



# CARDIOPULMONAR

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CARDIOPNEUMOLOGISTAS  
FEVEREIRO 2014 - ANO XXVI - N.º 1

## Artigos Originais

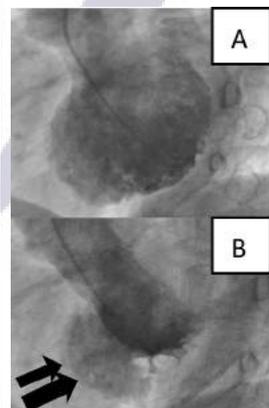
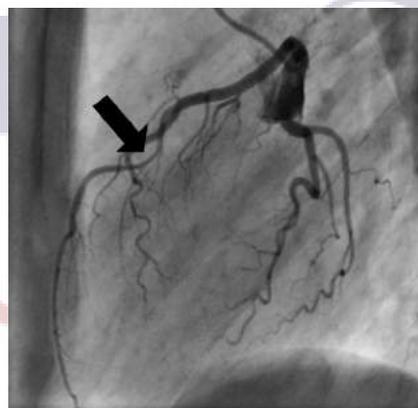
- A miocardiopatia Takotsubo na realidade Portuguesa
- Bases electrofisiológicas cardíacas
- Drenagem Linfática Manual: Influência no Fluxo Venoso

## Artigos de Revisão

- Perfil rítmico no doente hipertenso: Estudo por Holter

## Casos Clínicos

- Revisão bibliográfica a propósito de crise hipertensiva no serviço de urgência
- Repercussões da Perfução Regional no Tratamento do Melanoma Cutâneo
- Enfarte agudo por bridging miocárdico
- Cardiomiopatia de Takotsubo - a propósito de um caso clínico



# **CARDIOPULMONAR**

## **Revista Científica**

### **Ano XXVI - N.º 1 - FEVEREIRO 2014**

#### **Propriedade**

APTEC - Associação Portuguesa de Cardiopneumologistas  
Av. Rodrigues Sampaio, n.º 30 C - 5.º Esq. - 1150-280 Lisboa

#### **Edição**

Departamento de informação

#### **Director**

Ricardo Esteves

#### **Comissão Científica**

Amélia Oliveira  
Ana Cristina Reis  
Carla Lopes  
Carlos Lopes  
Cristina Beata  
Dipali Chotalal  
Ernesto Pereira  
Fernando Ribeiro  
Hélder Costa  
Helder Santos

Herminia Dias  
João Lobato  
Joaquim Castanheira  
Jorge Conde  
Jorge Narciso  
Maria João Torres  
Nuno Raposo  
Patrícia Guilherme  
Paulo Batista  
Paulo Caseiro

Paulo Viana  
Pedro Pires  
Rosa Coutinho  
Rosa Santos  
Rosa Teixeira  
Sandra Pedro  
Sónia Magalhães  
Sónia Mateus  
Sónia Ribeiro  
Telmo Pereira

#### **Redacção e Administração**

Cardiopulmonar  
Av. Rodrigues Sampaio, n.º 30 C - 5.º Esq.  
1150-280 Lisboa  
Email: revista@aptec.pt

#### **Paginação e Impressão**

FIG - Indústrias Gráficas, S.A.  
239 499 922 - fig@fig.pt

#### **Tiragem**

1600 Exemplares

#### **Periodicidade**

Semestral

Depósito legal: 104821/96

#### **Condições de Assinatura**

Anual: 20,00 €  
Avulso: 10,00 €

#### **Distribuição**

Gratuita a todos os Sócios da APTEC



### Nota Editorial

A Revista Cardiopulmonar é uma publicação semestral dedicada à promoção da investigação e divulgação da Cardiopneumologia em Portugal, baseada em artigos produzidos e elaborados por todos os Cardiopneumologistas, de forma livre e voluntariosa.

Após um interregno a Cardiopulmonar deseja voltar a ser a revista de referência para todos os Cardiopneumologistas, e para isso irá operar algumas mudanças no constituinte do seu corpo editorial e científico de modo a prestar uma informação com maior qualidade e valor acrescentado.

A Cardiopulmonar é uma plataforma comunicacional marcada pelo rigor, pela liberdade de opinião científica, pela abertura e pela pluralidade, independente de qualquer tipo de interesses políticos, económicos e de classe sectorial dentro da Cardiopneumologia.

A Revista Cardiopulmonar valorizará, nos seus conteúdos, a interacção com o ensino e a investigação científica nas áreas inerentes à Cardiopneumologia e outras áreas de conhecimento que com esta se cruzem no decorrer que actividade profissional, académica e se deparam, com a ciência, inovação e a pretendem partilhar e divulgar a todos os seus colegas de profissão.

Assim, esta revista Cardiopulmonar procura ser um dos modos de reactivar a comunicação entre a APTEC e os seus associados, que irá ter continuidade no ano de 2014, sem interrupções.

Cabe a este editor agradecer a todos aqueles que contribuíram com artigos originais, artigos de revisão e casos clínicos, e que já ansiavam pela sua publicação.

Muito Obrigado a todos.



Ricardo Esteves

Caro (a) Sócio (a)

É com enorme prazer que levamos até si esta edição da *Cardiopulmonar*. Após um interregno na sua publicação, a *Cardiopulmonar* retoma o seu lugar na divulgação do trabalho desenvolvido pelos Cardiopneumologistas, pretendendo esta Direção manter a periodicidade semestral da sua publicação.

No entanto, este número da *Cardiopulmonar* é, por outros motivos, uma edição especial. Primeiro porque é a primeira lançada neste novo ciclo da APTEC, sob uma nova Direção e com um novo Editor. É intenção da Direção da APTEC a aproximação aos sócios e aos Cardiopneumologistas em geral, com o conceito de que a APTEC são os Cardiopneumologistas. Não apenas aqueles que constituem os seus órgãos de direção mas TODOS os Cardiopneumologistas. É essa a linha condutora que está subjacente ao plano de ação delineado para o mandato 2013-2016 – uma APTEC mais próxima de si.

Outro fator que concorre para a importância acrescida desta edição prende-se com o lançamento do 19º Congresso Português de Cardiopneumologia. O 19º Congresso, a ter lugar nos próximos dias 28, 29 e 30 de Março no Centro de Congressos Lagoas Park em Oeiras, espelha no seu tema central o mote que rege esta Direção – “A APTEC e os Cardiopneumologistas”.

Com uma filosofia de Programa Científico centrado na entidade clínica ao invés da técnica, pretende esta reunião ser o mais abrangente possível, quer na sua forma quer na sua conceção.

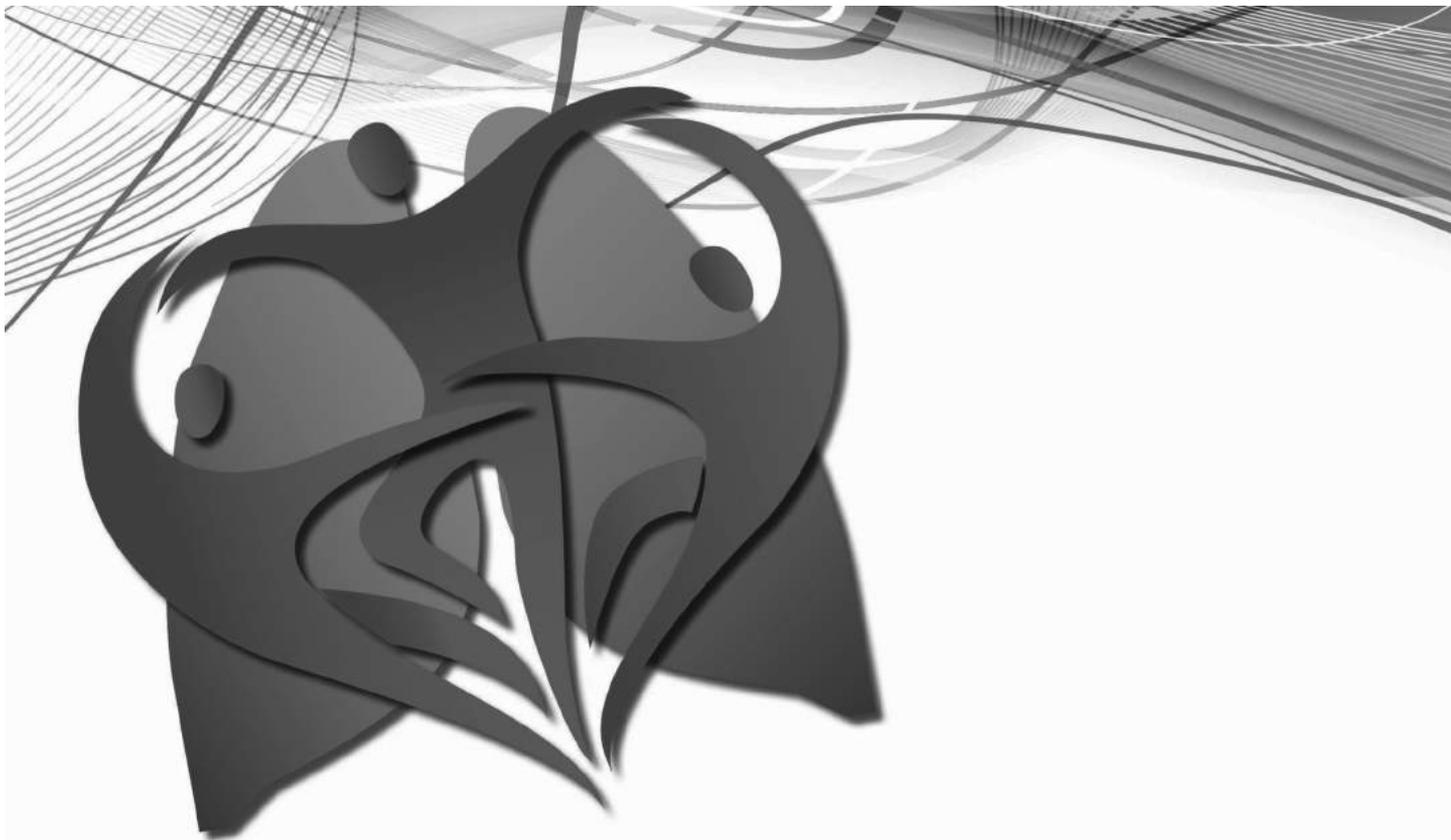
Reservamos também para esta edição um espaço para divulgar as atividades e eventos organizados e/ou apoiados pela APTEC que decorreram desde a última edição ou que decorrerão num futuro próximo. Esta é a prova que a APTEC não está adormecida mas sim bem desperta e empenhada em construir um futuro melhor para a Cardiopneumologia e para os Cardiopneumologistas.

