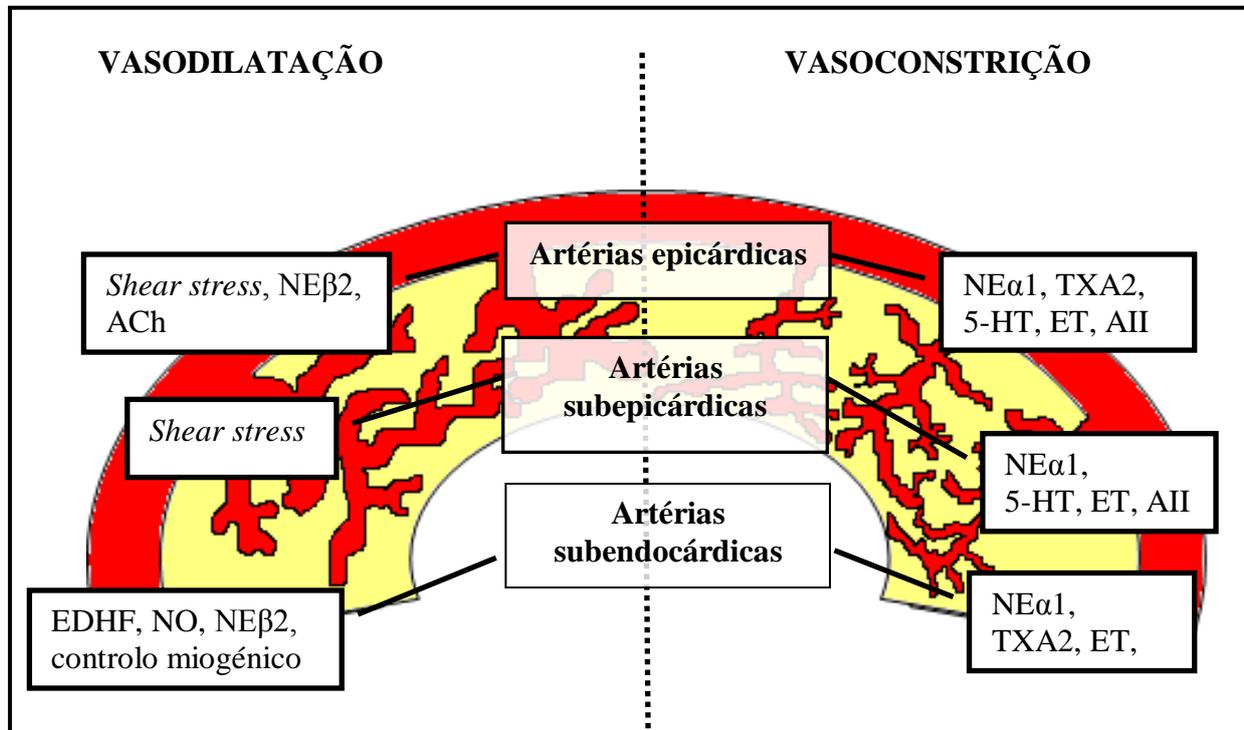


Figura 1 - Distribuição transmural dos principais mecanismos de controlo do tonus arterial.

(Legenda: NE α 1 - inervação alfa-adrenérgica; NE β 2 - inervação beta-adrenérgica; TXA2 - Tromboxano A2; 5-HT - serotonina; ET - endotelina; AII - Angiotensina II; ACh - Acetilcolina; EDHF - Factor hiperpolarizante dependente do endotélio; NO - Óxido Nítrico; K-ATP - Canais de Potássio dependentes do ATP.)

Adaptado de: Canty, J., *Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia*, in *Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine*, P. Libby, Editor. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia. p. 1167-1194.)

2.3. Circulação Colateral

Após uma oclusão coronária total, a perfusão residual do miocárdio persiste através de vasos colaterais nativos que são perfundidos quando um gradiente entre o vaso principal e o

colateral se estabelece. Em animais, o fluxo colateral durante a oclusão é inferior a 10% do fluxo normal em repouso e é insuficiente para manter a viabilidade dos tecidos por mais de 20 minutos.

Os vasos colaterais podem proliferar tornando-se suficientes para manter a perfusão em repouso e, por vezes, prevenir isquémia induzida por stresse em níveis submáximos de esforço cardíaco (Canty 2008).

3. CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS E FUNCIONAIS DA ISQUÊMIA

A interrupção súbita da perfusão miocárdica regional após oclusão vascular leva rapidamente à supressão do metabolismo aeróbio e glicólise, depleção de creatina-fosfato, seguindo-se a acumulação de lactato, redução dos níveis de ATP, acidose e efluxo de K^+ para o espaço extracelular. Os níveis de ATP tornam-se inferiores os requeridos para manter a função membranar, culminando com a morte miocitária.

A sequência das alterações fisiológicas que se desenvolvem (a designada “cascata isquémia”) envolve alterações metabólicas, de perfusão, contractilidade, que poderão ter ou não repercussões hemodinâmicas sistémicas. Alterações electrocardiográficas significativas do segmento ST e dor torácica são variáveis e habitualmente constituem os eventos finais.

A lesão irreversível inicia-se 20 minutos após a oclusão coronária na ausência de colaterais significativos. Inicia-se no subendocárdio e progride para o subepicárdio, o que reflecte o maior consumo de oxigénio pelo subendocárdio e a redistribuição dos vasos colaterais para as camadas mais externas do coração devido aos determinantes compressivos do fluxo a uma baixa pressão coronária.

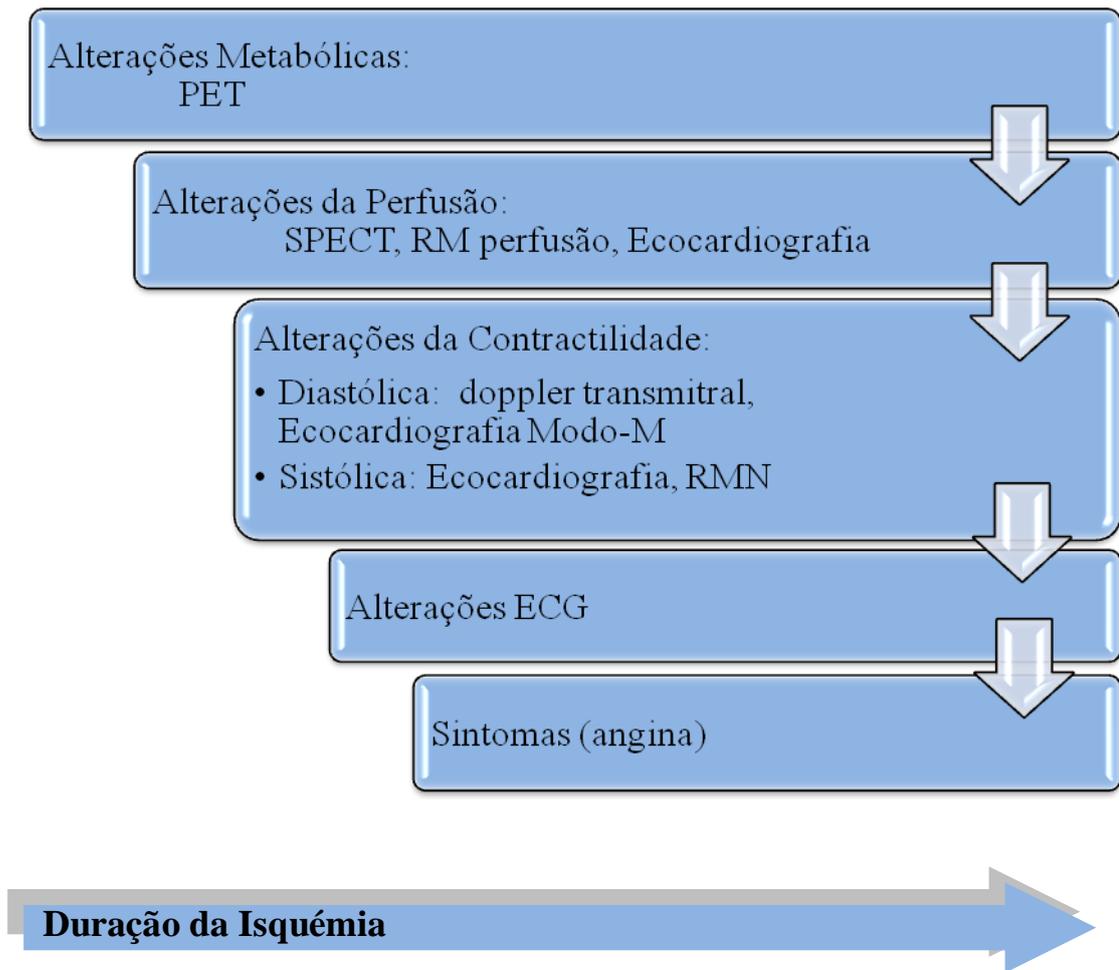


Figura 2: Sequência de acontecimentos ocorridos na isquémia do miocárdio (“Cascata Isquémica”).

A diminuição crónica do fluxo coronário acompanha-se de uma redução da função contráctil regional. Entende-se por **miocárdio viável** aquele em que a diminuição da função contráctil é reversível por não ser precipitada pela morte das células contrácteis (Marcu 2006). A reperfusão pode melhorar a função ventricular regional e global, os sintomas e a história natural da doença.

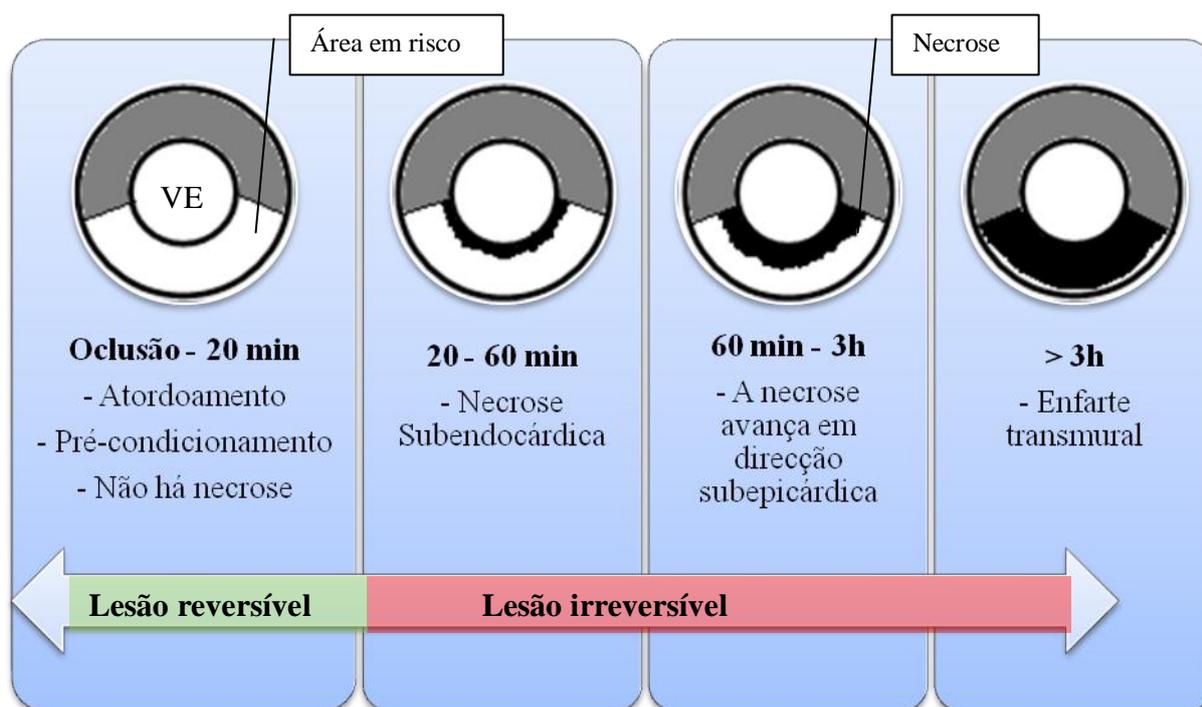


Figura 3 - Progressão de eventos após oclusão coronária na ausência de vasos colaterais.

(Adaptado de: Canty, J., *Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia*, in *Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine*, P. Libby, Editor. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia. p. 1167-1194.)

Quando o défice de perfusão se mantém no tempo de forma estável, ocorre uma diminuição adaptativa do consumo de oxigénio e energia, que se designa por **hibernação**. A capacidade de a hibernação prevenir a necrose é limitada pela gravidade e duração da isquémia, com lesões irreversíveis surgindo após 24 horas. A hibernação pode tornar-se crónica quando o défice de perfusão se prolonga (Filippo 2005).

O **atordoamento** refere-se a alterações metabólicas e contrácteis devidas a um evento isquémico prolongado, que se mantém por um determinado período de tempo, mesmo com a adequada restauração da perfusão, podendo recuperar espontaneamente. É clinicamente importante reconhecer esta situação porque a função contráctil normaliza durante a estimulação com agentes inotrópicos e regulariza espontaneamente dentro de uma semana se não hou-

ver isquémia recorrente. Se a isquémia se repetir, pode levar a um estado de disfunção permanente ou atordoamento crónico.

4. TÉCNICAS DE IMAGEM

As técnicas de imagem baseiam-se na interacção da energia com a matéria para se identificar uma estrutura ou função. O coração pode ser visualizado usando raios x (Radiografia, Angiografia, Tomografia Computorizada), raios γ (Cintigrafia, Tomografia por Emissão de Positrões), ultra-sons (Ecocardiografia) e as propriedades magnéticas do núcleo de Hidrogénio (Ressonância Magnética).

O *gold standard* para a detecção de doença cardíaca isquémica é a angiografia coronária, que tem uma excelente resolução e permite a visualização directa do lúmen do vaso (Loong 2004; Henneman 2006). Contudo, trata-se de um método invasivo, com risco de graves complicações, dispendioso, que utiliza radiação ionizante e não avalia as consequências hemodinâmicas das estenoses coronárias.

A estrutura e cinética do sistema cardiovascular e do coração, em particular, requerem que as modalidades imagiológicas tenham alta resolução temporal (frequência com que as imagens são geradas) e espacial (a mais pequena distância à qual dois pontos podem ser distinguidos).

4.1. Técnicas Não-invasivas

A Prova de Esforço tem sido o teste funcional mais aceite na avaliação dos doentes com suspeita de doença cardíaca isquémica mas nalgumas situações não pode ser realizada. São exemplos: pacientes incapacitados para o exercício, que o façam submaximamente, com ECG

não interpretável (depressão do segmento ST em repouso superior a 1 mm, medicação com digoxina, bloqueio completo de ramo esquerdo, medicação com β -bloqueadores) (Gibbons 2002). Para estes pacientes e para aqueles em que a imagem é fundamental porque a decisão clínica requer a localização do tecido viável e isquémico, estão indicadas técnicas imagiológicas (Marwick 2006).

As técnicas imagiológicas não-invasivas (Cintigrafia de Perfusão Miocárdica, Ecocardiografia de Sobrecarga e Ressonância Magnética Cardíaca) são utilizadas no diagnóstico e estratificação do risco de doença cardíaca isquémica (Mieres 2007) e devem ser usadas nos pacientes com probabilidade pré-teste intermédia ou alta.

Idade	Sexo	Angina de Peito Típica/Definitiva	Angina de Peito Atípica/Provável	Dor torácica não anginosa	Assintomático
30-39	Homem	Intermédia	Intermédia	Baixa	Muito baixa
	Mulher	Intermédia	Muito baixa	Muito baixa	Muito baixa
40-49	Homem	Alta	Intermédia	Intermédia	Baixa
	Mulher	Intermédia	Baixa	Muito baixa	Muito baixa
50-59	Homem	Alta	Intermédia	Intermédia	Baixa
	Mulher	Intermédia	Intermédia	Baixa	Muito baixa
60-69	Homem	Alta	Intermédia	Intermédia	Baixa
	Mulher	Alta	Intermédia	Intermédia	Baixa

Probabilidade Alta: > 90%, Intermédia: 10-90%, Baixa: < 10%, Muito baixa: < 5%.

Tabela II: Probabilidade pré-teste de Doença Cardíaca Isquémica

(Adaptado de: Gibbons, R., *ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing)* American College of Cardiology Web site, 2002.)

A realização destas provas baseia-se no conhecimento das alterações induzidas pela isquémia (“cascata isquémia”), ilustradas pela figura 2.

Na presença de isquémia e após alterações metabólicas, que podem ser detectadas por tomografia de emissão de positrões (PET), ocorrem alterações na perfusão miocárdica, que podem observar-se através da cintigrafia de perfusão miocárdica (*single photon emission computed tomography*, SPECT), ecocardiografia e ressonância magnética nuclear (RMN). Seguidamente surge a disfunção diastólica do VE evidenciada pelo Doppler pulsátil, Ecocardiografia em Modo-M e RMN, depois sobrevêm alterações na função sistólica reveladas por Ecocardiografia e RMN e finalmente alterações electrocardiográficas e dor pré-cordial (Candell-Riera 2002; Oliveira 2004). As alterações electrocardiográficas e os sintomas são eventos tardios, precedidos pela heterogeneidade do fluxo coronário e disfunção miocárdica regional, pelo que a prova de esforço pode ser negativa na presença de isquémia, sendo diagnóstica apenas numa fase relativamente avançada do processo.

Na estratificação do risco, após a realização destes testes os pacientes são classificados em três categorias:

- Baixo risco: mortalidade anual < 1%;
- Risco intermédio: mortalidade anual entre 1 e 3%;
- Elevado risco: mortalidade anual > 3%.

Os pacientes com risco baixo a intermédio beneficiam de uma modificação agressiva dos factores de risco, enquanto nos pacientes com risco elevado há indicação para avaliação invasiva e intervenção (Schuijf 2006).

4.2. A Sobrecarga na Avaliação Funcional da Isquémia

Na presença de estenoses limitativas do fluxo, o fluxo em repouso pode permanecer preservado, mas quando aumentam as necessidades de oxigénio altera-se o equilíbrio induzindo isquémia. Qualquer estudo em que se pretenda visualizar isquémia miocárdica recorre a manobras de provocação: sobrecarga farmacológica ou dinâmica (Cerqueira 2006).

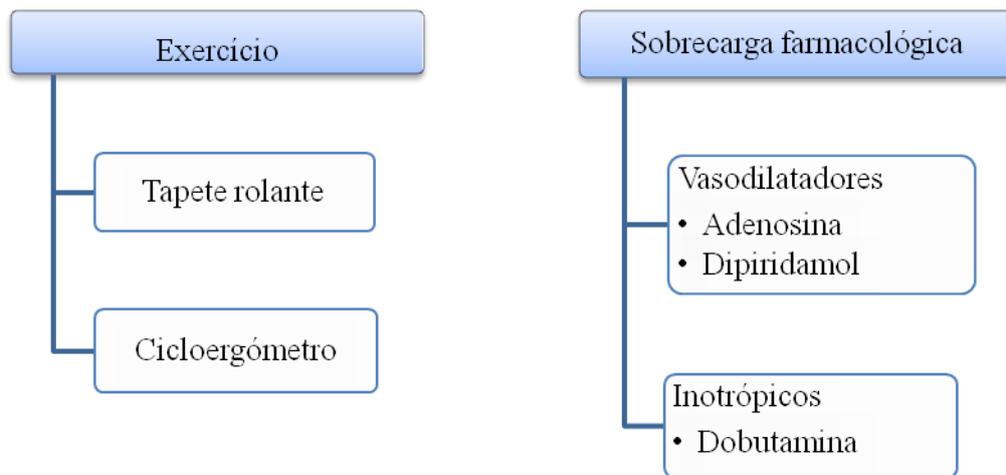


Figura 4 - Métodos de provocação da isquémia habitualmente utilizados na avaliação funcional.

O exercício é a forma mais fisiológica de provocar isquémia. Durante o exercício há um aumento do trabalho cardíaco que se traduz no aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica e do inotropismo e uma diminuição da pré-carga (Marwick 2006).

Podem utilizar-se protocolos em tapete rolante (*treadmill*) ou cicloergómetro, durante a realização de ecocardiografia de sobrecarga e cintigrafia. de perfusão. Os protocolos em tapete são os de uso mais comum na prática clínica (Senior 1997). A bicicleta em posição supina tem a vantagem de ocupar menos espaço, ser mais silenciosa e permitir a aquisição contínua

de imagens na ecocardiografia. Contudo a adaptação dos pacientes aos protocolos cocicloergómetro é limitada (Senior 1997; Becher, Chambers et al. 2004).

Os agentes farmacológicos são classificados em duas categorias: **inotrópicos e vasodilatadores**.

A dobutamina apresenta grande potencial inotrópico e cronotrópico positivo, principalmente se associada à atropina (Oliveira 2004). Provoca isquémia aumentando o consumo de oxigénio pelo miocárdio, através do aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e contractilidade, mimetizando a resposta hemodinâmica ao exercício. A acção farmacodinâmica nas artérias coronárias é vasodilatadora na presença de endotélio funcional por estimulação adrenérgica β_2 . Nas doses habitualmente empregues estimula primariamente os receptores adrenérgicos β_1 , provocando maior resposta inotrópica. Com doses mais elevadas estimula ambos os receptores com respostas inotrópica e cronotrópica equivalentes (Pinton 1997).

Pinton *et al* estudaram 735 pacientes submetidos a ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina. Efeitos colaterais não cardíacos ocorreram em 7,4%, sendo os mais frequentes: náuseas, ansiedade, cefaleias e tremor, que em 42% dos casos foram responsáveis pela interrupção do teste. Sintomas cardíacos como dor pré-cordial e arritmias foram reportados em 28%, com necessidade de interrupção em 10% dos indivíduos. Com doses superiores não houve aumento adicional da frequência cardíaca mas aumentaram as arritmias (Pinton 1997).

No estudo efectuado por Schinkel *et al.* (Schinkel 2003) a administração de dobutamina foi bem tolerada, tendo o protocolo sido cumprido em todos os pacientes. Noutro estudo (Castier 2005) a ocorrência de arritmias ou enfarte agudo do miocárdio foi inferior a 0,5%.

Excepcionalmente pode surgir espasmo coronário, relacionado com disfunção endotelial. Nestes casos ocorre estimulação alfa-adrenérgica, resultado dor torácica e supradesnivelamento do segmento ST (resultado pseudo-positivo) (Bogaz 2005).

Ainda assim trata-se então de uma substância bem tolerada (Bogaz 2005), ocorrendo em média 3 complicações sérias em cada 1000 testes apesar da utilização de doses elevadas (Marwick 2006).

A atropina, sendo um agente cronotrópico, pode ser combinada com a dobutamina quando a frequência cardíaca alvo não tiver sido alcançada. Pode administrar-se numa fase mais precoce do protocolo se pretendermos diminuir a sua duração e a dose de dobutamina. (Oliveira 2004).

Quando existe doença coronária a administração de um vasodilatador (**adenosina** ou **dipiridamol**) promove uma perfusão heterogénea. Os vasodilatadores actuam através do efeito de “roubo coronário”. Um território vascularizado por uma artéria estenosada tem os vasos pós-estenose dilatados em repouso. A administração de um vasodilatador irá promover a dilatação em territórios vascularizados por artérias normais, tendo menor acção nas artérias estenosadas. O gradiente de pressão entre territórios perfundidos por artérias estenosadas e artérias normais favorece a “fuga” de sangue para os territórios normais, precipitando a isquémia.

A Adenosina é produzida endogenamente. No espaço extracelular liga-se aos receptores A e é inactivada em menos de 10 segundos por recaptção e metabolismo activo. O Dipiridamol bloqueia a recaptção da Adenosina aumentando a concentração extracelular. Ambos actuam por uma via comum: a estimulação dos receptores A_{2A} nas células musculares lisas arteriolares e endoteliais e consequente dilatação do lumen vascular e aumento do fluxo coronário.

A cafeína e as metilxantinas ligam-se aos receptores A bloqueando a ligação da Adenosina. Ingeridos antes da administração da Adenosina impedem a sua acção e aumentam o tonus vasomotor por bloqueio dos receptores e aumento da libertação de catecolaminas. Estas substâncias estão relacionadas com falsos negativos e menor sensibilidade na detecção da doença cardíaca isquémia durante a sobrecarga farmacológica com vasodilatadores (Bottcher

1995). É recomendada, assim, a abstenção de cafeína, alimentos, bebidas ou fármacos com teofilina nas 24h anteriores ao teste (Pitman 2006). No entanto, esta acção é útil quando surgem efeitos adversos, recorrendo-se à Aminofilina para na reversão dos efeitos da adenosina ou do dipiridamol (Cerqueira 2006).

A adenosina estimula também os receptores *A1*, *A2B* e *A3* originando efeitos adversos como dor torácica e dispneia. Menos frequentemente surgem broncospasmo e bloqueios aurículo-ventriculares (reversíveis). Causa também vasodilatação periférica, hipotensão (Buhr 2008) e alterações electrocardiográficas (Cerqueira 2006). Ambos provocam aumentos no fluxo coronário cerca de 4 a 4,5 vezes o basal (Cerqueira 2006).

O fármaco ideal deveria ser selectivo para os receptores *A2A*, proporcionar vasodilatação coronária selectiva sem acção periférica, ter uma acção rápida e de duração mínima, aumentar o fluxo sanguíneo 2 a 3 vezes acima da linha basal e ser administrado em bolus. Deveria reduzir a ocorrência total de efeitos adversos, especialmente bloqueios AV e broncospasmo (Cerqueira 2006; Buhr 2008). Dada a grande expressão dos receptores nas artérias coronárias, a afinidade deveria ser baixa.

Desde a descoberta do protótipo do agonista *A2A* em 1989, vários agonistas têm sido sintetizados, como a Regadenosona, Binodenosona e Apadenosona.

Utilizadas na realização de SPECT cardíaco mostraram-se concordantes com a Adenosina na detecção e quantificação da isquémia (Cerqueira 2006). Nos ensaios comparativos de fase III, da Regadenosona e Adenosina, concluiu-se que a informação diagnóstica era idêntica, não se registando efeitos adversos graves e sendo melhor tolerada (Iskandrian 2007). A Regadenosona obteve em 2008 aprovação do FDA para utilização nos EUA.

Estes agentes são também utilizados na Ecocardiografia de sobrecarga, PET e Ressonância Magnética de Perfusão.

De uma forma genérica, a primeira escolha em pacientes aptos deverá ser o exercício físico. Em alternativa ao exercício, quer por incapacidade física, quer pela existência de condições que contra-indiquem o exercício poder-se-á recorrer aos agentes farmacológicos. Em pacientes com Asma, DPOC e distúrbios graves da condução opta-se pela dobutamina. Nos casos de glaucoma ou hipertrofia prostática benigna não deve co-administrar-se atropina (Oliveira 2004).

5. CARDIOLOGIA NUCLEAR

5.1. Princípios Gerais

Nos estudos nucleares de perfusão utilizam-se marcadores radioactivos em muito pequenas quantidades, que são administrados e retidos no miocárdio, não alterando os processos fisiológicos, permitindo o estudo funcional (Pitman 2006). A distribuição do marcador baseia-se nas propriedades químicas, que conferem afinidade para estruturas específicas. A localização e quantificação dos fotões emitidos fornecem informações diagnósticas acerca das estruturas-alvo, obtendo-se imagens funcionais ou morfo-funcionais que desempenham um papel importante na detecção precoce da doença cardíaca isquémia (Pisco 2003).

Os isótopos em Medicina Nuclear podem ser divididos em duas categorias, aqueles que produzem fotões simples e os que produzem pares de fotões com direcções opostas, propriedades em que se baseiam a SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography* – Tomografia Computorizada por Emissão de Fotões) e a PET (*Positron Emission Tomography* – Tomografia por Emissão de Positrões), respectivamente.

O exame mais frequentemente realizado para pesquisa de doença cardíaca isquêmica e determinar o prognóstico é a SPECT sincronizada com o ECG (*Gated-SPECT*).

Na PET usam-se isótopos com semi-vida muito curta e elevada energia, proporcionando melhores imagens e informações adicionais (Candell-Riera 2002). A experiência clínica limitada, as exigências técnicas e o custo elevado têm limitado a sua utilização.

5.2. Cintigrafia de Perfusão Miocárdica

A Cintigrafia de Perfusão Miocárdica tem por base a utilização de marcadores que se distribuem no miocárdio proporcionalmente ao fluxo sanguíneo. A aquisição de imagens durante o esforço ou sobrecarga farmacológica e em repouso permitem a detecção de isquemia ou necrose miocárdica. Estas podem ser representadas através “mapa” (*bull's eye*) que reflecte a distribuição tridimensional do marcador no miocárdio (Pitman 2006).

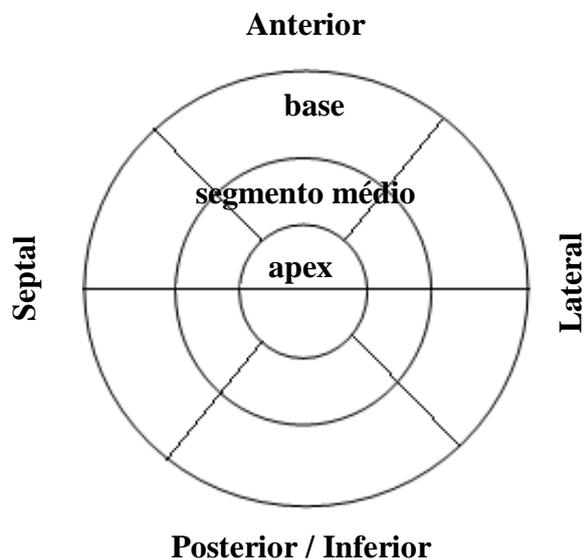


Figura 5 - Diagrama representativo da segmentação do ventrículo esquerdo (*bull's eye*).

A área de miocárdio com a captação mais intensa é considerada normal e as restantes regiões são avaliadas comparativamente. Assim, o mapa reflecte a perfusão miocárdica relativa (Pitman 2006).

Alterações na motilidade regional são mostradas num modo dinâmico e a função ventricular esquerda é determinada através do cálculo do volume diastólico final do VE, volume sistólico final, curva tempo-volume e fracção de ejeção ventricular esquerda (Pitman 2006).

Os defeitos de perfusão identificados podem ser causados pela isquémia induzida, zonas de enfarte, miocárdio em hibernação ou conjugação das três situações. Um defeito de perfusão reversível revela isquémia reversível, enquanto um defeito fixo indica enfarte ou hibernação.

5.3. Gated – SPECT

Esta técnica de aquisição, análise e quantificação permite a determinação da função ventricular global e regional durante o exame de perfusão. O início da aquisição é sincronizado com a onda R. A perfusão e contractilidade são avaliadas simultaneamente pela correspondência da motilidade cardíaca a cada ponto do ciclo cardíaco no ECG, dividindo-se o ciclo em 8 ou 16 *frames* (segmentos), o que permite distinguir defeitos devidos a artefactos (motilidade conservada) daqueles provocados pela isquémia, aumentando a especificidade (Candell-Riera 2002; Prasad 2004; Clark 2005). Zonas de enfarte têm motilidade diminuída ou ausente e espessura reduzida enquanto áreas com menor actividade devido a atenuação têm normal motilidade. Actualmente 90% dos estudos de perfusão são realizados com recurso a esta técnica utilizando sobretudo o Tc-99m (Mieres 2007).

Também no sentido de diminuir a influência da atenuação, existem sistemas informáticos capazes de reconstruir as imagens e corrigir a atenuação (Schuijf 2006).

5.4. Marcadores Radioactivos e Protocolos

O **Tálio-201** é um análogo do Potássio, transportado através das membranas celulares pelo sistema Na/K ATPase. A captação inicial é proporcional ao fluxo sanguíneo e depende da presença de miócitos viáveis. Reequilibra-se ao longo do tempo e redistribui-se segundo o gradiente de concentração (Cerqueira 2006). Na presença de isquémia, o *wash out* encontra-se diminuído (Cuocolo 2005).

O **protocolo** habitual consiste na injeção do marcador no pico do esforço ou durante a perfusão de vasodilatadores ou dobutamina. Dez a quinze minutos depois adquire-se o primeiro conjunto de imagens (imagens de esforço) e após 3h procede-se à aquisição de imagens que espelham a redistribuição dos marcadores (imagens de repouso).

A aquisição tardia de imagens (12h depois da injeção) ou a re-injeção do radioisótopo antes da aquisição das imagens em repouso permitem a avaliação de miocárdio viável (hibernante).

Não é o marcador ideal para o estudo da perfusão dada a baixa energia dos fotões (maior incidência de artefactos de atenuação) e a longa semi-vida proporciona uma elevada exposição à radiação o que limita a dose a administrar (Cuocolo 2005).