Não queria deixar de nesta primeira edição publicada por esta Direção, saudar a anterior, nas pessoas do Dr. Hélder Santos enquanto ex-presidente e do Professor Doutor Telmo Pereira enquanto ex-editor da *Cardiopulmonar* e agradecer o trabalho desenvolvido e que nos serve de inspiração para continuarmos.

Saudações associativas



Presidente da Direção Nacional



# A APTEC e os Cardiopneumologistas



19º Congresso Português  
de Cardiopneumologia  
28, 29 e 30 de Março de 2014  
Centro de Congressos Lagoas Park - Oeiras

CONTACTOS DO SECRETARIADO

Rua 1º Maio, n.º 2, 1.º andar, Porto Bordalo - Santa Clara  
3040-206 Coimbra

Tlf: 239 801 008 | Tlm: 912 520 572 | Fax: 239 810 653  
congresso19@aptec.pt | www.aptec.pt

# ÍNDICE

<b>Editorial</b> .....	<b>1</b>
 <b>Artigos Originais</b>	
A Miocardiopatia Takotsubo na Realidade Portuguesa .....	<b>5</b>
Drenagem Linfática Manual: Influência no Fluxo Venoso .....	<b>17</b>
 <b>Artigos de Revisão</b>	
Perfil rítmico no doente hipertenso: Estudo por Holter .....	<b>22</b>
 <b>Casos Clínicos</b>	
Revisão Bibliográfica a propósito de Crise Hipertensiva no Serviço de Urgência .....	<b>28</b>
Repercussões da Perfusão Regional no Tratamento do Melanoma Cutâneo .....	<b>32</b>
Enfarte Agudo por Bridging Miocárdico .....	<b>39</b>
Cardiomiopatia de Takotsubo - a propósito de um caso clínico .....	<b>41</b>

# A MIOCARDIOPATIA TAKOTSUBO NA REALIDADE PORTUGUESA

Ricardo Crespo<sup>1</sup>, Rui Paulino<sup>1</sup>, Rafael Bernardo<sup>1,2</sup>, Marta Aires de Sousa<sup>1</sup>

## Resumo

**Introdução:** A Miocardiopatia Takotsubo (MT) é uma cardiopatia rara caracterizada no onset por toracalgia e balonamento do ventrículo esquerdo com subsequente disfunção ventricular devido a alterações de cinética segmentar (ACS), e alterações electrocardiográficas sugestivas de enfarte agudo do miocárdio, na ausência de doença coronária significativa. O conhecimento sobre a população portuguesa com MT é parco, devido à sua rara prevalência.

**Objectivo:** O objectivo deste estudo prende-se com a descrição clínica e demográfica de doentes com MT na região de Lisboa.

**Metodologia:** Foram retrospectivamente analisados dados, recolhidos em três hospitais, de 23 doentes diagnosticados com MT sem estenose coronária  $\geq 50\%$ , tendo sido incluídas no estudo as alterações encontradas por ventriculografia, ecocardiografia e electrocardiograma (ECG).

**Resultados:** A maioria dos pacientes era do género feminino ( $n=18$ , 78,3%), e a média de idades foi de  $63,17 \pm 15,26$  anos. Dor retrosternal foi o sintoma mais predominante ( $n=21$ ; 91,3%), sendo hipertensão o factor de risco mais comum ( $n=14$ , 60,9%). A ventriculografia demonstrou que a ACS dominante foi acinésia apical ( $n=16$ , 80%). O ECG revelou que a maioria dos doentes não apresentou alterações de segmento ST ( $n=10$ , 43,5%), mas sim inversão da onda T nas derivações pré-cordiais anteriores e laterais ( $n=11$ , 47,8%).

**Conclusões:** O presente estudo confirmou que a MT afecta predominantemente indivíduos do género feminino em idade pós-menopausa, e que estes apresentam mais frequentemente dor retrosternal. No ECG, a ausência de alterações no segmento ST foi um achado surpreendente, apesar do envolvimento apical na ventriculografia.

## Palavras-chave

Miocardiopatia Takotsubo; Miocardiopatia de Stress; Balonamento Transitório do Ventrículo Esquerdo; Electrocardiografia; Ecocardiografia; Ventriculografia.

## Introdução

A Miocardiopatia Takotsubo (MT), também conhecida como Miocardiopatia de Stress, Miocardiopatia de Ampulla, ou “Balonamento” Transitório do Ventrículo Esquerdo (VE), recebeu o seu nome devido à sua semelhança com uma armadilha de polvo japonesa (caracterizada por um fundo redondo e um pescoço estreito), tendo sido descrita pela primeira vez no Japão em 1990 (1). Esta semelhança advém da morfologia telessistólica do VE, que decorre das alterações de cinética dos segmentos apicais (acinésia, discinésia ou hipocinesia, mais frequentemente); ainda assim, as alterações de cinética poderão também cingir-se aos segmentos médios do VE ou aos segmentos meso-apicais (1–3).

Esta patologia é frequentemente confundida com um Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), devido à sintomatologia coincidente com a de Síndrome Coronário Agudo (SCA) e pela existência de alterações de repolarização ventricular no electrocardiograma (ECG) sugestivas de cardiopatia isquémica; os sintomas mais comuns são a dor retroesternal, seguindo-se a dispneia, podendo também ocorrerem vômitos, náuseas e síncope, neste quadro (3–6). As alterações electrocardiográficas mais comuns passam pelo supradesnivelamento do segmento ST nas derivações pré-cordiais e a inversão da onda T (4; 7; 8). No entanto, verifica-se uma heterogeneidade relativa no padrão de alterações de repolarização, podendo estas mesmas ser inespecíficas ou até inexistentes (4; 9; 10). Outras alterações compreendem o prolongamento do intervalo QT com a evolução da doença (11; 12).

Apesar das alterações no ECG e na sintomatologia, a realização de coronariografia revela uma ausência de lesão coronária significativa ( $>50\%$ ) na maioria dos casos (12; 13), pelo que esta ocorrência e a presença de alterações de cinética segmentar, para além do território de uma única artéria coronária, se encontram na base dos critérios diagnósticos aceites para a MT (9; 14).

Esta patologia encontra-se mais predominantemente em mulheres no pós-menopausa, com média de idades entre 58 e 75 anos (12; 15). O seu mecanismo desencadeante está frequentemente associado a um agente de stress físico ou psicológico, como pneumonia ou asma,

<sup>1</sup>Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia;

<sup>2</sup>Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Serviço de Cardiologia.

ou a morte de um familiar, respectivamente; esta associação leva a pensar que a elevação dos níveis de catecolaminas e da estimulação adrenérgica possam estar na base da patogénese da MT (4; 8). Os factores de risco exibidos por doentes com MT são bastante semelhantes aos observados em doentes com doença coronária, tais como hipertensão, dislipidémia, diabetes e/ou hábitos tabágicos; ainda assim, não se verifica qualquer correlação dos mesmos com a predisponibilidade para MT (5; 6; 16). A característica mais icónica é a reversibilidade completa e espontânea das alterações, a qual pode ser comprovada por uma progressão positiva da Fração de Ejeção (FEj) (8; 12).

A MT é uma condição em crescente valorização diagnóstica, permanecendo todavia fracamente reconhecida devido à rara prevalência na população mundial. Em Portugal, existe uma grande ausência de estudos realizados sobre a MT, não estando estabelecido o modo de manifestação desta patologia em doentes portugueses, comparativamente a estudos de outros países.

Assim, o objectivo deste estudo é caracterizar a população portuguesa que está afectada a esta patologia e as manifestações que desta possam advir. Procurou-se interpretar as características clínicas, achados significativos ao nível do ECG e de outros exames diagnósticos, assim como o espectro demográfico onde a MT se insere na realidade portuguesa.

## Material e Métodos

### População e Critérios de Elegibilidade

Foram retrospectivamente recolhidos os dados relativos à informação clínica e carácter demográfico de doentes com o diagnóstico de MT que realizaram cateterismo cardíaco entre 2008 e 2011, em três instituições hospitalares da área de Lisboa – Hospital de Santa Marta, Hospital Curry Cabral e Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca. Tendo estes critérios como base, foram inicialmente admitidos 25 doentes no estudo. Por outro lado, foram considerados como critérios de exclusão a detecção de feocromocitoma, hemorragia intracriana ou subaracnóidea, traumatismo craniano recente, miocardite, miocardiopatia hipertrófica e presença de estenose superior a 50%, avaliada por coronariografia; estes critérios baseiam-se nos modelos existentes e recomendados (3; 14; 16), e devem-se à potencialidade das condições supracitadas derivarem num excesso de catecolaminas e alterações de cinética segmentar semelhantes às exibidas por MT. Foram excluídos dois doentes, devido ao diagnóstico de estenose superior a 50% em uma ou mais artérias coronárias, por coronariografia, sendo possível avaliar um total de 23 indivíduos.

### Variáveis

Foram recolhidos os dados demográficos relevantes ao género, idade, altura, peso e factores de risco para cardiopatia, assim como os dados clínicos referentes à sintomatologia de base, avaliação electrocardiográfica, ecocardiográfica, por cateterismo e análises laboratoriais.

### Electrocardiograma (ECG)

As variáveis electrocardiográficas foram recolhidas de três momentos na progressão da doença. O primeiro visando corresponder ao onset, englobou ECGs realizados entre o próprio dia de início dos sintomas e cinco dias após o mesmo. Os restantes momentos visaram ilustrar o follow-up destes doentes, tendo sido recolhidos os ECGs realizados entre quatro a dez dias após o início sintomático, disponíveis em nove doentes, e também os ECGs realizados entre dois a nove meses após o onset, disponíveis em apenas seis doentes. Somente quatro doentes apresentaram este follow-up em ambos os momentos descritos.