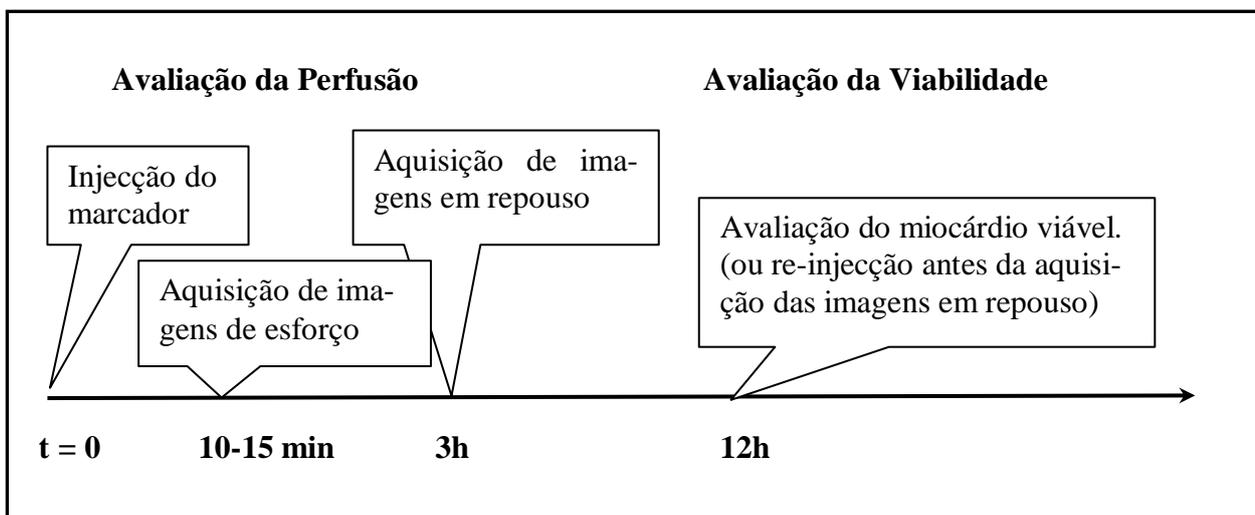


Figura 6 - Protocolo utilizado para avaliação da perfusão e viabilidade com Tl-201.

O **Tc-99m Sestamibi** e o **Tc-99m Tetrafosmina** distribuem-se também de forma dependente do fluxo coronário. A captação ocorre primariamente por difusão devido a gradientes electroquímicos (Skoufis 1998). Permanecem retidos nos miócitos, com máxima concentração nas mitocôndrias. A retenção depende da integridade de membrana, pH celular e vias energéticas intactas (Cerqueira 2006).

Marcador Radioactivo	Tálio-201	Técncio 99-m	
		Sestamibi	Tetrafosmina
Dose (mCi)	3,0 - 4,0	10-30	10-30
T ½ (h)	73	6	6
Extracção com fluxo normal (%)	85	65	60
Depuração miocárdica	Rápida, variável	Muito lenta	Muito lenta
Excreção hepato-biliar	Não	Sim	Sim
Estudos de perfusão	Sim	Sim	Sim
Sincronização	Sim	Sim	Sim
Dose única na obtenção do estudo	Sim	Não	Não
Duas doses (esforço e repouso)	Não	Sim	Sim
Tempo para aquisição das imagens (min)	<10	15-60	15-60
Exequibilidade com sobrecarga farmacológica	Sim	Sim	Sim
Avaliação da viabilidade	Sim	Sim	Sim
Protocolos (dias)	1	1 ou 2	1 ou 2

Tabela III - Comparação do Tl-201, Sestamibi e Tetrafosmina para realização de SPECT.

Adaptado de: Cerqueira, M., *Imaging Techniques in Nuclear Cardiology*, in *Textbook of Cardiovascular Medicine*, E.J. Topol, Editor. 2006, Lippincott Williams & Wilkins. p. 884-896.

A energia dos fótons emitidos é maior, proporcionando imagens com melhor resolução e menos artefactos, o que é vantajoso em determinadas populações como as mulheres e os pacientes obesos reduzindo a atenuação por interposição de tecidos moles. Têm uma semi-vida de 6h, o que permite a administração de doses maiores.

A grande captação hepática inicial do marcador limita a visualização da parede inferior do coração, sendo necessário esperar 20 a 40 minutos após a injeção para a aquisição das imagens.

A inexistência de redistribuição permite a sincronização com ECG e proporciona maior flexibilidade no tempo de aquisição das imagens podendo-se, em situação de emergência, injectar o marcador e realizar o exame após estabilização do doente.

As características destes compostos permitem a utilização de vários **protocolos**.

Os protocolos de **2 dias** permitem a administração da máxima dose de Tc-99m, resultando melhor qualidade das imagens. A vantagem de fazer o estudo de esforço ou sobrecarga farmacológica no primeiro dia é que se for normal não é necessário fazer o estudo em repouso. Embora seja em termos qualitativos o protocolo mais eficaz, as duas eventuais deslocções são inconvenientes e há um atraso na obtenção da informação (Cerqueira 2006).

Habitualmente realizam-se protocolos de **um dia**. Nestes utiliza-se uma dose mais baixa no primeiro estudo (1/3 da dose total) e a restante no segundo, esperando 1h 30min a 2h 30min entre os dois para permitir o decaimento radioactivo do Tc-99m. Deste modo, quando o segundo conjunto de imagens é obtido a contaminação da primeira injeção é mínima. Pode utilizar-se uma sequência “stress-repouso” ou vice-versa. No primeiro caso, se a prova em sobrecarga for normal, a prova em repouso é desnecessária. Na sequência “repouso-stress” a desvantagem é que a menor dose de Tc-99m é dada durante o repouso, quando o fluxo sanguíneo é mais baixo e é menor a extracção miocárdica (Cerqueira 2006).

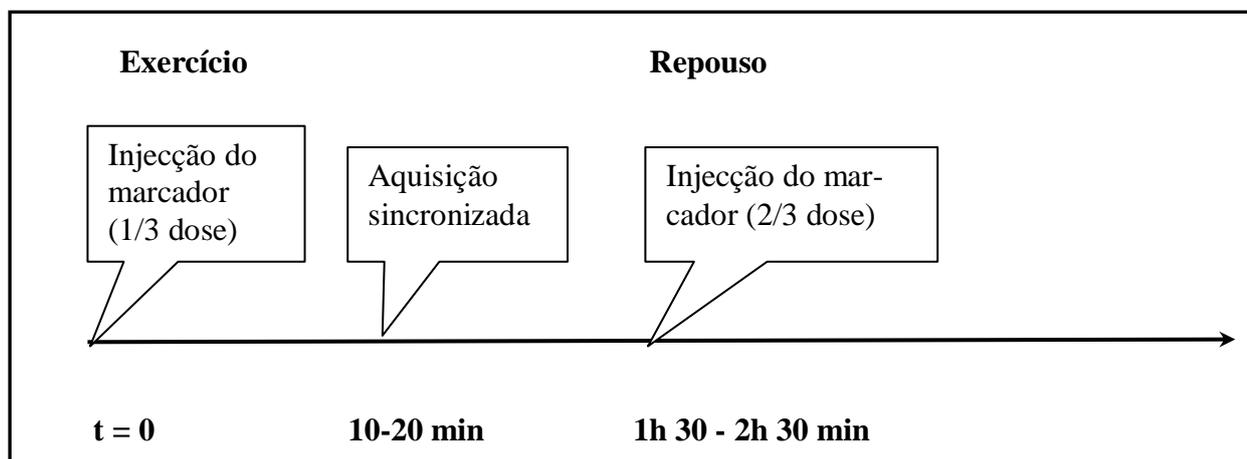


Figura 7 - Protocolo “esforço/repouso” de um dia com Tc-99m.

Um outro protocolo utiliza a aquisição de imagens com Tl-201 e Tc-99m. Inicialmente é injectado Tl-201 para o estudo em repouso, adquirindo-se imagens 10 a 15 minutos depois. Seguidamente o doente é submetido a esforço ou sobrecarga farmacológica e é injectado o Tc-99m. Em situações em que seja necessário determinar a viabilidade procede-se ao estudo da redistribuição do Tl-201 antes do estudo sob stress.

5.5. Indicações Clínicas

As actuais recomendações para a utilização da cintigrafia de perfusão miocárdica referem que a sua utilização deve ser precedida pela determinação da probabilidade pré-teste de cardiopatia isquémica, havendo maior benefício nos pacientes com probabilidade intermédia (Klocke 2003; Loong 2004; Brindis and Douglas 2005; Cuocolo 2005; Berman 2006).

Os doentes com elevada probabilidade não necessitam de ser examinados para efeitos diagnósticos, contudo realização de SPECT pode ser útil para a estratificação do risco (Cuocolo 2005). Se o teste for negativo a probabilidade de ocorrência de eventos cardíacos graves (morte de causa cardíaca, enfarte ou revascularização) é inferior a 1% ($\approx 0,6\%$) por ano e não são necessários procedimentos adicionais (Fleischmann and Hunink 1998; Clark 2005; Pitman

2006), ainda que existam estenoses angiograficamente significativas (Clark 2005). Quanto maior o déficit de perfusão, maior a probabilidade de o doente beneficiar da revascularização (Clark 2005).

A técnica permite a determinação da fracção de ejeção ventricular esquerda, que sendo superior a 45% se associa a taxa de mortalidade inferior a 1% independentemente das anomalias de perfusão (Pitman 2006).

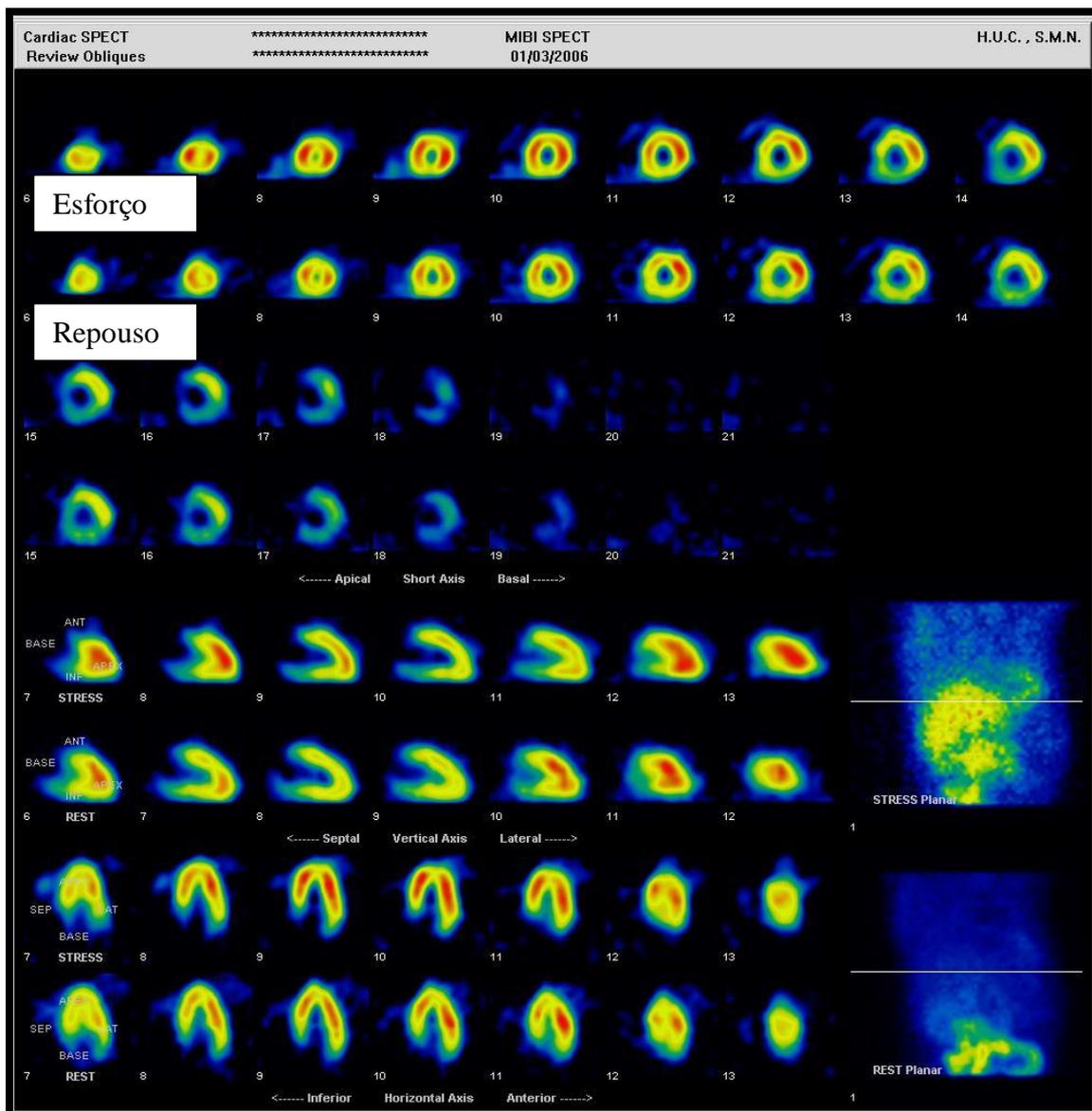


Figura 8 - Exame de perfusão miocárdica normal com Tc-99m Sestamibi.

Imagem gentilmente cedida pela Professora Doutora Maria João Ferreira.

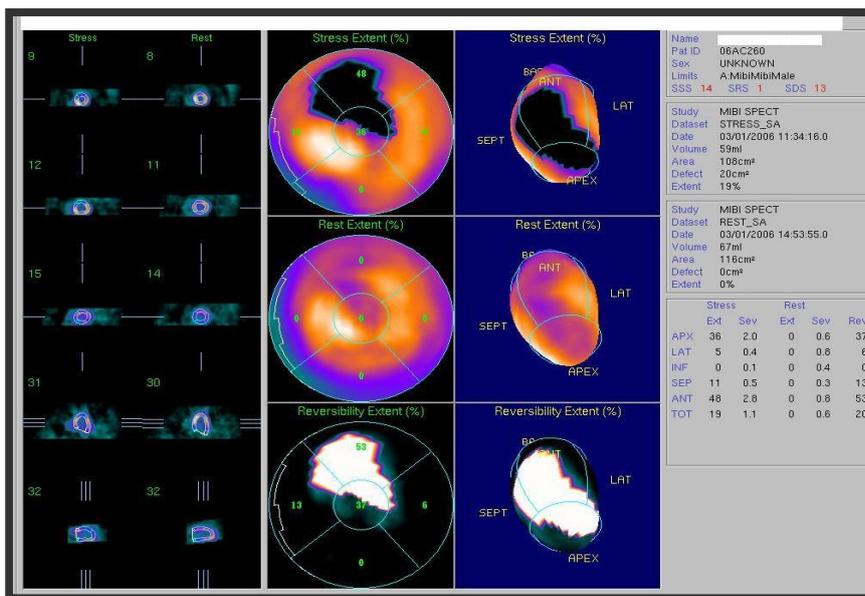
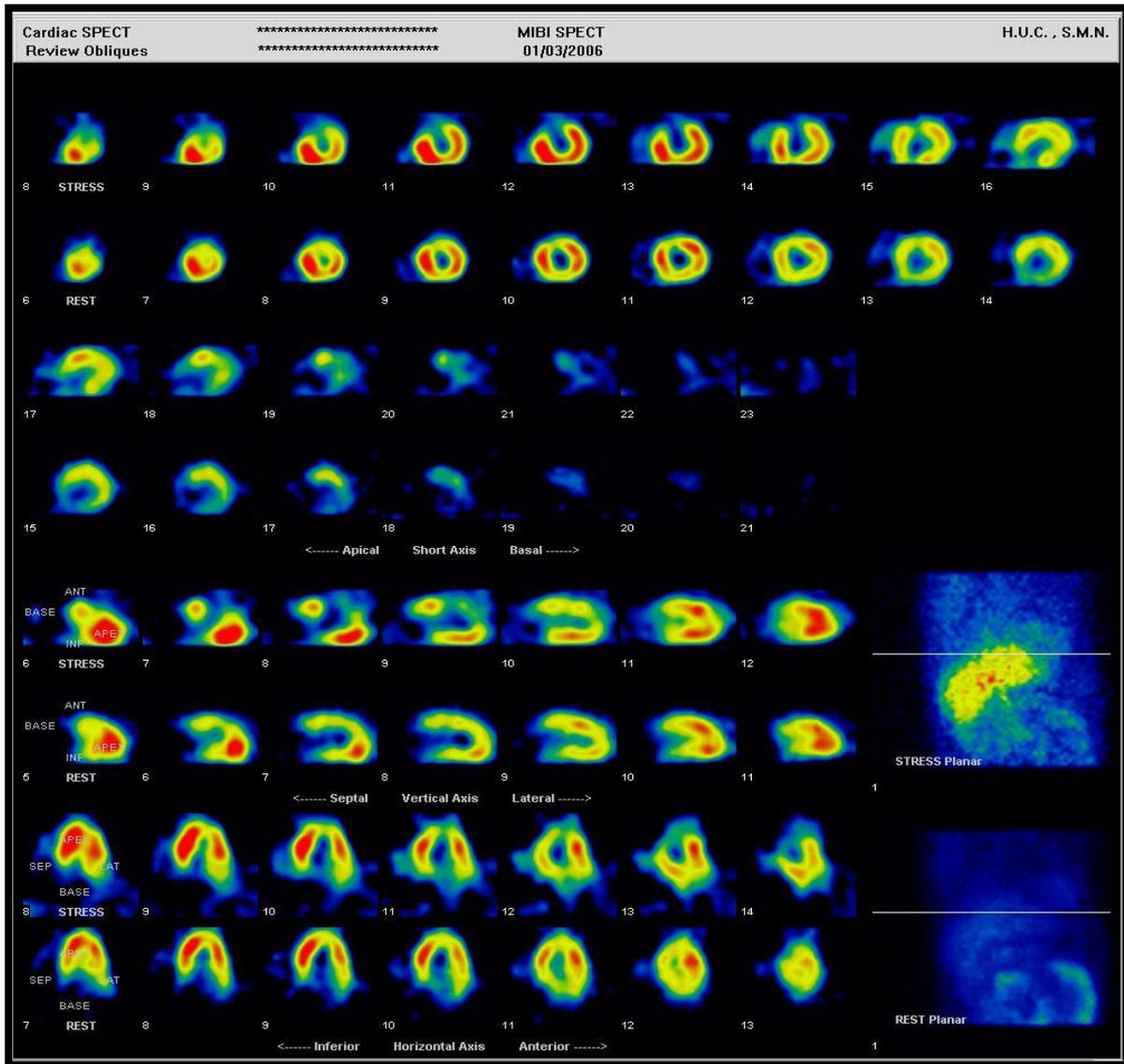


Figura 9 -
Em cima: Defeito de perfusão anterior em esforço que não surge em repouso (isquemia).

À esquerda: Quantificação da isquemia.

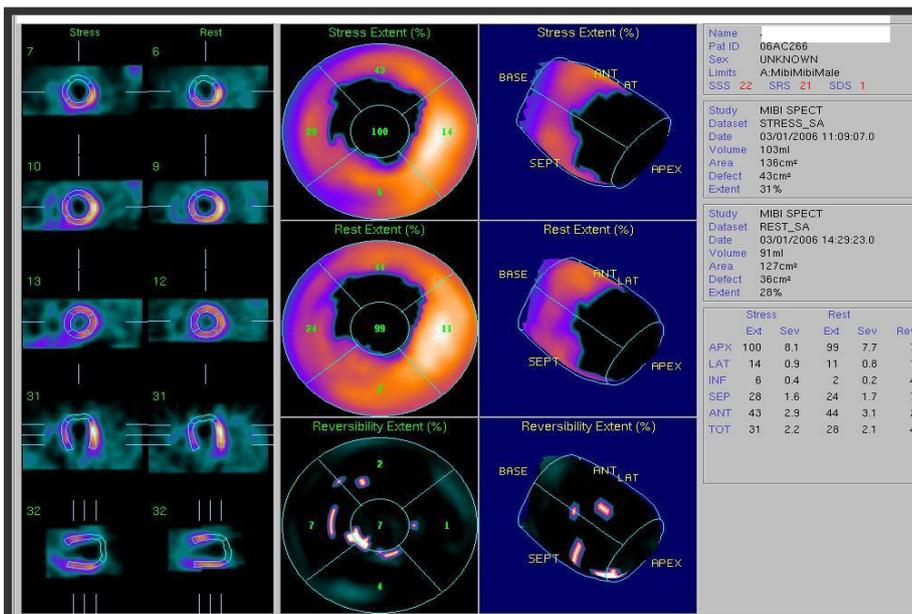
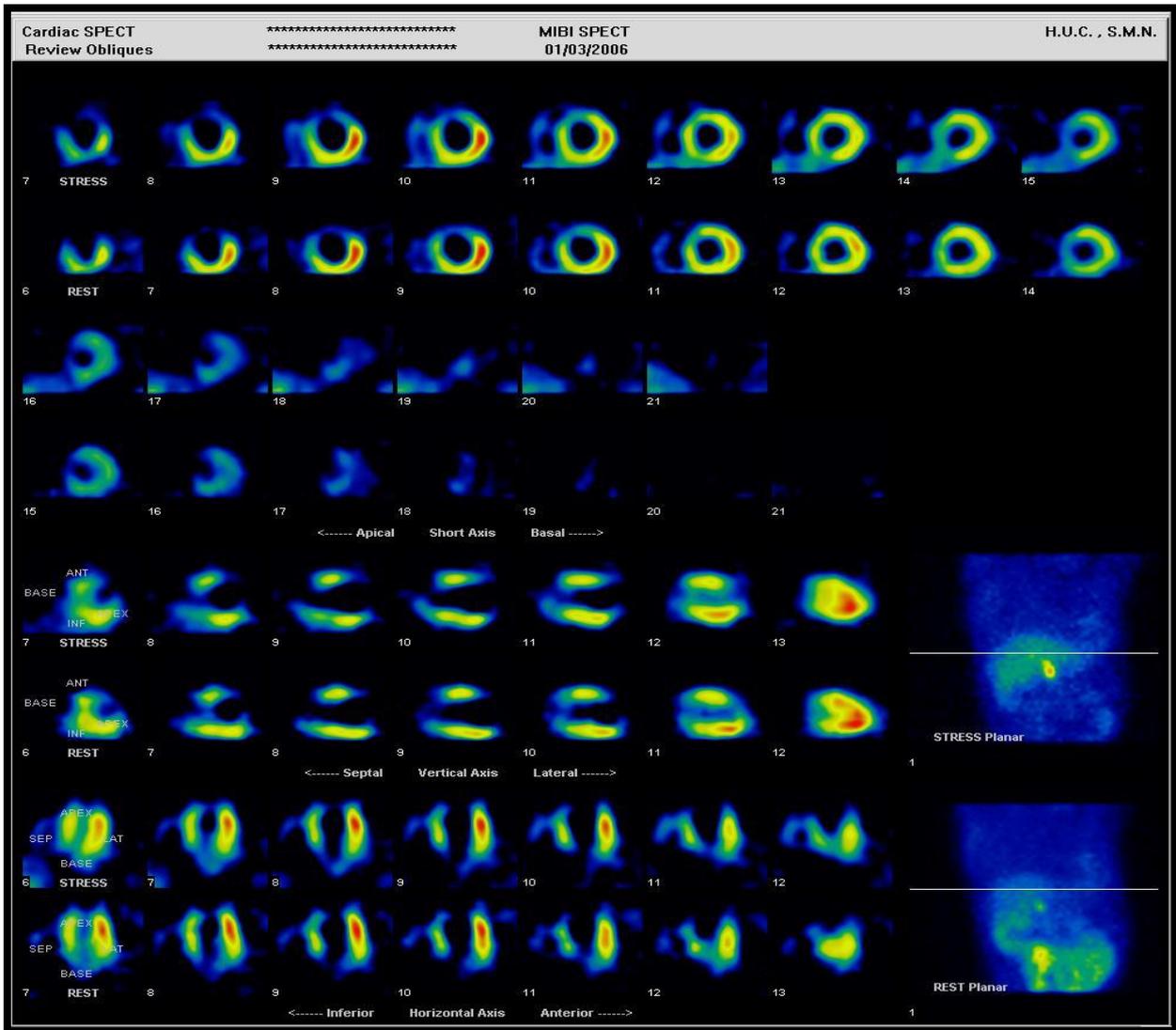


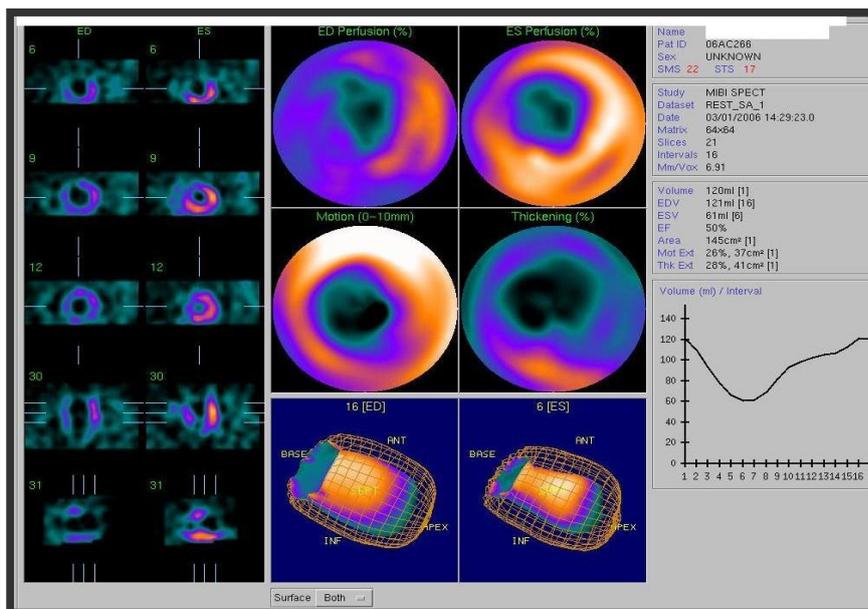
Figura 10 -

Em cima: Defeito fixo (área de enfarte):

Necrose anterior e apical.

À esquerda: Quantificação da necrose.

Na página seguinte: Quantificação das alterações da motilidade.



Imagens gentilmente cedidas pela Professora Doutora Maria João Ferreira.

A dilatação isquémica transitória da cavidade ventricular esquerda é um marcador de gravidade e pior prognóstico. Dado que o volume ventricular é menor com o aumento da frequência cardíaca, a medição deste parâmetro é afectada quando se utiliza sobrecarga e também em indivíduos com arritmias transitórias (Leslie 2007).

A utilização de SPECT no **Serviço de Urgência**, na triagem dos pacientes com dor retro-esternal mostra-se importante quando as enzimas iniciais são negativas e ECG não é diagnóstico. O estudo de perfusão em repouso permite identificar pacientes de alto risco, podendo os restantes ter alta com diminuta probabilidade de sofrer eventos graves (Klocke 2003; Pitman 2006; H. Bulow 2005). Nos pacientes com estudos anormais a probabilidade de desenvolver um evento cardíaco grave é 12 vezes maior (7,4%) (Prasad 2004).

Estudos clínicos randomizados sugerem o elevado valor preditivo negativo da SPECT para a ocorrência de Síndromes Coronárias Agudas, a sua importância no evitar internamentos desnecessários e a assumpção de que resultados de perfusão normais ou próximos do normal obviam a necessidade da angiografia coronária (Klocke 2003). Num estudo prospectivo

randomizado que comparava os procedimentos “tradicionais” na urgência com o SPECT, este diminuía as hospitalizações entre 52 a 42% (Prasad 2004). Mais importante do que diminuir o número de cateterizações cardíacas, diminuem as cateterizações normais e aumenta a proporção de doentes tratáveis sujeitos à angiografia.

Devido à baixa redistribuição do Tc-99m, a obtenção das imagens pode ser adiada algumas horas após a injeção e fornecer informação precisa da perfusão no momento da injeção (H. Bulow 2005). Quanto menor for o tempo entre o início da dor e a injeção, maior a sensibilidade (Cerqueira 2006).

A sensibilidade para detecção de enfarte agudo do miocárdio aproxima-se dos 90% (H. Bulow 2005), mas a especificidade não é muito elevada, não sendo possível determinar se os defeitos de perfusão correspondem a isquémia ou enfarte prévio.

A logística e tempo necessários para realizar um estudo com radionuclídeos no serviço de urgência têm limitado o uso desta técnica.

Em caso de Angina instável, os pacientes com teste normal têm prognóstico significativamente melhor do que aqueles com alterações, enquanto os que têm anomalias de perfusão reversíveis têm o pior prognóstico (Pitman 2006).

No **diagnóstico da doença cardíaca isquémica** com Tl-201 Fleischmann *et al.* (Fleischmann and Hunink 1998) relatam sensibilidade de 87% e especificidade de 64%. Mais recentemente, em estudos com Tc-99m e sincronização com ECG a sensibilidade foi de 87% e a especificidade de 73% (Klocke 2003). A sensibilidade e especificidade médias numa meta-análise envolvendo 8964 pacientes foram 86 e 74%, respectivamente (Underwood, Anagnostopoulos *et al.* 2004).

A menor especificidade pode dever-se ao viés de referência, dado que é determinada em função dos resultados obtidos pela angiografia e os pacientes só são referidos para realizá-la

quando a suspeição de doença cardíaca isquémica é muito elevada (Schuijf 2006; Ellemdin 2007).

É importante referir que podem ocorrer falsos negativos na presença de doença de três vasos equilibrada, onde a perfusão para todos os territórios miocárdicos está igualmente comprometida e portanto, não existe miocárdio normalmente perfundido para comparação (Pitman 2006).

Num estudo prospectivo com 4.728 pacientes determinou-se que quando o exame era negativo a taxa de eventos cardíacos por ano era de 0,6% tanto quando se tinha utilizado ^{99m}Tc -tetrafosmina, ^{99m}Tc -sestamibi e ^{201}Tl , evidenciando que o valor preditivo negativo da SPECT normal é independente do isótopo utilizado (Shaw 2003).

Após enfarte agudo do miocárdio a cintigrafia de perfusão prevê a ocorrência de eventos cardíacos subsequentes, mostrando a área de miocárdio em risco (Pitman 2006). A utilização para este fim tem diminuído porque muitos doentes são sujeitos angiografia. O exame é útil em pacientes de alto risco para angiografia, com lesões equívocas ou nos quais haja necessidade de detectar isquémia indutível, medir a fracção de ejeção ventricular e determinar a adequação da terapêutica médica (Cerqueira 2006).

A cintigrafia com Tl-201 ou Tc-99m possui ainda a capacidade de identificar **viabilidade** miocárdica (Clark 2005). Não há consenso quanto à quantidade de miocárdio viável clinicamente significativa, podendo adoptar-se a identificação de quatro segmentos viáveis em dezasseis (Schinkel 2002).

Os testes podem ser repetidos se surgirem novos sinais ou sintomas sugestivos de agravamento do estado clínico, principalmente após revascularização, o que é ainda controverso (Clark 2005). Embora as evidências disponíveis sugiram que a eficácia da terapêutica pode

ser determinada com procedimentos repetidos de SPECT, a informação é ainda limitada (Klocke 2003; Clark 2005).

Não deve ser esquecida a exposição à radiação, utilizando como exemplo representativo o facto de a cintigrafia com Sestamibi e com Tálío fornecerem respectivamente doses equivalentes a 500 e 1500-1600 radiografias torácicas por exame (Picano 2007; Sicari 2007).

A pesquisa de doença coronária antes da cirurgia *major* é outra das aplicações da cintigrafia de perfusão.

O SPECT também pode utilizar-se em indivíduos assintomáticos com profissões de “risco” (pilotos de avião, motoristas) e em diabéticos, dada a elevada prevalência de isquémia silenciosa. Neste último grupo, com a mesma quantidade de hipoperfusão no teste em esforço do que em não-diabéticos, o prognóstico é pior (Clark 2005).

Na prática clínica, os resultados são diferentes de acordo com os grupos populacionais. A maioria dos estudos envolve caucasóides, do sexo masculino, capazes de realizar exercício físico. Quando os testes são feitos noutros grupos a acuidade e valor prognóstico são geralmente inferiores. Por exemplo, enquanto a probabilidade de morte e enfarte agudo do miocárdio em caucasóides é inferior a 1% com SPECT normal, dois estudos mostram ser 2% por ano em afro-americanos (Cerqueira 2006).

6. ECOCARDIOGRAFIA DE SOBRECARGA

6.1. Princípios Gerais

Na ecocardiografia de sobrecarga utiliza-se ultra-sons para visualizar o miocárdio em repouso e em reposta a sobrecarga farmacológica ou dinâmica.

A ecocardiografia bi-dimensional evidencia alterações na motilidade e espessamento em cada segmento do ventrículo esquerdo antes, durante e após estimulação. A associação ao *doppler* possibilita a avaliação de alterações do fluxo sanguíneo (Becher, Chambers et al. 2004; Thomas 2006).

A resposta normal à sobrecarga consiste num aumento sistólico da espessura e contratilidade e redução no volume ventricular (Senior 1997). Na presença de isquémia detecta-se redução ou ausência do espessamento miocárdico, regiões de hipocinésia, discinésia ou acinésia (respectivamente regiões com contractilidade anómala, reduzida e ausente) e aumento do volume (Marwick 2006). As anomalias da cinética da parede podem dever-se a enfarte ou tecido viável.