Foram discriminados os seguintes parâmetros dos ECGs recolhidos: ritmo cardíaco, alterações de condução eléctrica, alterações de segmento ST e/ou onda T, e presença de ondas Q patológicas.

### Cateterismo Cardíaco e Ecocardiograma

Todos os doentes foram submetidos a cateterismo cardíaco e coronariografia, tendo estes sido realizados no próprio dia de início sintomático ou até seis dias após o mesmo. A coronariografia permite avaliar a presença e grau de lesões estenóticas das artérias coronárias, de forma a excluir a doença coronária ou trombose aguda como causa.

As alterações de cinética segmentar iniciais (entre o dia de início dos sintomas a seis dias após) foram avaliadas por ventriculografia (em 20 doentes) e/ou por ecocardiografia (em 10 indivíduos). Igualmente por ventriculografia ou ecocardiografia, a FEj medida foi recolhida em quatro momentos da progressão da doença. No primeiro, foi procurado ilustrar as condições mais semelhantes ao onset, pelo que a FEj foi recolhida entre o próprio dia de início de sintomas a seis dias após, em 20 dos doentes. Nos restantes momentos, o follow-up mais avançado incluiu valores de FEj entre quatro a 10 dias após o início de sintomas (disponível em oito doentes), 12 a 17 dias após (disponível em quatro doentes), e finalmente três semanas a dez meses após (disponível em 13 doentes). Apenas dois doentes reuniram medições de FEj nos quatro momentos descritos, ao passo que sete não realizaram qualquer follow-up neste sentido, após uma avaliação inicial dos valores.

## Análises Laboratoriais

Os níveis de troponina I foram medidos em 22 doentes, tendo o seu pico sido registado num período entre o início dos sintomas e sete dias após o mesmo. Consideram-se valores anormais níveis de troponina superiores a 0,10 ng/ml.

## Análise Estatística

Para o tratamento de dados, foi utilizada a versão 17 do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

## Resultados

### Dados Demográficos e Biométricos

A média de idades foi de  $63,17 \pm 15,26$  anos, sendo a maioria da amostra constituída por indivíduos do género feminino ( $n=18, 78,3\%$ ). A amostra apresentou uma média de altura e peso de  $161,09 \pm 9,09$  cm e  $69,91 \pm 13,91$  kg, respectivamente, derivando-se uma média de índice de massa corporal de  $26,9 \pm 4,78$ .

### Apresentação Clínica

Das características da amostra que determinam a presença de risco para doença cardiovascular, o presente estudo revela a hipertensão como o factor de risco mais comum ( $n=14, 60,9\%$ ), seguindo-se a dislipidémia ( $n=11, 47,8\%$ ) - Tabela 1. Dos 23 doentes, três não apresentaram qualquer factor de risco cardiovascular. Quanto ao quadro sintomático, a queixa mais comum foi de dor retrosternal ( $n=21; 91,3\%$ ).

Tabela 1 - Apresentação clínica dos 23 doentes com MT

Factores de Risco	Número (%)	Sintomas	Número
Hipertensão arterial	14 (60,9%)	Dor retrosternal	21 (91,3)
Dislipidémia	11 (47,8%)	Diaforese	2 (8,7%)
Tabagismo	6 (26,1%)	Síndrome Coronário Agudo	2 (8,7%)
Obesidade	2 (8,7%)	Emésse	2 (8,7%)
História familiar de doença coronária	2 (8,7%)	Palpitações	1 (4,4%)
Diabetes	2 (8,7%)		
Hipercolesterolemia	1 (4,4%)		
Sem factores de risco	3 (13,0%)		

### Electrocardiograma

Não se verificaram alterações significativas de ritmo cardíaco, ao que a maioria dos doentes se encontrava em ritmo sinusal nos três momentos ( $n=21, 91\%$ ;  $n=8, 89\%$ ;  $n=5, 83\%$ , respectivamente), sendo a fibrilhação auricular o único ritmo de base diferente.

A par da repolarização ventricular, as alterações no seg-

mento ST mais comumente verificadas no onset reportaram-se a um supradesnivelamento nas derivações laterais, nas derivações da parede lateral alta e nas derivações anteriores, derivando-se de cada uma destas uma frequência de 21,7% ( $n=5$ ). No entanto, quatro a 10 dias depois, verificou-se apenas infradesnivelamentos do segmento ST nas derivações anteriores e laterais. Ainda assim, a maior percentagem de doentes em cada um dos momentos não apresentou quaisquer alterações ao nível do segmento ST ( $n=10, 43,5\%$ ;  $n=5, 55,5\%$ ;  $n=6, 100\%$ ), como representado na Tabela 2. Já ao nível de alterações da onda T, o início sintomático figurou com maior frequência em ondas T negativas nas derivações laterais e anteriores ( $n=11, 47,8\%$ ). Após quatro a 10 dias, a maioria dos doentes continuou a apresentar ondas T negativas nas derivações laterais ( $n=7, 77,8\%$ ), sendo que dois a nove meses depois, não existiam alterações que se destacassem (Tabela 3).

Tabela 2 - Alterações do segmento ST

Factores de Risco	Número (%)	Sintomas	Número
Hipertensão arterial	14 (60,9%)	Dor retrosternal	21 (91,3)
Dislipidémia	11 (47,8%)	Diaforese	2 (8,7%)
Tabagismo	6 (26,1%)	Síndrome Coronário Agudo	2 (8,7%)
Obesidade	2 (8,7%)	Emésse	2 (8,7%)
História familiar de doença coronária	2 (8,7%)	Palpitações	1 (4,4%)
Diabetes	2 (8,7%)		
Hipercolesterolemia	1 (4,4%)		
Sem factores de risco	3 (13,0%)		

### ECG - Electrocardiograma

Tabela 3 - Alterações da onda T

Alterações da onda T	Onset	4-10 dias depois	2-9 meses dep.
	n (%)	n (%)	n (%)
Negativa nas derivações laterais	11 (47,8%)	7 (77,8%)	2 (33,3%)
Negativa nas derivações anteriores	11 (47,8%)	4 (44,4%)	2 (33,3%)
Alterações inespecíficas nas derivações inferiores	6 (26,1%)	4 (44,4%)	2 (33,3%)
Negativa nas derivações inferiores	4 (17,4%)	2 (22,2%)	0 (0%)
Negativa nas derivações da parede lateral alta	4 (17,4%)	4 (44,4%)	1 (16,7%)
Alterações inespecíficas nas derivações laterais	3 (13,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alterações inespecíficas nas derivações da parede lateral alta	1 (4,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Inversão difusa	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)
Alterações inespecíficas difusas	0 (0%)	0 (0%)	2 (33,3%)
Sem alterações	8 (34,8%)	1 (11,1%)	2 (33,3%)
Nº de doentes que realizaram ECG	23	9	6

### ECG - Electrocardiograma

Apesar da presença de ondas Q patológicas não ter sido constatada na maioria dos casos no onset (n=17, 73,9%), quando existentes, estas foram comumente observadas nas derivações inferiores (n=4, 17,4%). Similarmente, não foram encontradas perturbações da condução na maioria dos doentes (n=19, 82,6%) no primeiro momento, pelo que as existentes foram mais frequentemente bloqueios auriculo-ventriculares de 1º grau (n=3, 13%).

### Cateterismo Cardíaco

A coronariografia evidenciou a ausência de lesões coronárias na maior parte da amostra, obtendo-se uma frequência de 82,6% (n=19). Ainda assim, dois doentes apresentaram uma estenose de pelo menos 30% na artéria descendente anterior, e num doente obteve-se estenose inferior a 30% nesta coronária, assim como na coronária direita. Apenas um doente apresentou estenose de 40-50% na artéria descendente anterior e menos de 50% na artéria circunflexa. Quanto à ventriculografia, esta apenas foi realizada em 20 doentes, sendo possível diagnosticar alterações de cinética segmentar com predomínio de acinesia apical (n=16, 80%), seguindo-se acinésia anterior (n=8, 40%) e lateral (n=7, 35%). As referidas alterações de cinética segmentar estão representadas na Figura 1.

As alterações de cinética segmentar evidenciadas pelo ecocardiograma demonstram predominantemente acinesia (n=5, 50%) e hipocinesia (n=4, 40%) dos segmentos apicais (Figura 1).

### Ecocardiograma

As alterações de cinética segmentar evidenciadas pelo ecocardiograma demonstram predominantemente acinesia (n=5, 50%) e hipocinesia (n=4, 40%) dos segmentos apicais (Figura 1).

### Análises Laboratoriais

Dos 22 doentes nos quais foram medidos os níveis de troponina, o pico destes valores ocorreu entre o dia de início dos sintomas e três dias depois. O pico da troponina apresentou uma média de valores de  $3,96 \pm 7,24$  ng/mL.

### Discussão

Os resultados demográficos da amostra apontam para uma concordância para com o padrão exibido na maioria dos estudos, isto é, que a MT afecta predominantemente indivíduos do sexo feminino em idade pós-menopausa (4; 8; 13). Ainda assim, ao longo do estudo foram encontrados quatro doentes do género masculino, todos com idade inferior a 50 anos.

Em termos de quadro sintomático e de factores de risco, a amostra apresenta-se semelhante a estudos prévios, onde a dor retrosternal, a hipertensão e a dislipidémia são, respectivamente, os elementos mais comuns deste perfil; perfil este sugestivo de cardiopatia isquémica. Num estudo realizado por Regnante et al (2009) em 70 doentes diagnosticados com MT em dois hospitais do estado de Rhode Island, nos EUA, entre 2004 e 2008, os factores de risco mais comuns foram também hipertensão e dislipidémia; porém, apesar da dor retrosternal ser de facto o sintoma mais prevalente, a dispneia associada foi também deveras frequente, algo que não se observou no presente estudo. Vidi et al (2009) verificaram os mesmos resultados em 34 doentes com MT, analisados retrospectivamente durante cinco anos, nos EUA. Ainda assim, os factores de risco cardiovasculares exibidos pela amostra são relativamente comuns para a população na faixa etária em questão, ao que seria duvidoso correlacioná-los especificamente com a MT.