Caracterização do tecido	Função em repouso	Baixa-dose	Pico/ função após sobrecarga
Normal	Normal	Normal	Hipercinético
Isquémico	Normal	Normal (isquémico se doença coronária severa)	Redução em relação ao repouso; Redução em relação a segmentos adjacentes; Contração tardia
Viável, não isquémico (Atordado)	Anomalias da motilidade da parede em repouso	Melhoria	Melhoria sustentada
Viável, isquémico (Hibernação)		Melhoria	Redução (em relação à baixa dose)
Enfarte		Sem alterações	Sem alterações

Tabela IV: Interpretação qualitativa da Ecocardiografia de Sobrecarga.

Adaptado de Marwick, T., *Stress Echocardiography*, in *Textbook of Cardiovascular Medicine*, E.J. Topol, Editor. 2006, Lippincott Williams & Wilkins

São marcadores de doença de múltiplos vasos: aumento do VE (Marwick 2006), áreas extensas de isquemia e disfunção ventricular global. Embora o valor preditivo positivo seja elevado, o valor preditivo negativo da sua ausência depende da função do VE em repouso, que pode também ser determinada com ecocardiografia (Mieres 2007).

Quando existe miocárdio viável a reserva contráctil é activada com dobutamina em baixa dose. Com doses elevadas surge taquicardia, aumento do consumo de oxigénio e isquémia (Becher, Chambers et al. 2004; Marwick 2006). O miocárdio atordoado demonstra uma melhoria sustentada, enquanto o miocárdio hibernante melhora inicialmente, seguindo-se deterioração da função regional no pico da dose (resposta bifásica) (Marwick 2006). Esta resposta considera-se o maior indicador da recuperação miocárdica após revascularização (Oliveira 2004).

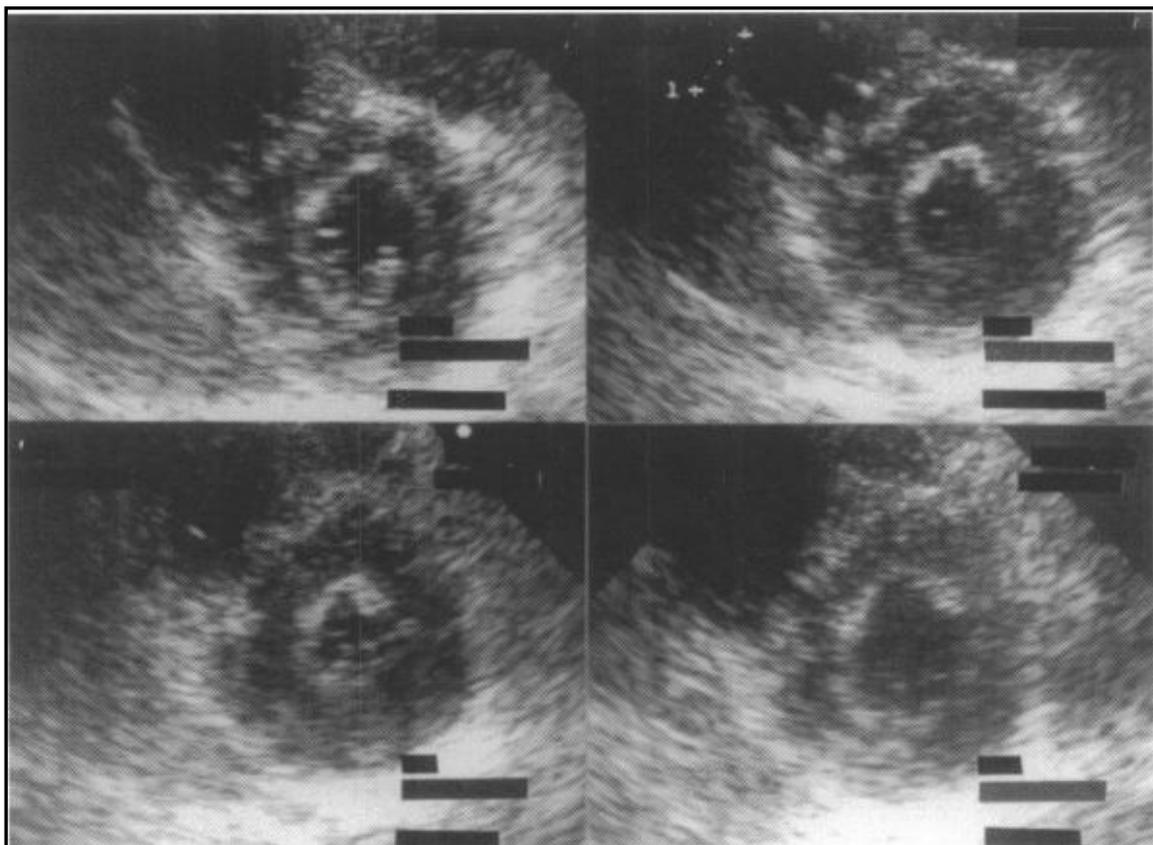


Figura 12 - Ecocardiografia de Sobrecarga com Dobutamina normal.

Imagem superior esquerda em repouso, superior direita durante infusão de baixa dose de dobutamina, inferior esquerda durante dose elevada, inferior direita em recuperação.

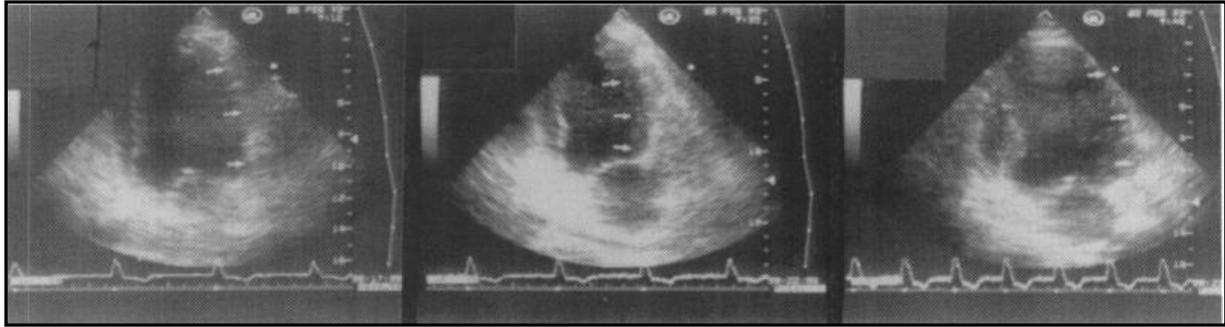


Figura 13 - Ecocardiografia de sobrecarga com Dobutamina: Resposta Bifásica.

Na imagem da esquerda observa-se grave hipocinésia nas paredes inferior e anterior antes da infusão de dobutamina. Há um aumento no espessamento da parede anterior durante a administração de baixa dose de dobutamina (imagem central) e no pico da dose a parede anterior torna-se gravemente hipocinética (imagem da direita).

(Esta imagem e a anterior foram retiradas de: Senior, R., *Stress echocardiography for assessing myocardial ischaemia and viable myocardium*. Heart (Supplement 1), 1997. **78**: p. 12-18.)

Num estudo efectuado por Schinkel *et al* (Schinkel 2003) a presença ou ausência de reserva contráctil foi relacionada com anomalias da parede em repouso: ocorreu com maior frequência nos segmentos hipocinéticos do que nos acinéticos e nunca se registou nos discinéticos.

O número de segmentos com anomalias na motilidade induzidas pela sobrecarga tem uma forte correlação com eventos cardíacos, enfarte agudo do miocárdio e morte (Mieres 2007).

6.2. Interpretação das imagens

A avaliação **qualitativa** é muito subjectiva, o que traz dois problemas principais: a necessidade de treino do operador e a baixa reprodutibilidade. Para além disso, o aumento da

espessura miocárdica não é específico da doença cardíaca isquémica podendo ocorrer nas cardiomiopatias, doença cardíaca hipertensiva e terapêutica com β -bloqueadores. Podem surgir também artefactos respiratórios, especialmente durante o exercício dinâmico e os movimentos de translação do coração em taquicardia (Senior 1997).

Abordagens **quantitativas**, apoiadas num *software* adequado podem ser usadas para a determinação da função, embora com algumas limitações como a falta de qualidade nalgumas imagens que não permite efectuar medições e a necessidade de compensação dos movimentos cardíacos, o que consome tempo e se torna impraticável em muitos centros (Marwick 2006).

6.3. Protocolos e Resultados

Com a ecocardiografia de sobrecarga, a isquémia é induzida pelo exercício ou sobrecarga farmacológica, comparando-se as imagens em esforço com aquelas obtidas em repouso.

Num estudo com 1162 pacientes (Oliveira 2004) com suspeita de doença cardíaca isquémica submetidos a ecocardiografia com **exercício**, obtiveram-se testes positivos em 35,7%. Destes, 84,3% realizaram angiografia, registando resultados concordantes. Os autores concluíram que o teste fornecia informações adicionais em relação aos dados clínicos, mostrando-se válido e sem complicações importantes mesmo nos pacientes idosos.

Estudos comparativos entre dobutamina e exercício obtiveram resultados semelhantes (Oliveira 2004). Mas, sendo diferentes os efeitos hemodinâmicos das duas modalidades, os marcadores da isquémia severa (dilatação do VE, depressão marcada do segmento ST) ocorrem mais frequentemente com exercício (Marwick 2006). Schuijf *et al.* (Schuijf 2006) referem que com exercício a sensibilidade e especificidade são respectivamente 84 e 82% e com dobutamina 80 e 84%.

Limitações à sensibilidade na utilização do exercício são a necessidade de treino especial na aquisição após exercício, dado que a janela temporal é inferior a **um minuto e meio**.

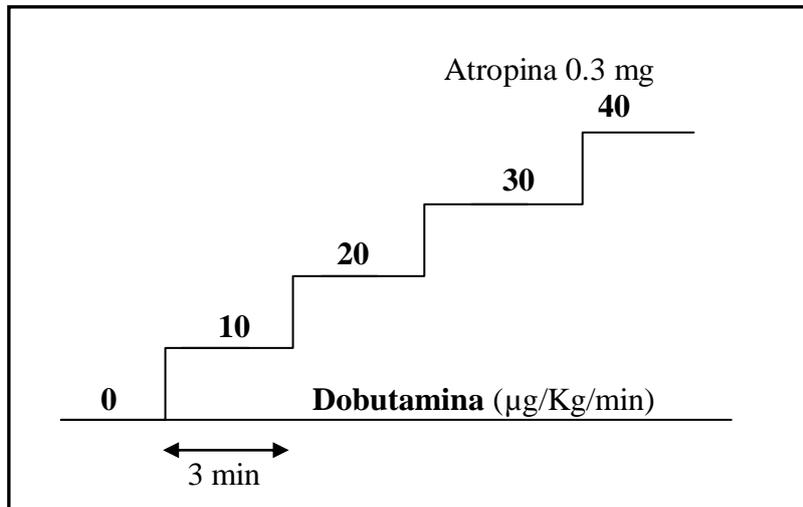


Figura 14 - Protocolo para avaliação de isquemia miocárdica com dobutamina.

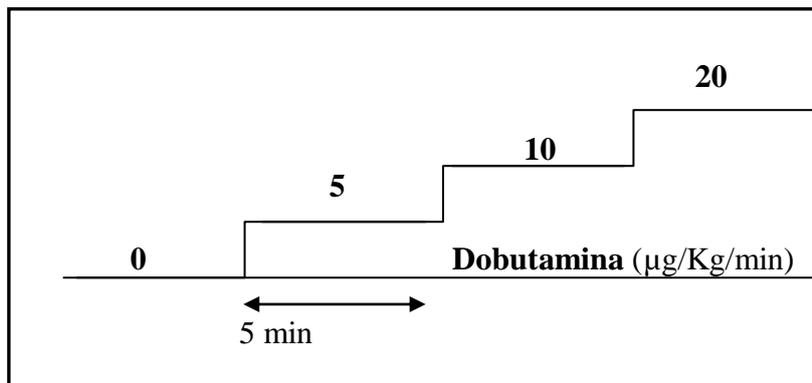


Figura 15 - Protocolo para avaliação da viabilidade.

A Sociedade Europeia de Cardiologia refere que os testes com dobutamina e dipiridamol têm aplicações similares (Picano 2008). A *American Heart Association* refere que a dobutamina tem maior sensibilidade (Picano 2008). Nas recomendações da Sociedade Americana de Ecografia é reportado que embora os vasodilatadores possam ter vantagens no estudo

da perfusão, a dobutamina é preferível quando o teste se baseia na determinação da motilidade das paredes (Picano 2008).

Segundo Picano *et al*, a aplicação de diferentes protocolos (para imagens de perfusão, detecção da isquémia e sua indução) é uma fonte de ambiguidade (Picano 2008). Refere que quando se utilizam as doses habituais se obtém a mesma sensibilidade com os dois agentes (Picano 2008).

Estudos recentes mostram maior sensibilidade da ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina, atribuída aos pacientes com doença de um vaso. Em meios onde a maioria dos estudos seja feita para diagnóstico, a dobutamina mostra-se mais atractiva, dada a maior probabilidade de encontrar doença de um só vaso.

Uma meta-análise citada por Marwick *et al* (Marwick 2006) atribui sensibilidade de 80% e especificidade de 85% nos estudos com dobutamina, sendo maior quando se lhe associa atropina ou ecocardiografia transesofágica. Correlacionando as informações obtidas com a angiografia coronária concluíram que a ecocardiografia de sobrecarga é um marcador mais sensível da isquémia para lesões envolvendo vasos de diâmetro superior a 2,6 mm.

Os vasodilatadores têm menor acção hemodinâmica e a possibilidade de efeitos adversos graves é ligeiramente menor (Marwick 2006). A capacidade de induzir anomalias do espessamento miocárdico é também menos potente e a sensibilidade diagnóstica é menor (Senior 1997).

Com adenosina e dipiridamol a sensibilidade é em média de 68 e 71% e a especificidade 81 e 92%, respectivamente. Nos doentes com enfarte prévio a sensibilidade da adenosina é maior, sendo de 60% naqueles sem enfarte anterior. Em populações com elevada prevalência de cardiopatia isquémica extensa a sensibilidade é elevada, sendo a doença de vaso único mais difícil de detectar.

6.4. Indicações Clínicas:

A ecocardiografia de sobrecarga tem um papel muito importante no diagnóstico de doença cardíaca isquémica, identificação de viabilidade miocárdica, estratificação do risco e determinação do prognóstico (Oliveira 2004).

Tem sido o teste de sobrecarga que mais frequentemente se realiza na avaliação inicial de doentes com suspeita de doença cardíaca isquémica, podendo seguir-se à prova de esforço ou ser o teste inicial (Becher, Chambers et al. 2004).

A sensibilidade varia entre 85 e 96% e a especificidade entre 78 e 95% (Senior 1997). Mostra-se efectiva na detecção de estenoses coronárias significativas porque mais frequentemente se associam a anomalias extensas na contractilidade da parede. A sensibilidade para doença de um só vaso é mais limitada, reflectindo a necessidade de envolvimento isquémico extenso, o que pode não acontecer se o vaso acometido for pequeno, distal ou se a estenose limitar ligeiramente o fluxo (Marwick 2006). Do mesmo modo, a detecção de todas as lesões num indivíduo com doença de múltiplos vasos é baixa (Senior 1997).

Em pacientes com enfarte agudo do miocárdio prévio a sensibilidade no diagnóstico de doença de múltiplos vasos situa-se entre 80 e 85%. Contrariamente, em pacientes que não tenham sofrido enfarte a sensibilidade aproxima-se dos 50%, o que contrasta com a sensibilidade superior a 70% do SPECT.

O teste é útil também na determinação da probabilidade de eventos coronários futuros.

Num estudo (Markman-Filho 2006) em que se avaliaram 95 pacientes com Angina Instável, a ecocardiografia com dobutamina mostrou um excelente valor preditivo negativo, permitindo alta hospitalar precoce sem necessidade de exames complementares adicionais, revelando-se como factor independente na previsão de eventos cardíacos adversos.

Mathias Jr. *et al.* (Mathias-Jr 1997) seguiram 598 pacientes com elevada suspeita de doença cardíaca isquêmica, submetidos a ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina e atropina no início do estudo. Durante o seguimento 30,8% foram submetidos a revascularização ou angioplastia, 78% dos quais tinham tido testes positivos e 22% testes negativos. Os óbitos ao fim de 46 meses foram de 0,7% no grupo com teste negativo e 25,6% no grupo com teste positivo. Não registaram mortes em indivíduos com ausência de isquemia e função ventricular preservada, houve 6% de óbitos naqueles com isquemia e função ventricular preservada e 30% naqueles com os dois parâmetros positivos.

Num estudo que envolveu 925 pacientes testados com ecocardiografia com dipiridamol após enfarte registaram-se mortes em 2% de pacientes com teste negativo, em 4% com teste positivo e altas doses de dipiridamol e em 7% com teste positivo e baixas doses (Mathias-Jr 1997).