Ao contrário da tendência formada pela caracterização electrocardiográfica da MT, verificou-se no presente estudo que o padrão dominante é a ausência de alterações do segmento ST, tanto no início dos sintomas como nos períodos de follow-up estipulados. Estes resultados vêm consolidar a ausência de um padrão electrocardiográfico absoluto e patognomónico da doença, uma vez que seriam expectáveis alterações do segmento ST, especialmente supradesnivelamento nas derivações pré-cordiais, como relatado na maioria dos estudos existentes

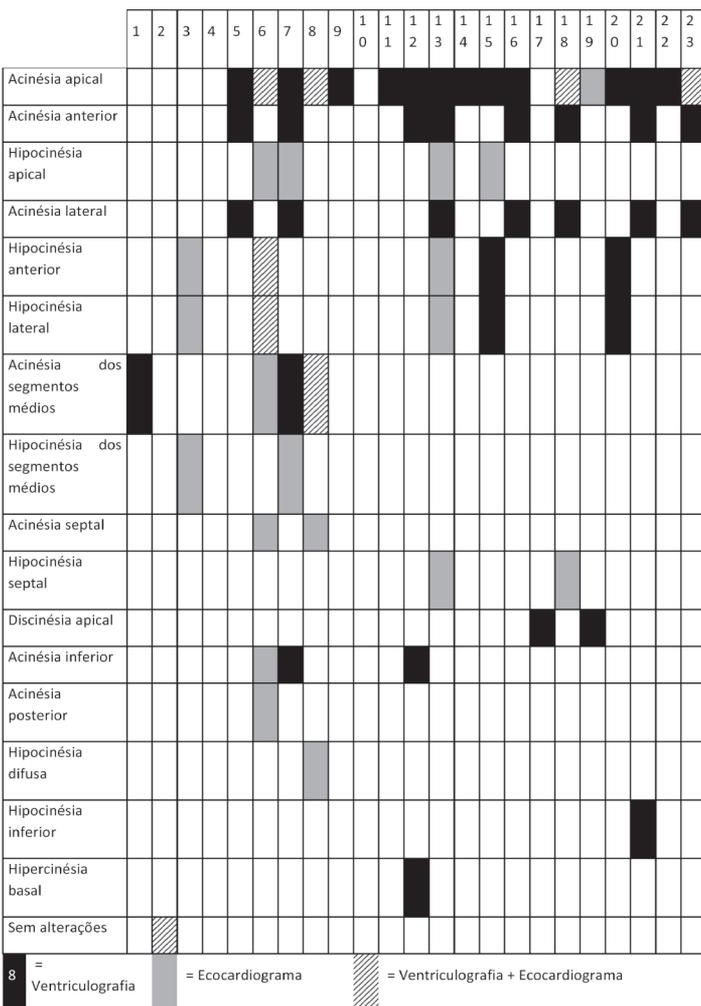


Figura 1 - Alterações de cinética segmentar avaliadas por ecocardiograma e/ou ventriculografia

(17). Numa amostra semelhante à do presente estudo (22 doentes), recolhida num período de 32 meses por Sharkey et al (2005), verificou-se uma predominância de supradesnivelamento do segmento ST, habitualmente de V1 a V3, e o mesmo se verificou com uma maior amostra (136 doentes), recolhida entre 2001 e 2008 (8). Esta ausência de alterações do segmento ST vem contrariar a tendência observada em doentes com MT, pelo que incrementa a noção de uma variabilidade de padrões electrocardiográficos nestes doentes (3); de facto, visualizaram-se frequentemente alterações inespecíficas da repolarização ventricular difusas. Por outro lado, foi possível observar um domínio da inversão da onda T nas derivações pré-cordiais da parede anterior e lateral, o que vem ao encontro dos achados na literatura existente (8; 10).

A MT surge como uma condição reconhecidamente benigna em termos prognósticos, pelo que se verifica uma resolução das alterações principais manifestadas, assim como do quadro sintomático. É provável que esta evolução benigna esteja na base da variabilidade de manifestações electrocardiográficas, não sendo no entanto possível estratificar a progressão da doença e estabelecer uma correlação da mesma com o padrão electrocardiográfico apenas com base nos dados presentes.

Quanto às alterações de cinética segmentar, a ventriculografia identificou um envolvimento predominante do ápex do VE e sua acinesia. Esta afecção preferencial dos segmentos apicais encontra-se de acordo com o perfil típico da MT identificado por ventriculografia (4–6), sendo contemplada a hipótese de tal se dever à maior enervação simpática do ápex e, portanto, a sua maior susceptibilidade de sofrer alterações por sobrestimulação adrenérgica. Num estudo retrospectivo de 107 doentes norte-americanos, entre 2000 e 2007, Singh et al (2010) verificaram alterações de cinética, mais proeminentes ao nível das paredes anterior e lateral, o que constitui a segunda e terceira alterações de cinética mais frequentes, avaliadas por ventriculografia. Os resultados ilustram a frequência do envolvimento de determinada parede e/ou segmento(s) ventriculares, porém este verificou-se tanto isoladamente como em concomitância com outras paredes e/ou segmentos. No entanto, as mesmas alterações visualizadas por ecocardiograma transtorácico não reflectem de forma tão exuberante este padrão; estima-se que a distribuição de alterações de cinética segmentar visualizadas por esta técnica se deva ao facto de nem todos os doentes terem realizado ecocardiograma após o início sintomático.

A natureza retrospectiva analítica do estudo condicio-

na as conclusões possíveis de se obter, uma vez que nem todos os dados pretendidos se encontravam disponíveis na totalidade da amostra. Por outro lado, seria benéfico incluir outras variáveis como os agentes de stress (físico ou psicológico) precipitantes desta condição, a análise dos níveis de catecolaminas, uma vez que a patogénese da MT assenta principalmente na hipótese de uma resposta adrenérgica exagerada. No entanto, o registo destas variáveis não faz parte da prática comum e, portanto, a análise retrospectiva dos dados carece da liberdade da sua inclusão. Por outro lado, um estudo de natureza longitudinal poderia garantir um follow-up mais específico e adequado dos doentes com MT, de forma a melhor ilustrar a sua evolução no ECG e no ecocardiograma. Sugerem-se estudos posteriores e uma avaliação padronizada para a melhor compreensão da progressão da doença.

Devido à rara incidência da MT na população, a amostra colhida utiliza um número limitado de indivíduos, condicionando por vezes o processamento estatístico de alguns dados obtidos. Ainda assim, alguns estudos utilizam amostras de dimensões relativamente semelhantes, recolhendo dados de registos mais antigos, como é o caso de Sharkey et al (2005).

Dado a amostra ter sido recolhida de apenas três hospitais da zona de Lisboa, sugerem-se estudos futuros que incluam instituições dispersas por diferentes regiões do país de forma a obter uma caracterização mais completa da população portuguesa.

## Conclusão

Do conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo a avaliar as características da população portuguesa afectada por MT indicando uma afecção preferencial de MT em mulheres em fase pós-menopausa, acompanhada frequentemente de hipertensão arterial e dislipidémia. A apresentação da MT envolveu tipicamente dor retroesternal e o pico dos níveis de troponina incrementam a semelhança clínica para com SCA. As alterações de cinética segmentar apresentaram um predomínio apical, seguindo-se da parede antero-lateral. Surpreendentemente, verificou-se uma maior ausência de alterações do segmento ST, no ECG. Estudos futuros serão úteis para o entendimento da doença, de forma a consolidar os resultados e conclusões obtidos neste, mas também para aprofundar os mecanismos subjacentes à patogénese e evolução fisiopatológica. Sugere-se a inclusão de um maior número de instituições, com alargada distribuição regional pelo país. Visa-se desta forma uma melhor compreensão da MT não só num prisma local, como também numa perspectiva nacional e global.

## Referências bibliográficas

1. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am. Heart J* 2008 Mar;155(3):408-417.
2. Akashi YJ, Musha H, Kida K, Itoh K, Inoue K, Kawasaki K, Hashimoto N, Miyake F. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail* 2005 Dez;7(7):1171-1176.
3. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005 Fev;111(4):472-479.
4. Opolski G, Pawlak MM, Roik MF, Kochanowski J, Scisło P, Piatkowski R, Kochman J, Karpiński G, Kowalik R, Grabowski M, Balsam P, Filipiak KJ. Clinical presentation, treatment, and long-term outcomes in patients with takotsubo cardiomyopathy. Experience of a single cardiology center. *Pol. Arch. Med.* Wewn 2010 Jun;120(6):231-236.
5. Regnante RA, Zuzek RW, Weinsier SB, Latif SR, Linsky RA, Ahmed HN, Sadiq I. Clinical characteristics and four-year outcomes of patients in the Rhode Island Takotsubo Cardiomyopathy Registry. *Am. J. Cardiol* 2009 Abr;103(7):1015-1019.
6. Vidi V, Rajesh V, Singh PP, Mukherjee JT, Lago RM, Venesy DM, Waxman S, Pyne CT, Piemonte TC, Gossman DE, Nesto RW. Clinical characteristics of tako-tsubo cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol* 2009 Ago;104(4):578-582.
7. Athanasiadis A, Vogelsberg H, Hauer B, Meinhardt G, Hill S, Sechtem U. Transient left ventricular dysfunction with apical ballooning (tako-tsubo cardiomyopathy) in Germany. *Clin Res Cardiol* 2006 Jun;95(6):321-328.
8. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, Haas TS, Hodges JS, Maron BJ. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol* 2010 Jan;55(4):333-341.
9. Dib C, Asirvatham S, Elesber A, Rihal C, Friedman P, Prasad A. Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy). *Am. Heart J* 2009 Mai;157(5):933-938.
10. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am. J. Cardiol* 2008 Jun;101(12):1723-1728.
11. Mitsuma W, Kodama M, Ito M, Tanaka K, Yanagawa T, Ikarashi N, Sugiura K, Kimura S, Yagihara N, Kashimura T, Fuse K, Hirono S, Okura Y, Aizawa Y. Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol* 2007 Jul;100(1):106-109.
12. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int. J. Cardiol* 2008 Mar;124(3):283-292.
13. Singh NK, Rumman S, Mikell FL, Nallamotheu N, Rangaswamy C. Stress cardiomyopathy: clinical and ventriculographic characteristics in 107 North American subjects. *Int. J. Cardiol* 2010 Jun;141(3):297-303.
14. Bybee KA, Motiei A, Syed IS, Kara T, Prasad A, Lennon RJ, Murphy JG, Hammill SC, Rihal CS, Wright RS. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Electrocardiol* 2007 Jan;40(1):38.e1-6.
15. Inoue M, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Fujino N, Sakata K, Funada A, Tatami R, Ishise S, Kanaya H, Mabuchi H. Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction. *Circ. J* 2005 Jan;69(1):89-94.
16. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, Schunkert H, Radke PW. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007 Set;132(3):809-816.
17. Silva C, Gonçalves A, Almeida R, Dias P, Araújo V, Gavina C, Maciel MJ. Transient left ventricular ballooning syndrome. *Eur. J. Intern. Med* 2009 Set;20(5):454-456.

# BASES ELECTROFISIOLÓGICAS CARDÍACAS:

## SISTEMA DE EXCITAÇÃO SARCOLEMAL, SISTEMA COUPLING EXCITAÇÃO-CONTRACÇÃO,

### SISTEMA CONTRÁCTIL

Paula Oliveira<sup>1</sup>, Telmo Pereira<sup>2</sup>

#### Resumo

A actividade eléctrica cardíaca é gerada e propagada por potenciais de acção, criados por gradientes electroquímicos existentes entre as membranas de cada cardiomiócito. Por sua vez, a formação desse potencial de acção depende da abertura e fecho – processo de “gating”- de proteínas especializadas, designadas por canais iónicos, responsáveis pelo movimento de iões através do sarcolema dos cardiomiócitos. Assim, quando estas sofrem alterações genéticas provocam síndromes arrítmicas características.

Esta revisão sumaria as bases electrofisiológicas cardíacas para um melhor entendimento das canalopatias.

**Palavras-chave:** canalopatias, canais iónicos cardíacos, electrofisiologia celular cardíaca, cardiomiócito, acoplamento excitação-contracção.

#### Introdução

Num coração normal, a actividade eléctrica cardíaca inicia-se com um impulso eléctrico espontâneo das células de “pacemaker” no nódulo Sino-Auricular (1,2) que se propaga por todo o sistema de condução cardíaco. Esse sinal eléctrico é, posteriormente, traduzido num sinal mecânico, que consiste na contracção dos miofilamentos proteicos cardíacos, de modo a originar a sístole cardíaca (3).

Neste artigo faz-se uma pequena revisão acerca dos três principais sistemas inerentes a este processo - sistema de excitação sarcolemal, coupling excitação-contracção e contráctil – assim como, abordar algumas das patologias a eles associadas.

#### Cardiomiócito: a pedra basilar do coração

O músculo cardíaco é composto por cardiomiócitos e células de tecido conectivo, células musculares lisas vasculares e endoteliais (4). Os cardiomiócitos são células de grande dimensão, separadas, longitudinalmente, por discos intercalares, que proporcionam conexões mecânicas fortes entre as células adjacentes. Encontram-se ligadas por gap-junctions, vias de baixa resistência responsáveis pela propagação eléctrica entre as células (4,5)

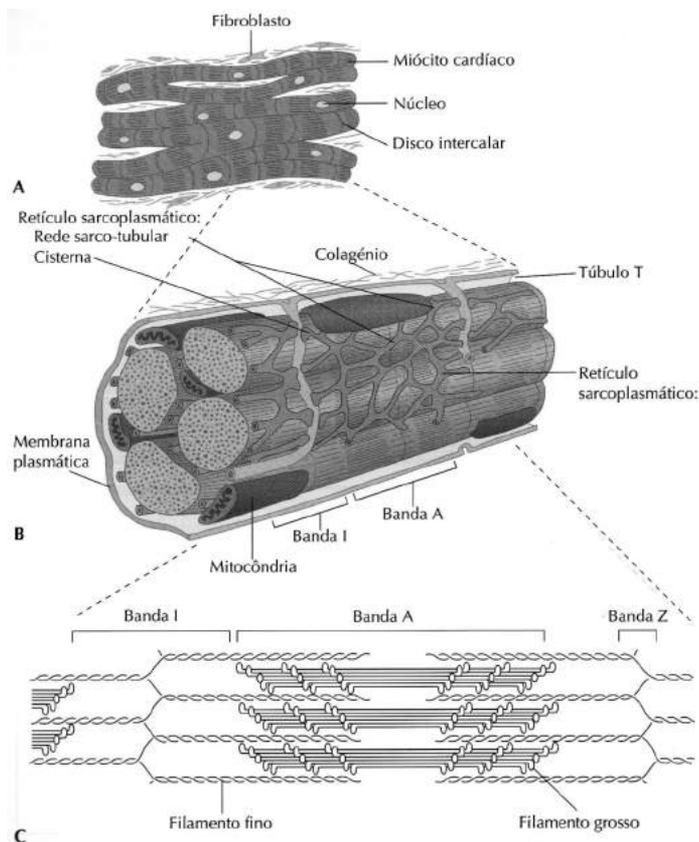


Fig. 1 - Estrutura do coração: A) Cardiomiócito; B) Miofilamentos; C) Sarcómero (Braunwald et al4).

(fig.1A). Cada célula é revestida por uma membrana celular, o sarcolema, contínua com as membranas tubulares transversas (Túbulos T), que se estendem desde o meio extracelular até ao interior da célula, permitindo que a despolarização alcance em profundidade a célula cardíaca (4,6). Normalmente, o núcleo, detentor de informação genética, tem uma localização central, contudo, alguns cardiomiócitos apresentam vários núcleos (6). Outros dois organelos importantes são as mitocôndrias, produtoras de energia, e o retículo sarcoplasmático (RS), regulador da concentração de  $Ca^{2+}$  (4,6) (fig.1B).

Cada cardiomiócito é composto por miofilamentos, organizados numa malha regular de filamentos grossos e finos, responsáveis pelo seu aspecto estriado (fig.1B). Por

<sup>1</sup> Consultório de Cardiologia Dr. Ribeiro Santos

<sup>2</sup> Departamento de Ciências Imagiológicas e Biosinais da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

sua vez, os miofilamentos são constituídos por sarcómeros. Cada sarcómero é delimitado por duas bandas Z, que contêm uma banda A e duas meias bandas I (fig.1C). As bandas A são formadas por filamentos grossos compostos por miosina, onde se interdigitam filamentos finos a partir de duas meias bandas I adjacentes. Estes últimos são compostos por actina e pelas proteínas reguladoras tropomiosina (Tm) e troponina (Tn) (4,7).

Os cardiomiócitos podem ser integrados em três grandes sistemas: 1) sistema de excitação sarcolemal, que participa na propagação do potencial de acção (PA) e funciona como um desencadeante dos eventos intracelulares responsáveis pela contracção cardíaca; 2) sistema de coupling excitação-contracção intracelular, processo a partir do qual o sinal de excitação eléctrica é traduzido num sinal químico que, por sua vez, activa o 3) sistema contráctil, um motor molecular baseado na formação de pontes cruzadas (crossbridges) (4,7).

### Sistema de excitação:

canais iónicos e respectivas Fases do potencial de acção

Os canais iónicos são proteínas transmembranares hidrofílicas, integrados no sarcolema, com mecanismos intrínsecos, voltagem e tempo dependentes, funcionando como “poros” e filtros selectivos de iões específicos:  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  e  $Cl^-$  (8). Podem ser proteínas simples codificadas por um único gene ou complexos de múltiplas e distintas proteínas codificadas por vários genes (3).

A abertura, encerramento ou inactivação destes canais – processo de “gating” – determina a morfologia e duração do PA (3). Contudo, este processo pode ser perturbado devido a mutações nos genes que codificam as proteínas destes canais. Assim, mutações de ganho de função fazem com que os canais sejam activados precocemente e inactivados tardiamente; e as mutações de perda de função provocam uma activação tardia e uma inactivação precoce. Estas alterações têm consequências funcionais nefastas nas correntes iónicas, que se traduzem, fenotipicamente, nas síndromes hereditárias designadas por canalopatias (2,9).

Seguidamente, serão descritas as várias fases do PA, respectivos canais iónicos e possíveis patologias associadas.

### Potencial de membrana

Em repouso celular, existe uma situação de equilíbrio no qual não há praticamente troca de iões (10), caracterizado por uma desigual distribuição iónica determinada pela permeabilidade da membrana celular, assim como pelos seus gradientes químicos e eléctricos (3,10). Existe portanto um potencial de repouso que varia conforme o

tipo de miócito, situando-se entre os  $-70$  e os  $-100$  mV (10). Assim, temos um meio extracelular predominantemente positivo, devido à presença de uma maior concentração de catiões, tais como  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$  e uma menor quantidade de  $K^+$  e  $Cl^-$ . Por seu turno, o meio intracelular é negativo dada a elevada concentração de proteínas e aniões (aspartatos, glutamatos, proteínatos, etc) (tabela 1). Embora a concentração de  $K^+$  seja maior em meio intracelular, esta não é suficiente para anular a carga negativa das proteínas e aniões (11,12).

Aquando da excitação celular, este equilíbrio é subitamente alterado, ocorrendo uma inversão da polaridade da membrana, ao qual se designa potencial de acção (10,13). A sua manutenção depende da presença de ATP, de modo que, se a sua produção estiver comprometida, ocorrerá uma diminuição nos “gradientes” iónicos, com consequente morte celular (13).

Electrólito	Meio extracelular	Meio intracelular	Relação extracelular/intracelular
$Na^+$	135 a 145 mEq/L	10 mEq/L	14:1
$K^+$	3,5 a 5,5 mEq/L	155 MEq/L	1:30
$Ca^{2+}$	2 mEq/L	10-4 mEq/L	$2 \times 10^{-4} = 1$
$Mg^{2+}$	2 mEq/L	15 mEq/L	0,1333
$Cl^-$	95 a 110 mEq/L	20 a 30 mEq/L	4:1
Proteínas	2 mEq/L	90 mEq/L	0,022

Tab. 1 - Concentração electrolítica normal no meio extra e intracelular (adaptado de Riera11).

### Fase 0: despolarização celular rápida ou ascendente

A excitação celular provoca a entrada abrupta de iões  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$  para o meio intracelular, através dos canais rápidos e lentos de  $Na^+$  e canais lentos de  $Ca^{2+}$  (11,12,13), tornando o potencial de membrana mais positivo (cerca de  $+30$  mV). Contudo, nesta fase, os canais rápidos de  $Na^+$  dominam, pois geram uma corrente de entrada de  $Na^+$  rápida e elevada,  $I_{Na}$ , responsável pela velocidade de condução do estímulo (dromotropismo) (9,11,13).