O prognóstico a um ou dois anos utilizando sobrecarga farmacológica ou dinâmica é idêntico ao observado com o SPECT com Tl-201, registrando-se taxas de eventos cardíacos graves entre 0,85 a 1,5% por paciente por ano quando o teste é negativo (Senior 1997).

Os principais determinantes do prognóstico após enfarte relacionam-se com a severidade da disfunção ventricular, extensão do processo e presença de isquemia residual (Oliveira 2004). Em casos de redução da função ventricular em repouso, a investigação da viabilidade miocárdica é de grande interesse (Oliveira 2004). A ecocardiografia permite ainda a avaliação das dimensões intra-cavitárias, função VE, aneurismas, trombos, disfunção dos músculos papilares e ruptura da parede livre do VE (Oliveira 2004).

Num estudo que envolveu 20 pacientes sujeitos a angioplastia percutânea, com estenoses superiores a 70% num único vaso e alterações contrácteis na ventriculografia correspondentes à região da artéria lesada, a ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina mostrou

sensibilidade de 92,59% e especificidade de 88,88% na avaliação da viabilidade (Castier 2005).

6.5. Vantagens e Limitações

As maiores vantagens desta técnica são: baixo custo, ampla disponibilidade, possibilidade de realização à cabeceira do doente (Castier 2005), ausência de radiação, rapidez de execução, observação em tempo real, boa resolução espacial, avaliação da função miocárdica, visualização de áreas de enfarte e isquemia induzida. (Candell-Riera 2002; Oliveira 2004; Marwick 2006; Mieres 2007). Fornece informação adicional no diagnóstico diferencial da dor pré-cordial, nomeadamente hipertrofia miocárdica, estenose aórtica e prolapso da válvula mitral (Oliveira 2004).

Apesar de na cascata isquémica a heterogeneidade do fluxo surgir ligeiramente antes da disfunção ventricular, a ecocardiografia mostra-se mais específica. Para além disso, as anomalias do espessamento miocárdico podem ser evidentes antes das alterações de perfusão (Senior 1997).

É de realçar que nem todos os segmentos miocárdicos são igualmente visualizados, nomeadamente a parede lateral, paredes basais infero-posteriores e apex, o que diminui a sensibilidade e dificulta a identificação do vaso lesado (Marwick 2006).

As maiores limitações residem na dependência do operador e dificuldade da análise quantitativa, o que pode ser minimizado com a associação ao *doppler*, medição da deformação dos tecidos e o Modo-M omnidireccional (Candell-Riera 2002).

O valor preditivo negativo da ecocardiografia de sobrecarga é influenciado pela etnia. No estudo realizado por Stivastava *et al.* durante 3 anos foram seguidos pacientes Afro-

americanos e Caucásios com ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina negativa. Nos afro-americanos a taxa de enfartes não mortais e eventos cardíacos *major* era maior. Embora neste grupo a incidência de doença coronária epicárdica seja menor, a prevalência de factores de risco cardiovasculares que contribuem para a disfunção endotelial é maior, reforçando a ideia de que outros factores são responsáveis pelas anomalias funcionais (Srivastava 2008).

7. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR

7.1. Princípios Gerais

A Ressonância Magnética é um fenómeno exibido pelos núcleos atómicos. Nos núcleos com número ímpar de prótons e neutrões estes giram em torno de um eixo e podem ser alinhados na direcção de um campo magnético aplicado externamente (Thomas 2006).

O paciente é colocado no campo magnético de um íman supercondutor. Os núcleos de Hidrogénio (abundantes na água e gordura) comportam-se como pequenos ímanes que se alinham paralelamente ao campo magnético externo com uma frequência de rotação (*precessão*) proporcional à força do campo magnético (Neubauer, Revel et al. 1998).

Quando se aplicam pulsos de radiofrequência (RF) com a mesma frequência da precessão, o momento magnético sofre uma rotação (*excitação*), formando um ângulo em relação ao campo magnético. Este novo vector tem dois componentes: um alinhado com o campo externo (magnetização longitudinal) e outro perpendicular (magnetização transversal) (Marcu 2006).

Quando o pulso é removido, o momento magnético retorna ao estado basal, emitindo radiação electromagnética a uma determinada frequência que pode ser detectada externamente

(Thomas 2006). O retorno do vector de magnetização ao estado basal tem dois componentes: um paralelo ao campo magnético principal que regressa ao equilíbrio pela interacção com moléculas adjacentes, processo conhecido por *relaxamento T1*. O componente transversal ao campo relaxa mais rapidamente, como resultado da interacção entre *spins* individuais, o que se designa *relaxamento T2* (Pennell, Sechtem et al. 2004).

Para a localização dos sinais provenientes dos núcleos em relaxamento numa área corporal é necessário aplicar vários campos magnéticos (*gradient fields*) (Neubauer, Revel et al. 1998). O sinal emitido depende da densidade dos prótons, dos tempos de relaxamento, fluxo sanguíneo e uso de meios de contraste paramagnéticos (Marcu 2006).

Os agentes de contraste utilizados com maior frequência (quelatos de gadolínio) diminuem o tempo de relaxamento T1, o que aumenta a intensidade do sinal das imagens ponderadas em T1, aumentando o contraste entre o sangue e tecidos moles (Neubauer, Revel et al. 1998). Difundem-se rapidamente do espaço intravascular para o interstício, não entrando nas células a menos que as membranas celulares estejam lesadas (Cuocolo 2005).

7.2. Modalidades de imagem

As imagens podem ser exibidas em modo estático, dinâmico (*cine*) ou reconstruções multi-planares.

As sequências de pulso são combinações de pulsos de RF e de campos magnéticos (Neubauer, Revel et al. 1998), sendo as mais utilizadas: *spin-echo*, *gradient-echo*, *steady state free precession* (SSFP) e *echo-planar imaging* (EPI). As sequências *spin-echo* são utilizadas para imagem anatómica, surgindo o sangue em rápido movimento a preto. A *gradient echo* e SSFP são utilizadas para determinação da função, através de aquisições dinâmicas. Podem adicionar-se pré-pulsos que alteram o aspecto das imagens. Como exemplo, o pré-pulso *inver-*

sion-recovery é utilizado para a identificação de enfarte e viabilidade, onde o miocárdio surge a preto, o enfarte a branco e o sangue a cinzento (Pennell, Sechtem et al. 2004).

No estudo da perfusão miocárdica recorre-se ao efeito da primeira passagem de um bolus de gadolínio intravenoso, através de múltiplos planos do miocárdio utilizando sequências ultra-rápidas (FLASH – *fast low angle shot*), EPI ou SSFP, que permitem a aquisição completa em menos de 200ms (Pennell, Sechtem et al. 2004).

Na avaliação da contractilidade regional utiliza-se SSFP, compartimentando em cerca de 25 fases o ciclo cardíaco.

Para ultrapassar os artefactos associados aos movimentos cardíacos e avaliar a função recorre-se à sincronização com ECG. A imagem pode ser reconstruída após a aquisição de várias imagens durante ciclos cardíacos consecutivos, obtendo-se um conjunto de imagens representativas de vários pontos do ciclo cardíaco. A presença de arritmias pode degradar a relação sinal/ruído, produzindo imagens de pior qualidade (Filippo 2005).

Pede-se aos doentes para sustar a respiração cerca 10 segundos para evitar artefactos associados à ventilação. Nem todos os pacientes conseguem fazê-lo e a apneia conduz a um desvio proximal do diafragma que altera a posição do coração, conduzindo a artefactos de movimento. Para ultrapassar esta limitação foram desenvolvidos navegadores que monitorizam o deslocamento do diafragma (Desai 2006).

7.3. Indicações Clínicas e Resultados

A Ressonância Magnética Cardiovascular possibilita a visualização do coração a quatro dimensões (três espaciais e uma temporal) com grande detalhe. Permite também avaliar a perfusão, a contractilidade, função global e regional e a viabilidade (Filippo 2005; Desai 2006). Estas características em conjunto com propriedades intrínsecas (elevada resolução, vistas mul-

tiplanares e panorâmicas, segurança dos meios de contraste, ausência de radiação ionizante, bem como a reduzida dependência do operador), tornam-na uma técnica promissora (Filippo 2005). O estudo de todos os parâmetros referidos pode realizar-se num único tempo e ficar concluído ao fim de uma hora (Cuocolo 2005).

A medição dos volumes ventriculares e massa é essencial para a avaliação da função cardíaca (Neubauer, Revel et al. 1998). É efectuada através da análise de imagens a três dimensões, constituindo um método fidedigno e reprodutível (Pennell, Sechtem et al. 2004). A Ressonância Magnética é o método com maior acuidade na avaliação da função e medição dos volumes das câmaras cardíacas (Pennell, Sechtem et al. 2004; Berman 2006).

Indicação	Classe
1. Avaliação da função ventricular global e massa	I
2. Detecção da doença cardíaca isquémica	
Função ventricular regional em repouso e durante sobrecarga com dobutamina	II
Determinação da perfusão miocárdica	II
Angiografia Coronária (DCI)	III
Angiografia Coronária (anomalias)	I
Angiografia Coronária de enxertos	II
Medição do fluxo coronário	Inv
Imagem das paredes arteriais	Inv
3. Enfarte miocárdico agudo e crónico	
Diagnóstico e avaliação	I
Viabilidade Miocárdica	I
Defeitos ventriculares septais	III
Regurgitação mitral (EAM)	III
Trombos ventriculares	II
Síndromes coronários agudos	Inv

Tabela V: Indicações para Ressonância Magnética na Doença Cardíaca Isquémia.

Classe I - proporciona informação clinicamente relevante e é habitualmente apropriada, pode ser usada como técnica de primeira linha; suportado pela literatura; *Classe II* - proporciona informação clinicamente relevante e é frequentemente útil; outras técnicas podem proporcionar informação semelhante; suportada por literatura limitada; *Classe III* - proporciona informação clinicamente relevante mas é usada pouco frequentemente porque a informação obtida com outras técnicas é habitualmente apropriada; *Inv* - potencialmente útil; em investigação.

Adaptado de: Pennell, D.J., *Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report*. European Heart Journal, 2004. **25**: p. 1949-1965.

A contractilidade regional é avaliada através da visualização das imagens em modo dinâmico, quantificação da motilidade e espessamento das paredes. A observação está sujeita a variabilidade intra e inter-observador, pelo que a quantificação permite diminuir *vieses* e aumentar a reprodutibilidade.

Para indução da isquémia recorre-se à sobrecarga farmacológica com dobutamina ou adenosina visto que o exercício não pode ser realizado devido às limitações de espaço e à degradação da imagem por artefactos (Pennell, Sechtem et al. 2004; Filippo 2005). A sobrecarga permite identificar zonas de contractilidade anormal.

A qualidade das imagens é melhor do que com outros métodos, nomeadamente a ecocardiografia de sobrecarga, permitindo maior acuidade diagnóstica, particularmente em regiões discinéticas em locais difíceis de explorar como as paredes inferior e infero-lateral.

A detecção de viabilidade num paciente com disfunção ventricular global ou regional severa é de grande importância no planeamento da estratégia terapêutica visto que a revascu-

larização permite reverter parcialmente a disfunção, os sintomas e a aumentar sobrevida a longo prazo (Mahrholdt, Wagner et al. 2002; Schinkel 2002). Acima de tudo, a sua identificação é importante devido às consequências prognósticas negativas da não revascularização (Filippo 2005).

A Ressonância Magnética parece ser o método com maior acuidade para determinar a viabilidade, através do estudo do **realce tardio do contraste** (*delayed contrast enhancement - DCE*) (Filippo 2005), que é isoladamente a sua aplicação mais importante (Berman 2006).

Esta técnica permite a visualização directa de áreas de enfarte agudo ou crónico e edema (Marcu 2006). Os agentes de contraste deslocam-se para o espaço extra-celular após injeção intra-venosa. Aproximadamente 15 minutos depois, a densidade no sangue e espaço extra-celular equilibra-se.

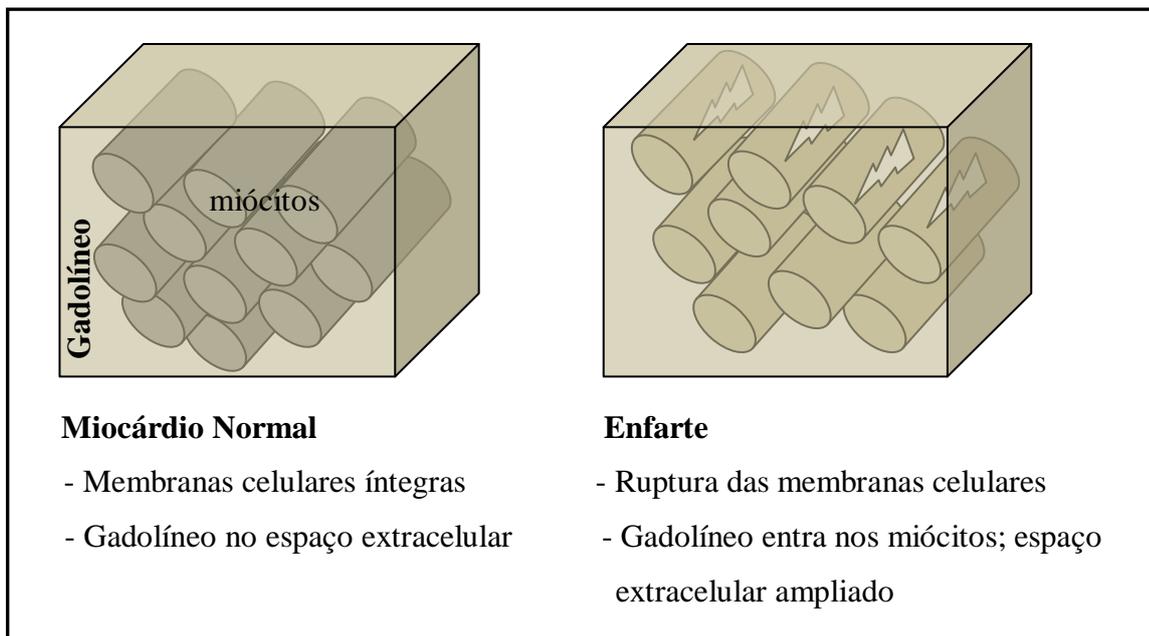


Figura 18 - Potenciais mecanismos envolvidos no realce tardio do contraste.

No miocárdio viável as células encontram-se bastante coesas. Após a administração do contraste ocorre aumento da intensidade do sinal seguida de *wash out*. No enfarte, a ruptura

das membranas celulares permite que o contraste entre nas células, sofrendo *wash out* mais lentamente. O resultado é o realce tardio nas imagens ponderadas em T1 (zonas hiperintensas) (Desai 2006; Yokoyama 2006).

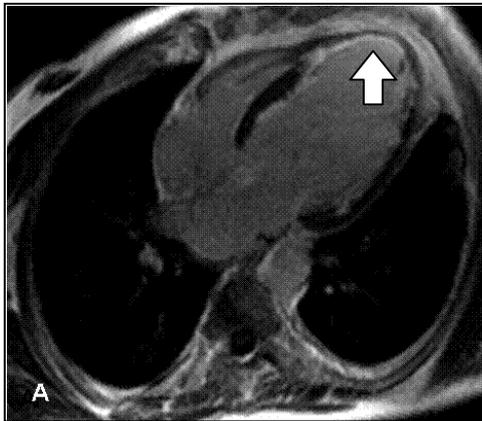
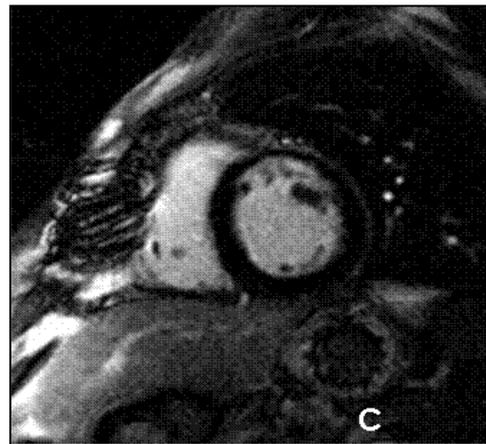
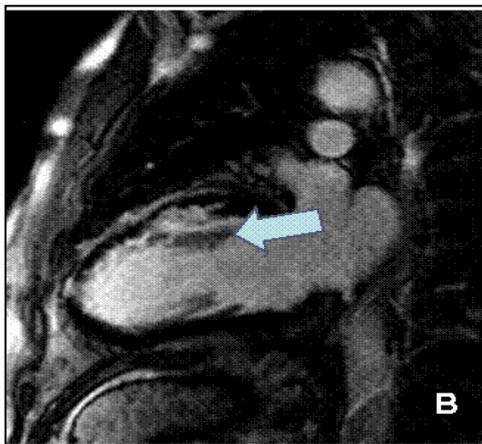


Figura 19 - Realce tardio do contraste: identificação de áreas de enfarte.