No final desta fase, a maior parte dos canais rápidos de  $Na^+$  encontram-se inactivos. Porém, os canais lentos de  $Na^+$  permanecem abertos ou reabrem durante a fase 2 ou 3, que, em contexto patológico, assumem um papel determinante (2). Os canais de  $Na^+$  são facilmente bloqueados pela tetrodotoxina, encontrada em várias espécies de peixes (2,11).

### Fase 1: repolarização rápida inicial

Nesta fase, os canais iónicos rápidos de  $Na^+$  encon-

tram-se fechados, funcionando meramente os canais lentos de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  (12). Contudo esta fase é caracterizada, principalmente, pela saída inicial transitória de  $\text{K}^+$  para o meio extracelular pelo canal  $\text{Ito}$ . Trata-se de um canal voltagem-dependente, cuja activação ocorre entre os  $-10\text{mV}$  e os  $+30\text{mV}$ , manifestando-se no fim da despolarização ventricular e início da repolarização ventricular, que corresponde no ECG ao ponto J (entre o fim do complexo QRS e início do segmento ST) (11). Este canal apresenta 2 fenótipos:  $\text{Ito1}$  (ou  $\text{Ito,fast}$ ) e  $\text{Ito2}$  (ou  $\text{Ito,slow}$ ). O  $\text{Ito1}$ , ou seja, o canal de saída transitória inicial de  $\text{K}^+$  sensível ou bloqueada pela 4-aminopiridina, está presente nas aurículas e ventrículos, sendo dependente de voltagem e possuindo cinética de activação e desactivação rápida. A sua subunidade  $\alpha$  ( $\text{Kv} 4.3$ ) é codificada pelo gene  $\text{KCND3}$  (tab. 2). Por sua vez, o  $\text{Ito2}$ , conhecido como corrente de  $\text{Cl}^-$  activada por  $\text{Ca}^{2+}$ , é modulado pela concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular e é resistente à 4-aminopiridina, quinidina e flecainidina. Foi, originalmente, identificado em miócitos ventriculares de coelhos, contudo o seu papel no miocárdio humano ainda não se encontra totalmente estabelecido (3).

O canal  $\text{Ito}$  é responsável pela peculiar incisura seguida de ascensão na configuração do PA (morfologia "spike-and-dome"), mais proeminente nas células epicárdicas e células M do que nas endocárdicas, devido à baixa concentração ou ausência deste canal nestas últimas (fig.2). Esta diferença regional na concentração do canal  $\text{Ito}$  produz um gradiente de voltagem transmural, que pode estar na origem da onda Osborn – onda J proeminente associada a hipotermia (14). Especula-se também que, um aumento da  $\text{Ito1}$  agrava os gradientes de voltagem transmural, induzindo um supradesnivelamento do segmento ST em pré-cordiais direitas, típico da SB (maior concentração do canal  $\text{Ito1}$  no epicárdio da via de saída do ventrículo direito) (2,11).

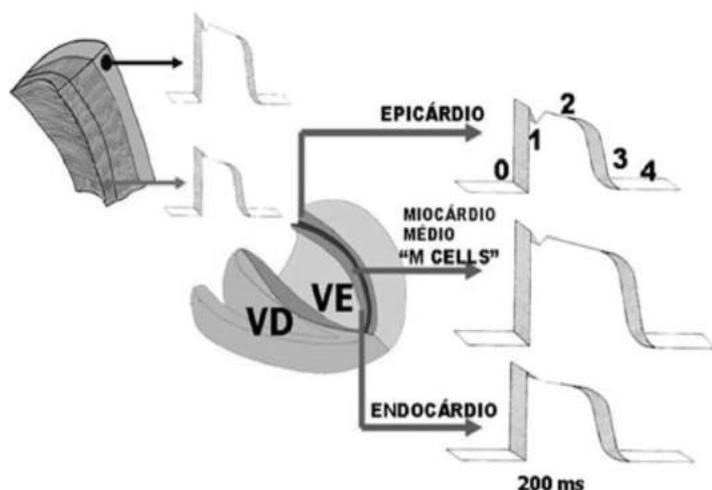


Fig. 2 - Morfologia do potencial de acção nos três tipos de células ventriculares presentes na parede cardíaca (adaptado Riera11).

## Fase 2: Plateau, dome ou meseta

Na fase 2 existe um equilíbrio iónico, sem grandes diferenças no potencial de membrana, devido à saída lenta de  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  e à entrada lenta de  $\text{Ca}^{2+}$  pelos canais  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L (longa duração) e de  $\text{Na}^+$  pelos canais lentos de  $\text{Na}^+$  (11,12).

Os canais  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L são os principais responsáveis pela fase de plateau (2). São voltagem-dependentes, activados em valores próximos dos  $-40\text{mV}$  e estão presentes em todo o sistema de condução especializado (11). A sua subunidade  $\alpha$  ( $\text{Cav}1.2$ ) é codificada pelo gene  $\text{CACNA1C}$  e, hoje, sabe-se que, quando sofre mutação de ganho de função, provoca um aumento da  $\text{ICaL}$  e, conseqüente, um aumento do PA e intervalo QT, levando à  $\text{SQTLc8}$ ; contudo, se sofrer uma mutação de perda de função, ocorre uma diminuição de  $\text{ICaL}$  levando à síndrome de Brugada (SB) (2) (tab. 2). A inactivação destes canais depende fundamentalmente de três factores: potencial de acção, concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular e tempo. São bloqueados na presença de vários catiões (por ex.  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) e de antagonistas  $\text{Ca}^{2+}$ , os quais são classificados quimicamente em três grupos: fenilalquilaminas (por ex. verapamil), benzotiazepinas (por ex. diltiazem) e dihidropiridinas (2,11).

Um outro mecanismo inerente a esta fase é o canal de troca  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , pelo qual é expelido um  $\text{Ca}^{2+}$  do meio intracelular em troca do transporte de 3  $\text{Na}^+$ , facilitado pelo ATP (8). Pode actuar em ambas as direcções e está dependente da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular e do limiar do potencial (11).

Nesta fase ocorre também a entrada de  $\text{Na}^+$  pelos canais de entrada tardia ou lenta, designada por "corrente de janela" ou estado de equilíbrio (2). Na  $\text{SQTLc3}$ , uma mutação no cromossoma 3 (locus 3p21-24) do gene  $\text{SCN5A}$  provoca uma inactivação incompleta destes canais e, conseqüentemente, uma entrada tardia persistente de iões  $\text{Na}^+$ , que prolongam o PA (2,15). Se, por outro lado, a mutação anteriormente citada diminuir a função destes canais, provoca um supradesnivelamento do segmento ST característico da SB (2,11) (tab.2). Ambas as síndromes estão associadas a um elevado substrato arritmogénico, uma vez que, esta fase é propícia ao aparecimento de pós-potenciais precoces, responsáveis por iniciarem arritmias graves, tais como a Torsades de Pointes (2).

## Fase 3: repolarização rápida final

Esta fase corresponde à saída de  $\text{K}^+$  devido à abertura dos canais de  $\text{K}^+$  rectificadores tardios ( $\text{Ik}$ ). Existem três subtipos com diferentes frequências de activação, localizações celulares, farmacologias, resultando de proteínas codificadas por genes diferentes:

1)  $I_{Ks}$ , canal de activação lenta, formado por subunidades  $\alpha$  (KCNQ1) e uma subunidade  $\beta$  (KCNE1) (9). Mutações de perda de função causadas no gene KCNQ1 provocam uma diminuição de  $I_{Ks}$ , que prolonga o PA e intervalo QT, originando SQTLC1 (2). Contudo, se esse mesmo tipo de mutação afectar o gene KCNE1 provoca SQTLC5. Em contrapartida, mutações de ganho de função do gene KCNQ1 aumentam a  $I_{Ks}$ , diminuem o PA e intervalo QT, que se traduz fenotipicamente pelo SQTc, estando também associado a FA familiar (2,9) (tab.2);

2)  $I_{Kr}$ , canal de activação rápida, formado por quatro subunidades  $\alpha$ , codificadas pelo gene KCNH2/HERG (9). Mutações de perda de função provocam uma diminuição desta corrente que, impreterivelmente, induzem um aumento do PA e do intervalo QT, sendo responsáveis pelo SQTLC mais frequente, SQTLC2. Em contrapartida, se ocorrerem mutações de ganho de função, esta corrente aumenta, levando a uma diminuição do PA e do intervalo QT, provocando o SQTc. Por seu turno, interacções de Kv11.1 com a subunidade  $\beta$  MiRP1, codificado pelo KCNE2, quando mutado provoca SQTLC6 (2) (tab.2);

3)  $I_{Kur}$ , canal de activação ultra-rápida, detectado meramente nas aurículas, desempenha um papel muito importante na repolarização auricular (2). A sua subunidade  $\alpha$  (Kv1.5) é codificada pelo gene KCNA5. É bloqueado por vários bloqueadores de canais de  $K^+$ , mostrando-se mais sensível do que os restantes canais de  $K^+$  à 4-aminopiridina. Estudos sugerem que a sua inibição pode promover a prevenção de FA sem risco pró-arrítmico ventricular (3).

Nesta fase ocorre também a inactivação dos canais  $Ca^{2+}$  tipo L; o aumento da actividade da bomba  $Na^+/K^+$  ATPase com a expulsão de três  $Na^+$  intracelulares e entrada de dois  $K^+$  extracelulares com hidrólise de ATP; e a activação de três correntes de  $K^+$  no sentido interno:

1)  $I_{K1}$ , corrente rectificadora em sentido interno de  $K^+$ , cuja função é a manutenção do potencial de repouso nas aurículas e ventrículos (praticamente ausente no NSA e NAV) durante a fase 4 e contribuir para esta porção final da fase 3. A sua subunidade  $\alpha$  ( $kir 2.1$ ) é codificada pelo gene KCNJ2. Quando este sofre mutações de perda de função verifica-se uma diminuição desta corrente e, como tal, um aumento do PA e do intervalo QT, expressando-se, fenotipicamente, como Síndrome Andersen-Tawil (SQTLC7). Porém, se as mutações neste mesmo gene provocarem um ganho da capacidade de transmissão da corrente iónica nestes canais, levarão a uma diminuição do PA e do intervalo QT característico da Síndrome QTc (2) (tab.2);

2)  $I_{KACH}$ , canal de  $K^+$  acetilcolina-dependente, com um papel determinante nas respostas colinérgicas (11);

3)  $I_{KATP}$ , canal sensível ao ATP, que se encontra normalmente fechado, entrando somente em acção na presença de baixos níveis de ATP como é o caso de um quadro isquémico (11).

#### Fase 4: despolarização diastólica

Na fase 4 actuam os seguintes canais:  $I_f$ ,  $I_{Ca^{2+}}$  tipo T e  $I_{toKACH}$  (11). A corrente  $I_f$  ("funny"  $Na^+$  ou corrente de pacemaker) é uma corrente produzida pelo fluxo lento de entrada de  $Na^+$ , presente no NSA, NAV e sistema His-Purkinje (2,11).

Os canais de  $Ca^{2+}$  de abertura transitória,  $I_{Ca^{2+}}$  tipo T, encontram-se predominantemente nas aurículas, nódulo AV, feixe de His e fibras de Purkinje, estando ausentes no miocárdio ventricular (3). São activados na fase tardia da despolarização e permitem a entrada de  $Ca^{2+}$  a favor do seu gradiente electromecânico (8). Contrariamente aos canais de  $Ca^{2+}$  tipo L, estes não são bloqueados por  $Ca^{2+}$  intracelular ou por estimulação  $\alpha$ -adrenérgica. Um dos antagonistas de  $Ca^{2+}$  é o mibefradil, contudo, este fármaco já não é utilizado devido às suas múltiplas interacções (3). A sua função é aumentada com noradrenalina, antagonistas  $\alpha_1$  adrenérgica fenilefrina, aumento do teor de ATP extracelular e endotelina-1 (11). O seu bloqueio constitui uma terapêutica viável dado que pode controlar a resposta ventricular rápida na fibrilhação auricular sem produzir um efeito inotrópico negativo significativo, pois não estão presentes no miocárdio ventricular (3).

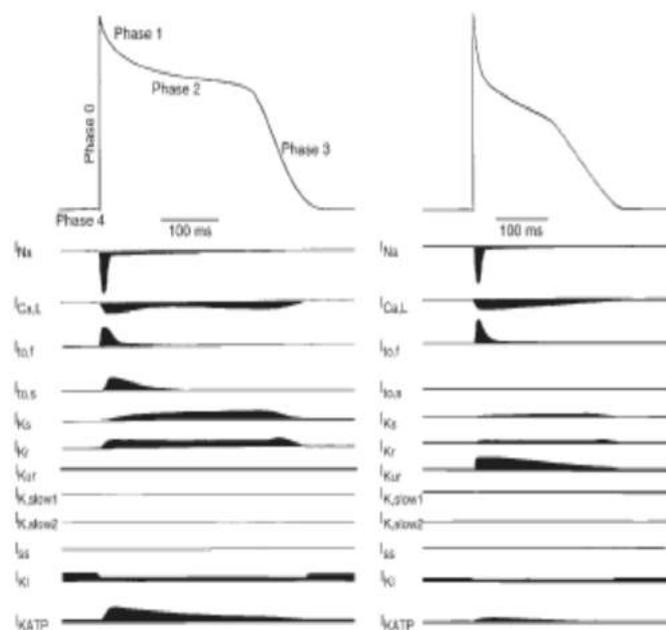


Fig. 3 - Potencial de acção e respectivas correntes iónicas num cardiomiócito ventricular (esquerda) e auricular (direita) (Nerbonne & Kass5).

Corrente Iónica	Proteína	Gene	Consequências funcionais da mutação	Síndrome
I <sub>Na</sub>	Subunidade- $\alpha$ Nav1.5	SCN5A	$\uparrow$ I <sub>Na</sub>	SQTLc3
			$\downarrow$ I <sub>Na</sub>	SB
	$\beta$ 4	SCN4B	$\uparrow$ I <sub>Na</sub>	SQTLc10
I <sub>to1</sub>	Subunidade- $\alpha$ kv4.3	KCND3	$\uparrow$ I <sub>to1</sub>	SB
I <sub>to2</sub>	Subunidade- $\alpha$ Kv1.4	KCNA4	-	-
I <sub>CaL</sub>	Subunidade- $\alpha$ Cav1.2	CACNA1C	$\downarrow$ I <sub>CaL</sub>	SB
			$\uparrow$ I <sub>CaL</sub>	SQTLc8
	Subunidade- $\alpha$ Ca $\beta$ 2		$\downarrow$ I <sub>CaL</sub>	SB
I <sub>CaT</sub>	Subunidade- $\alpha$ Cav3.1	CACNA1H	-	-
I <sub>kur</sub>	Subunidade- $\alpha$ Kv1.5	KCNA5	$\uparrow$ I <sub>kur</sub>	FA familiar
I <sub>kr</sub>	Kv11.1	KCNH2 (HERG)	$\uparrow$ I <sub>kr</sub>	SQTc e FA familiar
			$\downarrow$ I <sub>kr</sub>	SQTLc2
	MiRP1	KCNE2	$\downarrow$ I <sub>kr</sub>	SQTLc6
I <sub>ks</sub>	Subunidade- $\alpha$ Kv7.1	KCNQ1/KVLQT1	$\uparrow$ I <sub>ks</sub>	SQTc e FA familiar
			$\downarrow$ I <sub>ks</sub>	SQTLc1
	minK	KCNE1	$\downarrow$ I <sub>ks</sub>	SQTLc5
I <sub>K1</sub>	Subunidade- $\alpha$ Kir 2.1	KCNJ2	$\downarrow$ I <sub>K1</sub>	SQTLc7
			$\uparrow$ I <sub>K1</sub>	SQTc e FA familiar
I <sub>f</sub>	Subunidade- $\alpha$	HCN1-4	-	-

Tabela 2 - Bases genéticas e moleculares das correntes iónicas cardíacas e síndromes hereditárias associadas (adaptado Amin et al2).

### Sistema de coupling excitação-contracção

A despolarização celular promove a abertura dos canais de Ca<sup>2+</sup> tipo L, permitindo a entrada de uma pequena quantidade de Ca<sup>2+</sup> para o meio intracelular, que, por sua vez, estimula os receptores dos canais de Ryanodina (RyR2), presentes no RS, desencadeando, desta forma, a libertação de Ca<sup>2+</sup> da cisterna sub-sarcolemica para o citoplasma - processo designado por "Libertação de Ca<sup>2+</sup> induzida por Ca<sup>2+</sup>" (4). É então produzido um fluxo de Ca<sup>2+</sup>, através dos canais de libertação de Ca<sup>2+</sup>, que irá activar o sistema contráctil (explorado posteriormente) (7).

Na fase de relaxamento celular, o Ca<sup>2+</sup> é retirado do citosol: uma parte é recaptado para a cisterna sub-sarcolemica, pela bomba de Ca<sup>2+</sup> ATPase do retículo sarco(endo)plasmático (SERCA<sup>2a</sup>), onde é armazenado num complexo com a calsequestrina e outras proteínas de ligação (4); e o restante é transportado activamente para o meio extracelular através da bomba de

Ca<sup>2+</sup>/ATPase do sarcolema (PMCA) e do canal de troca Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> (4,16). O Na<sup>+</sup> que penetra na célula em troca de Ca<sup>2+</sup> é retirado do citoplasma pela bomba de Na<sup>+</sup> (4).

Estudos revelam que mutações na proteína codificadora dos receptores dos canais de RyR2 (17), cujo gene se localiza no cromossoma 1 (locus 1q42-q43), são responsáveis pela taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) (2). Estas alterações levam a uma instabilidade no canal RyR<sup>2</sup>, que provoca uma saída espontânea de Ca<sup>2+</sup> do RS para o citoplasma, que, por sua vez, induzem a sua saída para o espaço extracelular através do canal de troca Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> (saída de 1 Ca<sup>2+</sup> e entrada de 3 Na<sup>+</sup>). Isto faz com que se gere uma corrente de entrada de Na<sup>+</sup>, apontada como a principal responsável pelo aparecimento de pós-potenciais tardios de fase 4, que estão na origem de TVPC (2,11).

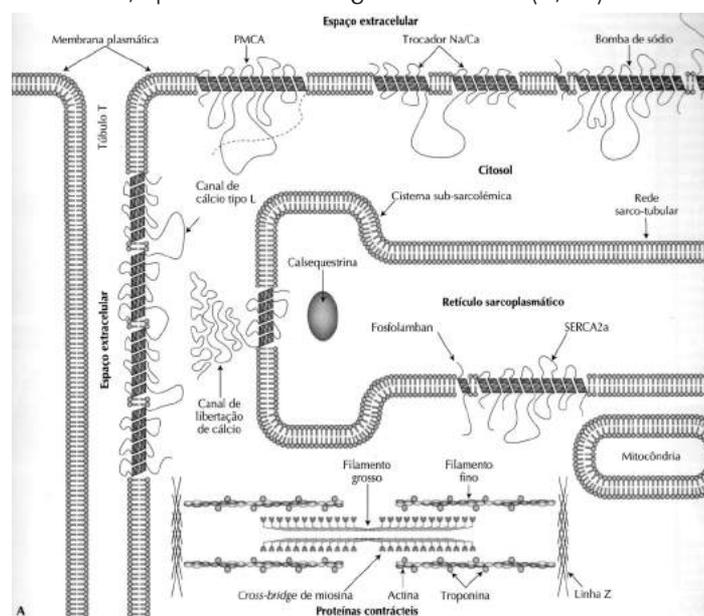


Fig. 4 - Diagrama esquemático dos principais componentes celulares envolvendo a contracção do cardiomiócito (Braunwald et al4).