A - Extensas áreas de realce tardio transmural no apex (seta) e realce subendocárdico no septo e parede lateral do ventrículo esquerdo.



B e C - Realce subendocárdico nas paredes ventricular esquerda anterior e lateral
Imagens gentilmente cedidas pela Professora Doutora Maria João Ferreira.

Quando comparada com a PET (*gold standard* para detecção da viabilidade), a sensibilidade é de 94% e a especificidade de 84% (Marcu 2006).

Nas primeiras 24 horas pós-enfarte agudo do miocárdio o realce pode ocorrer não só em zonas de necrose como também numa zona limítrofe de miócitos lesados mas viáveis (Filippo 2005).

Para determinação da viabilidade pode utilizar-se também **sobrecarga com baixa dose de dobutamina**, realizando a cine RM sem contraste (Desai 2006). O aumento no espessamento da parede do VE com a sobrecarga, num segmento discinético em repouso é indicativo de viabilidade.

Estudos comparativos com Ressonância Magnética e Ecocardiografia de Sobrecarga em pacientes com enfarte crónico referem sensibilidade e especificidade de 77 e 81% com a ecocardiografia e de 94 e 100% com a Ressonância Magnética, usando como critério de viabilidade o espessamento em repouso superior a 5,5mm ou aumento de 1mm com a sobrecarga (Desai 2006).

Na detecção da hibernação crónica, a presença de reserva contráctil pela Ressonância Magnética com Dobutamina tem sensibilidade de 89% e especificidade de 93% para a recuperação funcional (Desai 2006). A detecção de atordoamento regista sensibilidade de 89%. Devido à resolução espacial da RM, pode determinar-se a reserva contráctil através da espessura do miocárdio.

Na identificação de áreas de enfarte, graças à excelente resolução espacial é possível identificar o envolvimento subendocárdico, quantificar a extensão transmural e a área de miocárdio viável (Filippo 2005; Marcu 2006). Regiões disfuncionais com extensão transmural inferior a 50% têm grande probabilidade de recuperação, inclusivamente se existir diminuição da espessura do miocárdio (Marcu 2006). Estudos têm demonstrado que a quantidade de realce transmural tardio é preditiva do grau de recuperação funcional após enfarte, associando-se o extenso realce transmural a ausência de recuperação após revascularização e a inexistência de realce a uma elevada probabilidade de recuperação (Desai 2006).

Existem poucos dados no que confere à avaliação do risco e **determinação do prognóstico** com Ressonância Magnética, para além do estudo realizado por Hundley *et al.*, em que 279 pacientes realizaram RM com dobutamina e atropina e foram seguidos durante 20 meses.

Os autores determinaram que a presença de isquémia induzível e FE ventricular esquerda <40% se associava a enfartes e morte de causa cardíaca independentemente da presença de factores de risco (Hundley, Morgan et al. 2002).

O aumento do realce correlaciona-se fortemente com a informação obtida com o SPECT, mas esta técnica não identifica isquémia subendocárdica e está sujeita a fenómenos de atenuação.

No estudo conduzido por Lee *et al.* (Lee, Resnick et al. 2004) com pacientes que realizaram SPECT (Sestamibi), nos quais houve com 41 segmentos equívocos (20 pacientes), a maioria na parede posterior ou inferior, a Ressonância Magnética identificou enfarte em dez desses segmentos e encontraram-se 29 segmentos adicionais com enfarte (em 8 pacientes) que não tinham sido suspeitos com SPECT. Em todos os casos excepto um, tratava-se de enfartes não-transmurais e a maioria dos enfartes subendocárdicos não suspeitos não associavam anomalias na cinética das paredes.

Noutro estudo com 91 pacientes, o SPECT detectou todos os enfartes transmuraais, mas não 47% dos enfartes subendocárdicos que foram vistos pela Ressonância Magnética com realce tardio de contraste (Desai 2006).

Num estudo realizado por Schwitter *et al.* os melhores resultados para detecção de doença cardíaca isquémica com Ressonância Magnética obtiveram-se quando se avaliava o subendocárdio, havendo uma concordância muito forte entre a quantidade de miocárdio comprometido e os resultados obtidos com a PET (Cuocolo 2005).

Estudos com animais mostram uma boa correlação entre a extensão transmural de enfartes detectados por Ressonância Magnética e o exame histológico (Lee, Resnick et al. 2004).

Contudo, a passagem do agente de contraste através das câmaras cardíacas ao longo do miocárdio subendocárdico produz artefactos, tornando difícil diferenciá-los da isquémia

subendocárdica (Yokoyama 2006). A influência de tais artefactos não pode ser completamente eliminada.

Para o estudo da **perfusão** podem utilizar-se sequências ultra-rápidas (Filippo 2005) e a análise da primeira passagem do bólus do agente de contraste (gadolínio) (Cuocolo 2005).

As imagens podem interpretar-se visualmente para identificar áreas escuras mal perfundidas ou o sinal pode ser medido através de análise computadorizada (Pennell, Sechtem et al. 2004).

Existem várias estratégias para utilizar a **primeira passagem**. Numa delas utiliza-se a vasodilatação coronária com dipiridamol e o estudo do realce tardio do contraste para definir áreas não-viáveis. Podem também utilizar-se a adenosina (Cuocolo 2005) e ATP (Yokoyama 2006). Outra abordagem envolve a aquisição de imagens em sobrecarga e repouso, podendo efectuar-se a análise semi-quantitativa dos resultados e avaliar a reserva de perfusão (Marcu 2006).

A acuidade da **interpretação visual** com o estudo da perfusão e DCE mostra-se superior ao estudo isolado da perfusão em repouso e sobrecarga na detecção de estenoses coronárias significativas (88 vs 68%) em pacientes com probabilidade pré-teste intermédia de doença cardíaca isquémica (Marcu 2006).

No estudo conduzido por Ishida *et al.* (Ishida and Sakuma 2003) a avaliação da perfusão em pacientes com suspeita de isquémia foi realizada através do realce tardio do contraste em repouso e sob sobrecarga farmacológica e com angiografia coronária. A sensibilidade da RM para a detecção de estenoses em um, dois e três vasos foi de 85, 96 e 100%, respectivamente. O estudo revelou 90% de sensibilidade e 85% de especificidade para estenoses superiores a 70%.

Pennell refere que a sensibilidade e especificidade da Ressonância Magnética para avaliação da perfusão, em comparação com a angiografia são respectivamente 87 e 85% (Pennell, Sechtem et al. 2004).

Em comparação com a cintigrafia de perfusão, a Ressonância Magnética não está dependente da hipoperfusão regional, sendo vantajosa na avaliação da doença de três vasos.

No grupo de pacientes que se apresentam com angina, mas em que a angiografia é negativa e a função ventricular é normal, a causa pode ser a microangiopatia coronária (Pilz 2008). No estudo realizado por Pilz *et al.* concluiu-se que o déficit de perfusão subendocárdico provocado pode ser identificado pela RM de perfusão com sobrecarga pela adenosina (Pilz 2008).

Após enfarte agudo do miocárdio, mesmo depois de uma reperfusão bem sucedida (angioplastia) pode persistir uma diminuição do fluxo coronário na microcirculação, quer seja pela formação de edema ou microembolos. Nestes casos verifica-se um hiporealce subendocárdico (área escura), rodeada por um halo de hiperintensidade (Desai 2006; Marcu 2006). Estes achados são indicativos de pior prognóstico (Desai 2006).

A **avaliação semi-quantitativa** com programas de pós-processamento semi-automáticos, permite a extracção de informação relacionada com a curva “intensidade de sinal-tempo”, nomeadamente o realce miocárdico máximo, tempo de trânsito e o declive da intensidade do realce miocárdico em relação ao tempo (Cuocolo 2005; Desai 2006).

Nagel *et al.* estudaram 84 pacientes referenciados para Angiografia diagnóstica, nos quais foi também realizada Ressonância Magnética com administração de gadolínio e adenosina. Obtiveram curvas intensidade de sinal-tempo em repouso e após vasodilatação e calcula-

ram o índice de reserva de perfusão miocárdica. Concluíram que a quantificação permite o diagnóstico de doença cardíaca isquémica hemodinamicamente relevante com grande acuidade diagnóstica (89%) e que a análise do declive para determinar o índice de reserva de perfusão miocárdica é um método fácil de executar e altamente reprodutível (Nagel and Klein 2003).

De Filippo *et al.* (Filippo 2005) referem que a avaliação quantitativa não é muito precisa devido à distribuição multi-compartimental dos agentes de contraste e a uma relação não-linear entre a concentração do agente de contraste e a intensidade do sinal gerado, para além de ser um processo moroso.

7.4. Segurança, Efeitos Adversos e Limitações

A Ressonância Magnética é uma técnica bastante segura, no entanto, não pode ser realizada em pacientes com objectos ferro-magnéticos implantados, que se comportariam como “projecteis” (clips cérebro-vasculares, *pacemakers*, cardioversores-desfibriladores implantáveis, estimuladores neurológicos, implantes cocleares, outros implantes electrónicos e fragmentos metálicos junto a estruturas vitais como a retina) (Pennell, Sechtem *et al.* 2004; Prasad 2004; Desai 2006; Marcu 2006). Em pacientes com *pacemakers* modernos, válvulas cardíacas protéticas (Desai 2006), próteses metálicas, *stents* coronários e suturas esternais, o exame pode ser realizado, embora surjam artefactos (Marcu 2006).

O exame de pacientes criticamente doentes é problemático devido à dependência de sistemas de suporte de vida ou monitorização contínua (Neubauer, Revel *et al.* 1998). A claustrofobia pode impedir a realização do teste em 2 a 5% dos pacientes, problema que pode ser controlado com medicação sedativa.

Mulheres grávidas podem realizar o exame se o benefício do procedimento for superior ao eventual risco, mas preferencialmente após o primeiro trimestre (Prasad 2004; Marcu 2006).

Existe dificuldade de realização em pacientes com peso superior a 150 Kg (Nagel and Klein 2003).

Os efeitos adversos que podem surgir são transitórios e associam-se aos fármacos utilizados na sobrecarga, não havendo registo de efeitos adversos a longo prazo.

O uso de gadolínio pode associar-se a sabor metálico, parestesias nos membros superiores, náuseas e cefaleias, que ocorrem em menos de 1% e que são rapidamente resolvidos (Desai 2006). Raramente surgem reacções alérgicas, com probabilidade de severidade inferior a 1/300 000 (Desai 2006).

Trata-se de uma técnica complexa, altamente dependente da *expertise* dos operadores e da colaboração entre cardiologistas e radiologistas.

O elevado custo pode ser compensado pela acuidade diagnóstica, avaliação do risco, e auxílio na tomada de decisões terapêuticas, que podem resultar numa diminuição de utilização de exames complementares de diagnóstico, diagnóstico mais precoce, diminuição das hospitalizações e procedimentos invasivos, aumentando a relação custo-benefício (Pennell, Sechtem et al. 2004; Marcu 2006).

No estudo realizado por Sicari *et al.* (Sicari 2007) utilizou-se um algoritmo sequencial com Ecocardiografia inicial e Ressonância Magnética de sobrecarga em casos seleccionados (má janela acústica, resposta ambígua, resposta submáxima ao exercício). Foi detectada doença coronária angiograficamente significativa em 64,5% dos pacientes que realizaram ecocardiografia e em 51,5% dos que realizaram Ressonância Magnética. Este modelo sequencial é exequível, válido, permitindo um diagnóstico com custo-benefício e sem radiações.

8. DISCUSSÃO

O SPECT é actualmente a técnica *standard* para avaliar os efeitos hemodinâmicos das estenoses coronárias. A sensibilidade e especificidade em relação à ecocardiografia de sobrecarga é idêntica (Loong 2004; H. Bulow 2005), embora vários estudos refiram que a cintigrafia é mais sensível e menos específica (Fleischmann and Hunink 1998; Ellemdin 2007). O SPECT pode ser utilizado em todos os pacientes, visto não haver limitação na mesa de imagem e também não há o impedimento da janela acústica (Anagnostopoulos, Davies et al. 2005). Não coloca problemas de claustrofobia e há uma grande concordância inter-observador.

A exposição a radiação ionizante não deve ser desvalorizada, prevendo-se um risco de 5% de cancros atribuídos a radiação diagnóstica (Picano 2007).

Para além disso com o SPECT a atenuação dos fotões pode mimetizar enfarte em 20 a 50% dos casos (Lee, Resnick et al. 2004). A sincronização com o ECG permite diminuir os falsos positivos, contudo há uma diminuição na sensibilidade, nomeadamente nos enfartes na região subendocárdica que poderão cursar com função preservada (Lee, Resnick et al. 2004). O SPECT também não permite identificar isquémia subendocárdica, nem doença de três vasos equilibrada, dada a inexistência de défice de perfusão relativo.

A Ecocardiografia de Sobrecarga é uma técnica custo-efectiva com indicação classe I para o diagnóstico e estratificação do risco (Sicari 2007). Diversos estudos recomendam que a escolha entre SPECT e Ecocardiografia de sobrecarga deve depender da disponibilidade e experiência dos centros (Candell-Riera 2002).

Em ensaios clínicos os resultados dos estudos de perfusão com RM são muito bons em comparação com a angiografia por Raios-X, PET e SPECT (Loong 2004; Pennell, Sechtem et al. 2004). Há também uma boa correlação entre a reserva de perfusão com Ressonância Magnética e a reserva de fluxo coronário com a ultrassonografia doppler.

Comparando com a Ecocardiografia, a RM apresenta-se vantajosa dada a independência da janela acústica e à possibilidade de avaliar qualquer região miocárdica (Berman 2006). Quando se relaciona com o SPECT, em diversos estudos é atribuída sensibilidade e especificidade equivalente ou superior (Lee 2004), surgindo como uma alternativa para a avaliação de pacientes com suspeita de doença cardíaca isquêmica, com vantagem na melhor descrição da cinética miocárdica e viabilidade, para além da ausência de radiação (Desai 2006) e do menor tempo de execução (Filippo 2005). Em relação à tolerabilidade dos dois testes, num inquérito feito a pacientes que realizaram ambos foram classificados de modo semelhante quanto à preferência global, duração, conforto e segurança (Sparrow 2003).

Tanto a indução de defeitos de perfusão, como anomalias na motilidade são indicativos de isquemia, portanto todas as técnicas que avaliem estes fenómenos poderão ser usadas para determinação do prognóstico, embora a mais documentada e mais utilizada seja o SPECT (Berman 2006), apresentando maior valor preditivo positivo em relação à ecocardiografia de sobrecarga (Ellemdin 2007). Quanto à Ressonância Magnética existem ainda poucos estudos acerca do seu valor prognóstico (Schuijf 2006).

Na avaliação da viabilidade a Ressonância Magnética, o SPECT e a Ecocardiografia apresentam grande acuidade. Trata-se de um parâmetro importante dadas as implicações prognósticas. (Clark 2005). A Ressonância Magnética é a técnica que oferece maior resolução

espacial, o que permite a avaliação transmural da viabilidade, independentemente da contratilidade em repouso ou estado de perfusão (Kim and Wu 2000).

Nos pacientes com suspeita de Síndromes coronárias agudas em que a abordagem inicial com ECG e enzimas cardíacas é inconclusiva, preconiza-se a realização de ecocardiografia ou cintigrafia em repouso. A ecocardiografia bi-dimensional e a cintigrafia de perfusão apresentam grande acuidade (H. Bulow 2005), estando os métodos nucleares mais estudados e validados (Loong 2004; Anagnostopoulos, Davies et al. 2005; Pitman 2006; Stanford 2007). A Ressonância Magnética não traz vantagens na avaliação dos síndromes coronários agudos visto que os outros métodos fornecem informações similares com menor custo (Stanford 2007).

O SPECT e a Ecocardiografia apresentam vantagem na estratificação do risco, sendo o SPECT é a técnica que apresenta maior valor preditivo negativo (H. Bulow 2005). Existem ainda poucos estudos acerca do valor prognóstico da RM (Schuijf 2006).

Na população feminina, o estudo publicado por Mieres *et al.* refere que é necessária investigação adicional para determinar o melhor método de diagnóstico, podendo a estratificação do risco ser feita com os mesmos testes que nos homens (Mieres 2005). A introdução do Tc-99m na cintigrafia de perfusão, sincronização e correcção da atenuação trouxeram aumentos na sensibilidade e especificidade nos pacientes do sexo feminino (Milan 2005). Loong refere que nas mulheres com risco intermédio de doença cardíaca isquémica o teste de escolha deverá ser cintigrafia de perfusão (Loong 2004).

Em relação aos diabéticos, dada a presença de isquémia silenciosa em 60%, as técnicas de imagem não-invasivas devem ser usadas precocemente, não havendo nenhuma técnica que mostre maior vantagem, dependendo a escolha da experiência local e *habitus* do paciente (Baur 2008; Santos 2008). Contudo, a avaliação sistematizada de todos os diabéticos não é economicamente efectiva (Bax 2007; Santos 2008).

Estimando-se um crescimento de 25% na realização de exames de diagnóstico cardíacos nos EUA e Europa (Shaw 2006) torna-se importante equacionar os custos.

Técnica	Custo Médio em relação à Ecocardiografia (x vezes superior)
SPECT	3,27
RM	5,51
PET	14,03
Cateterismo	19,96

Tabela VI - Comparação dos custos das diferentes técnicas para avaliação da doença cardíaca isquémica em relação à ecocardiografia bi-dimensional.

Adaptado de: Pennell, D.J., *Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report*. European Heart Journal, 2004. **25**: p. 1949-1965.

Num estudo conduzido por L. Shaw *et al* (Shaw 2006), examinou-se a relação custo-benefício da Ecocardiografia de sobrecarga vs SPECT. Para a ecocardiografia obteve-se um ratio custo-benefício por ano de vida salvo relativamente baixo em populações com risco de enfarte ou morte inferior a 2%. Quando a taxa anual de eventos cardíacos era superior a 2%, o ratio custo-benefício triplicou. Os autores concluem que se todos os pacientes com risco anual de morte ou enfarte agudo do miocárdio < 2% fossem sujeitos a ecocardiografia de sobrecarga haveria uma poupança de 60%. Naqueles com risco >2% a realização de SPECT permitiria uma grande poupança. Dada a efectividade no diagnóstico e seguimento dos pacientes com angina e enfarte do miocárdio e sendo a técnica que melhor prevê eventos coronários futuros, permitindo a estratificação do risco e a selecção de pacientes para revascularização, o SPECT proporciona uma melhor utilização dos recursos e em potencial melhora o prognóstico, aumentando a relação custo-benefício (Underwood 2004; Anagnostopoulos, Davies et al.

2005; H. Bulow 2005). Quanto à RM faltam de estudos multicêntricos para se poderem tirar conclusões. Segundo o estudo CECaT (Sharples 2007), se esses estudos confirmarem a acuidade diagnóstica dos já publicados, a RM pode vir a ser incluída no algoritmo de avaliação não-invasiva da doença cardíaca isquémica.

Assim, uma estratégia hierárquica em que os exames mais baratos sejam aplicados na maioria dos pacientes, reservando os mais onerosos para os grupos de maior risco, revelam-se economicamente vantajosos (Pennell, Sechtem et al. 2004).

9. CONCLUSÕES

Com o crescente número de pacientes referidos para avaliação da doença cardíaca isquémica, as técnicas imagiológicas não-invasivas tornaram-se muito importantes na orientação clínica. Das diversas estratégias disponíveis nenhuma tem demonstrado uma clara superioridade em relação às demais (Sicari 2007), devendo a escolha do teste ter em conta a indicação do exame, condições do paciente e a disponibilidade local.

Tanto o SPECT, como a Ecocardiografia de sobrecarga permitem a avaliação da perfusão e função sistólica, possuindo grande acuidade diagnóstica em indivíduos com suspeita de doença cardíaca isquémica. A Ressonância Magnética proporciona acuidade semelhante aos restantes, mas os resultados obtidos não foram ainda suficientemente validados e é ainda uma técnica com limitada disponibilidade (Cuocolo 2005).

São necessários ensaios clínicos randomizados, envolvendo grande número de doentes para validar esta técnica e fomentar a sua implementação. Afigura-se como uma boa alternativa aos métodos anteriores, apresentando excelente resolução espacial, o que lhe confere vantagens na detecção de isquémia subendocárdica e viabilidade miocárdica. Para além disso não utiliza radiação ionizante, não se conhecendo riscos a curto ou a longo prazo.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria João Ferreira pela enorme disponibilidade e empenho, sem os quais este trabalho não teria sido concluído.

Ao Doutor Paulo Donato, pelos esclarecimentos sobre Ressonância Magnética Nuclear.

REFERÊNCIAS

- Anagnostopoulos, C., G. Davies, et al. (2005). "Setting up a myocardial perfusion scintigraphy service: clinical and business aspects." Heart **91 (Suppl IV)**: iv6-iv14.
- Baur, L. H. B. (2008). "What is the best myocardial perfusion protocol in diabetic patients?" Int J Cardiovasc Imaging **24**: 183-184.
- Bax, J. J. (2007). "Screening for Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes." Diabetes Care **30**: 2729-2736.
- Becher, H., J. Chambers, et al. (2004). "BSE procedure guidelines for the clinical application of stress echocardiography, recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography." Heart **90 (Suppl VI)**: vi23-vi30.
- Berman, D. (2006). "Roles of Nuclear Cardiology, Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance: Assessment of Patients with Suspected Coronary Artery Disease." The Journal of Nuclear Medicine **47 (1)**: 74-82.
- Berman, D. S. (2006). "Roles of Nuclear Cardiology, Cardiac Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance: Noninvasive Risk Stratification and a Conceptual Framework for the Selection of Noninvasive Imaging Tests in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease." J Nucl Med **47**: 1107-1118.
- Bogaz, F. A. (2005). "Coronary Spasm Induced by Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography." Arq Bras Cardiol **87**: 168-171.
- Bottcher, M. (1995). "Effect of Caffeine on Myocardial Blood Flow at Rest and During Pharmacological Vasodilation." J Nucl Med **36**: 2016-2021.
- Brindis, R. G. and P. S. Douglas (2005). "ACCF/ASNC Appropriateness Criteria for Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging (SPECT MPI). A Report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology." Journal of the American College of Cardiology **46 (8)**: 1586-1605.

- Buhr, C. (2008). "Regadenoson in the detection of coronary artery disease." Vascular Health and Risk Management **4** (2).
- Candell-Riera, J. (2002). "Physiologic Evaluation of Coronary Circulation. Role of Invasive and Noninvasive Techniques." Rev Esp Cardiol **55**: 271-291.
- Canty, J. (2008). Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. P. Libby. Philadelphia, Saunders Elsevier: 1167-1194.
- Castier, M. (2005). "Myocardial Viability in a Single-Vessel Disease: The role of Dobutamine Stress Echocardiography." Arquivos Brasileiros de Cardiologia.
- Cerqueira, M. (2006). Imaging Techniques in Nuclear Cardiology. Textbook of Cardiovascular Medicine. E. J. Topol, Lippincott Williams & Wilkins: 884-896.
- Cerqueira, M. D. (2006). "Advances in Pharmacologic Agents in Imaging: New A2A Receptor Agonists." Current Cardiology Reports **8**: 119-122.
- Clark, A. N. (2005). "The present role of nuclear cardiology in clinical practice." Q J Nucl Med Mol Imaging **49**: 43-58.
- Cuocolo, A. (2005). "The many ways to myocardial perfusion imaging." Q J Nucl Med Mol Imaging **49**: 4-18.
- Desai, M. (2006). Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. Textbook of Cardiovascular Medicine. E. J. Topol, Lippincott Williams & Wilkins
- DGS (2006). Atualização do Programa Nacional de Controlo das Doenças Cardiovasculares - Circular Normativa. N.º 3.
- Ellemdin, S. (2007). "The positive predictive value of myocardial perfusion imaging in screening patients for suspected coronary artery disease." Cardiovasc J Afr **18**: 36-38.
- Filippo, M. D. (2005). "The use of magnetic resonance in myocardial ischaemia." Acta Biomed **76**: 137-151.
- Fleischmann, K. E. and M. G. M. Hunink (1998). "Exercise Echocardiography or Exercise SPECT Imaging?: A Meta-analysis of Diagnostic Test Performance." JAMA **280** (10): 913-920.
- García-Conde, J. (2003). Patología General - Semiología Clínica y Fisiopatología. Madrid, McGraw-Hill.
- Gibbons, R. (2002). "ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing)" American College of Cardiology Web site.
- H. Bulow, M. S. (2005). "Nuclear cardiology in acute coronary syndromes." Q J Nucl Med Mol Imaging **49**: 59-71.
- Henneman, M. M. (2006). "Non-invasive anatomical and functional imaging for the detection of coronary artery disease." British Medical Bulletin **79**: 187-202.
- Hundley, W. G., T. M. Morgan, et al. (2002). "Magnetic Resonance Imaging Determination of Cardiac Prognosis." Circulation **106**: 2328-2333.
- Ishida, N. and H. Sakuma (2003). "Noninfarcted Myocardium: Correlation between Dynamic First-Pass Contrast-enhanced Myocardial MR Imaging and Quantitative Coronary Angiography." Radiology **229**: 209-216.
- Iskandrian, A. E. (2007). "Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial." J Nucl Cardiol **14**(5): 645-658.

- Kim, R. J. and E. Wu (2000). "The use of Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging to identify reversible myocardial dysfunction." *N Eng J Med*. **343** (20): 1445-1453.
- Klocke, F. (2003). "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." *Circulation* **108**: 1404-1418.
- Komatsu, A. (1996). "A study of the development of atherosclerosis in childhood and young adults: risk factors and the prevention of progression in Japan and the USA. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group." *Pathology International* **46**: 541-547.
- Lee, D. C. (2004). "Magnetic Resonance Versus Radionuclide Pharmacological Stress Perfusion Imaging for Flow-Limiting Stenoses of Varying Severity." *Circulation* **110**: 58-65.
- Lee, V. S., D. Resnick, et al. (2004). "MR Imaging Evaluation of Myocardial Viability in the Setting of Equivocal SPECT Results with 99mTc Sestamibi." *Radiology* **230** (1): 191-197.
- Leslie, W. D. (2007). "Variation in heart rate influences the assessment of transient ischemic dilation in myocardial perfusion scintigraphy." *BMC Nuclear Medicine* **7**.
- Lewis, S. J. (2009). "Prevention and Treatment of Atherosclerosis: A Practitioner's Guide for 2008." *The American Journal of Medicine* **122**: S38-S50.
- Loong, C. Y. (2004). "Diagnosis of coronary artery disease by radionuclide myocardial perfusion imaging." *Heart* **90** (Suppl V): v2-v9.
- Mahrholdt, H., A. Wagner, et al. (2002). "Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging." *Eur Heart J* **23**: 602-619.
- Marcu, C. B. (2006). "Clinical applications of cardiovascular magnetic resonance imaging." *CMAJ* **175** (8): 911-7.
- Markman-Filho, B. (2006). "Stratifying Risk in Unstable Angina with Dobutamine Stress Echocardiography." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **87** (3): 259-264.
- Marwick, T. (2006). Stress Echocardiography. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. E. J. Topol, Lippincott Williams & Wilkins
- Mathias-Jr, W. (1997). "Valor Prognóstico da Ecocardiografia com Estresse pela Dobutamina Associada à Atropina." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **69** (2): 95-99.
- Mieres, J. H. (2005). "Role of Noninvasive Testing in the Clinical Evaluation of Women With Suspected Coronary Artery Disease Consensus Statement From the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association." *Circulation* **111**: 682-696.
- Mieres, J. H. (2007). "Noninvasive Cardiac Imaging." *American Family Physician* **75** (8): 1219-1228.
- Milan, E. (2005). "Coronary artery disease - The other half of the heaven." *Q J Nucl Med Mol Imaging* **49**: 72-80.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, D. G. S. (2003). Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares, Despacho n.º. 16415/2003 (II série) - D.R. n.º. 193 de 22 de Agosto.
- Nagel, E. and C. Klein (2003). "Magnetic Resonance Perfusion Measurements for the Noninvasive Detection of Coronary Artery Disease." *Circulation* **108**: 432-437.

- Neubauer, S., D. Revel, et al. (1998). "The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease - Task Force of the European Society of Cardiology, in Collaboration with the Association of European Paediatric Cardiologists." Eur Heart J **19**: 19-39.
- Oliveira, J. (2004). "Stress Echocardiography in coronary artery disease." Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular **19** (1): 55-63.
- OMS. (2008). "http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en." Retrieved January, 8, 2009.
- Pennell, D. J., U. P. Sechtem, et al. (2004). "Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report." European Heart Journal **25**: 1949-1965.
- Picano, E. (2007). "The American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine: deep impact on the practice of cardiovascular imaging." Cardiovascular Ultrasound **5** (37).
- Picano, E. (2008). "The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis." Cardiovascular Ultrasound **6**.
- Pilz, G. (2008). "Angiographic Correlations of patients with small vessel disease diagnosed by adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance **10** (8).
- Pinton, R. (1997). "Sintomas, Complicações e Alterações Hemodinâmicas Associadas a Ecocardiografia de Estresse com Dobutamina." Arq Bras Cardiol **69** (3): 161-164.
- Pisco, J. M. (2003). Imagiologia Básica - Texto e Atlas.
- Pitman, A. (2006). "Myocardial perfusion imaging - A validated and mature cardiac imaging modality." Australian Family Physician **35** (5): 288-292.
- Prasad, S. (2004). "Recent Developments in non-invasive cardiology." BMJ **329**: 1386-1389.
- Santos, M. (2008). "Prognostic Value of Tc-99m Tetrofosmin Myocardial Perfusion Gated SPECT in Patients with Diabetes Mellitus and Suspected Coronary Artery Disease." Arq Bras Cardiol **90** (1): 2-10.
- Schinkel, A. (2003). "Dobutamine-Induced Contractile Reserve in Stunned, Hibernating, and Scarred Myocardium in Patients with Ischemic Cardiomyopathy." Journal of Nuclear Medicine **44**: 127-133.
- Schinkel, A. F. L. (2002). "Prevalence of myocardial viability assessed by single photon emission computed tomography in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction." Heart **88**: 125-130.
- Schoen, F. J. (2005). Robbins e Cotran. Bases Patológicas das Doenças. Rio de Janeiro, Elsevier Editora.
- Schuijf, J. D. (2006). "Diagnostic and prognostic value of non-invasive imaging in known or suspected coronary artery disease." Eur J Nucl Med Mol Imaging **33**: 93-104.
- Senior, R. (1997). "Stress echocardiography for assessing myocardial ischaemia and viable myocardium." Heart (Supplement 1) **78**: 12-18.
- Sharples, L. (2007). "Cost-effectiveness of functional cardiac testing in the diagnosis and management of coronary artery disease: a randomised controlled trial. The CECaT trial." Health Technology Assessment **11** (49).
- Shaw, L. (2003). "Prognostic Value of Normal Exercise and Adenosine ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT Imaging: Results from the Multicenter Registry of 4,728 Patients." The Journal of Nuclear Medicine **44** (2): 134-139.
- Shaw, L. J. (2006). "Incremental cost-effectiveness of exercise echocardiography vs. SPECT imaging for the evaluation of stable chest pain." European Heart Journal **27**: 2448-2458.

- Sicari, R. (2007). "Cardiac functional stress imaging: A sequential approach with stress echo and cardiovascular magnetic resonance." Cardiovascular Ultrasound **5** (47).
- Skoufis, E. (1998). "Radionuclide Techniques for the Assessment of Miocardial Viability." Texas Heart Institute Journal **25** (4): 272-279.
- Sparrow, P. (2003). "Tolerance of MRI vs. SPECT Myocardial Perfusion Studies - a Patient Survey." Journal of Magnetic Resonance Imaging **19**: 410-416.
- Srivastava, A. (2008). "Prognostic implications of negative dobutamine stress echocardiography in African Americans compared to Caucasians." Cardiovascular Ultrasound **6**.
- Stanford, W. (2007). "Radiologic Evaluation of Acute Chest Pain—Suspected Myocardial Ischemia." American Family Physician **76** (4): 533-537.
- Sary, H. C. (1995). "A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis - A Report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis." Circulation **92**: 1355-1374.
- Thomas, J. (2006). Principles of Imaging. Textbook of Cardiovascular Medicine. E. J. Topol, Lippincott Williams & Wilkins.
- Underwood, S. R. (2004). "Myocardial perfusion scintigraphy and cost effectiveness of diagnosis and management of coronary heart disease." Heart **90** (Suppl V): v34-v36.
- Underwood, S. R., C. Anagnostopoulos, et al. (2004). "Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence - A consensus conference organised by the British Cardiac Society, the British Nuclear Cardiology Society and the British Nuclear Medicine Society, endorsed by the Royal College of Physicians of London and the Royal College of Radiologists." Eur J Nucl Med Mol Imaging **31**: 261-291.
- Yokoyama, K. (2006). "Efficacy of Cardiac MRI in the Evaluation of Ischemic Heart Disease." Magnetic Resonance in Medical Sciences **5** (1): 33-40.