### Sistema contráctil

A libertação de iões Ca<sup>2+</sup>, provocada pelo processo anteriormente descrito, activa directamente as proteínas contrácteis do músculo, cuja contracção resulta da interacção entre a actina do filamento fino e as pontes cruzadas (crossbridges) de miosina, que se projectam a partir do filamento grosso (4). Ou seja, em sístole, os iões Ca<sup>2+</sup> interagem com a Troponina C (TnC), alterando os complexos de Tn e Tm (fig.5B). Este rearranjo estrutural permite à actina interagir com as pontes cruzadas da miosina, através da conversão da energia química de adenosina-trifosfato (ATP) ligada à miosina, que faz com que as pontes cruzadas se desloquem, deslizando os fila-

mentos finos em direcção ao centro do filamento (4,7).

Na fase de relaxamento celular (diástole) (fig.5A), com a diminuição da concentração de  $Ca^{2+}$ , os complexos de Tm e Tn adquirem uma conformação, que inibe a interacção da actina do filamento fino com as pontes cruzadas de miosina, dado que a TnC não se encontra ligada ao  $Ca^{2+}$  (4).

### Considerações finais

Hoje em dia, a biologia molecular assume um papel preponderante na compreensão dos mecanismos subjacentes a várias patologias cardiovasculares. Tal permitiu um melhor conhecimento do comportamento dos canais iónicos cardíacos, da fisiologia do potencial de acção, dos mecanismos de contracção cardíaca. É, portanto, imprescindível continuar a apostar no desenvolvimento de métodos e meios capazes de nos fornecer mais dados científicos para assim melhorar técnicas de prevenção, diagnóstico e terapêuticas.

### Referências bibliográficas

- 1- Marbán E. Cardiac channelopathies. *Nature* Jan 2002; 415:213-218.
- 2- Amin et al. Cardiac ion channels in health and disease. *Heart Rhythm* Jan 2010; 7(1):117-126.
- 3- Andersen ME & Roden DM. Basic cardiac electrophysiology and anatomy. In: Michael Crawford, John P. DiMarco, editors. *Cardiology*. New York: Mosby. Cap.4.p.1-11.
- 4- Colucci W et al. Insuficiência cardíaca. In: Eugene Braunwald, editor. *Atlas das doenças cardíacas*. Revisfarma – edições médicas Lda. 2006. Cap.4.p.113-16.
- 5- Nerbonne JM & Kass R. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005; 85:1205-1253.
- 6- Opie LH. Part II: Normal and abnormal circulatory function - mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Eugene Braunwald, editor. *Heart disease*. 5ª ed. Philadelphia: 1997. Cap.12.p.360-370.
- 7- Lewinter MM & Osol G. Normal physiology of the cardiovascular system. In: Robert O'Rourke, Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, editors. *Hurst's*. New York: Mcgraw-Hill; 2002.p.66-70.
- 8- Moffa PJ & Sanches PC. Noções de electrofisiologia celular. In: José Ramires & Sergio Oliveira, editors. *Electrocardiograma – Normal e patológico*. Portugal: Roca; 2000.Cap.1.p.1-26
- 9- Rudy Y. Molecular basis of cardiac action potential repolarization. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1123:113-118.
- 10- Bonhorst D. Disritmias cardíacas IV. In: Carlos Perdigão, editor. *Curso de actualização em cardiologia*. Portugal: Roche.p13-14.
- 11- Federación argentina de cardiologia. Riera ARP. Electro-farmacofisiopatologia dos canais iónicos cardíacos e sua repercussão no electrocardiograma [serial online]; [1 ecrã]. Disponível em URL: <http://www.fac.org.ar/6cvc/llave/c155/perezra.php>.
- 12- Rodrigues JCM. Síndromes Congénitas. In *Electrocardiografia Clínica – Princípios Fundamentais*. Lisboa: Lidel – edições técnicas Lda; 2008. Cap. 1.p.2-17.
- 13- Ribeiro C. Mecanismos das arritmias In: J. Lopo Tuna, editor. *Arritmias cardíacas: aspectos clínicos*. Portugal: Permanyer; 1993. p.3-6.
- 14- Yan GX et al. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:401-409.
- 15- Covas D, Oliveira P, Pereira T. Síndrome QTL congénita: uma herança familiar. "in press".
- 16- Sah R et al. Regulation of cardiac excitation-contraction coupling by action potential repolarization: role of the transient outward potassium current. *J Physiol* 2003; 546(1):5-18.
- 17- Velasco A et al. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. *Rev Colomb Cardiol* 2009;16: 71-75.

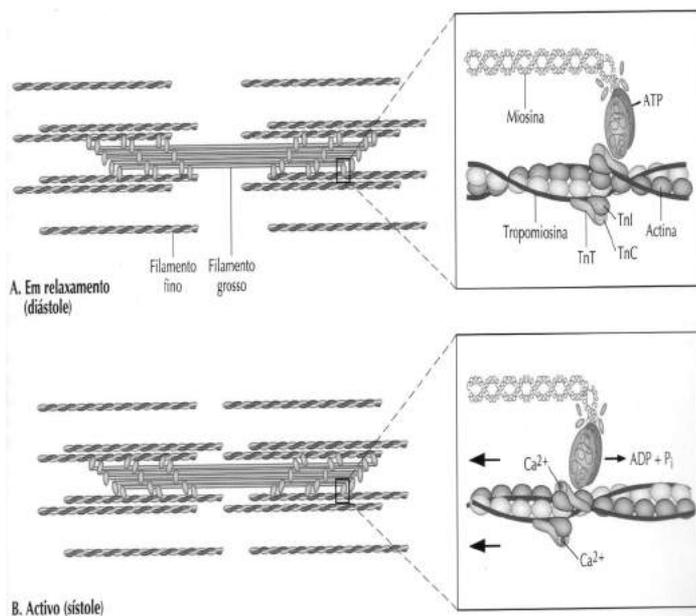


Fig.5 - Contracção cardíaca. A) Relaxamento muscular; B) Músculo activo (Braunwald et al4).

# DRENAGEM LINFÁTICA MANUAL: INFLUÊNCIA NO FLUXO VENOSO

Alves, Ana\*; Candeias, Miguel\*\*; Pereira, Alexandre\*\*\*; Pereira, Telmo\*\*\*\*

## Resumo

**Introdução:** A insuficiência venosa crónica afecta aproximadamente 25 a 33% das mulheres e 10 a 20% dos homens obrigando a um enorme esforço financeiro com gastos na ordem do milhar de milhão em alguns países desenvolvidos.

**Objectivo:** O objectivo deste estudo foi investigar o efeito da aplicação de manobras de drenagem linfática manual na coxa, no fluxo venoso da veia femoral comum e da veia poplítea homo-laterais.

**Metodologia:** Foram avaliados o diâmetro das veias poplítea, femoral e subclávia e o pico de velocidade do fluxo nas mesmas veias em dois momentos consecutivos: antes e durante a aplicação de manobras de drenagem linfática manual. A amostra contou com 32 elementos com classes de insuficiência venosa crónica compreendidos entre C0 e C4 da classificação CEAP.

**Resultados:** Os resultados mostram aumentos estatisticamente significativos do fluxo nas veias estudadas ( $p < 0.01$ ) evidenciando ainda um aumento semelhante no que respeita à veia femoral comum e veia poplítea. Uma vez que a drenagem linfática manual é actualmente utilizada no tratamento de doentes com IVC levando a melhorias clínicas, importa perceber concretamente quais os mecanismos que estão subjacentes a tais melhorias.

**Conclusões:** Este é um estudo piloto que poderá auxiliar na criação de novas abordagens terapêuticas em doentes com insuficiência venosa crónica. Verificou-se uma relação positiva entre a drenagem linfática manual e o pico de velocidade de fluxo e diâmetro das veias estudadas, concluindo-se deste modo que existe um aumento efectivo do fluxo venoso local.

**Palavras-Chave:** Insuficiência venosa crónica; drenagem linfática manual; fluxo venoso.

## Introdução

A insuficiência venosa crónica (IVC) afecta aproximadamente 25 a 33% das mulheres e 10 a 20% dos homens (1,2) obrigando a um enorme esforço financeiro com gastos na ordem do milhar de milhão em alguns

países desenvolvidos (2, 3). Uma vez que esta pode ser uma patologia incapacitante (4), importa perceber a sua fisiopatologia de forma a tentar minimizar os seus efeitos de uma forma eficiente.

Uma das técnicas actualmente indicada para o tratamento da IVC é a drenagem linfática manual (DLM)(5). Apesar deste facto, os mecanismos que levam à redução da sintomatologia com a aplicação da técnica não são ainda bem conhecidos, sendo necessária mais investigação que aprofunde o tema.

A prevalência da IVC torna-se significativa entre os 15 e os 20 anos nas mulheres e 10 anos mais tarde nos homens (6). O pico máximo de prevalência da IVC ocorre por sua vez entre os 55 e os 64 anos em ambos os sexos (6).

Os doentes afectados por esta patologia sofrem de alterações ao nível do sistema venoso, principalmente nas extremidades inferiores, levando a uma hipertensão venosa, que por sua vez provoca sintomas como dor, edema dos membros, alterações cutâneas podendo levar ainda ao aparecimento de úlceras cutâneas devido à estase sanguínea (2-4,7).

O diagnóstico de IVC é feito com recurso à avaliação clínica do paciente, da sua história clínica e sintomatologia, sendo também extremamente útil a realização de exames de diagnóstico não invasivos (2, 4).

Em 1994 foi apresentado um documento consensual pelo "American Venous Forum" que se destinava a classificar a IVC segundo os sinais clínicos, a etiologia, a distribuição anatómica e a disfunção fisiopatológica – Classificação CEAP (2,8). Esta classificação foi fundamental para facilitar o diagnóstico da patologia e para a avaliação da sua evolução ao longo do período de tratamento.

No que respeita à classificação CEAP mediante os sinais clínicos, a IVC pode ser agrupada em 7 classes distintas que devem ter como forma de apresentação "C" seguido do número da classe (0-6). Assim, em C0 verifica-se ausência de sinais de doença visíveis ou palpáveis; em C1 estão presentes telangiectasias ou veias reticulares; em C2 existem veias varicosas; em C3 verifica-se existência de edema; em C4 existem alterações cutâneas

\*Cardiopneumologista e docente da disciplina do curso de Cardiopneumologia da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias.

\*\*Aluno finalista do curso de Cardiopneumologia da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias.

\*\*\*Cardiopneumologista e docente da disciplina de Investigação Aplicada no curso de Cardiopneumologia da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias.

\*\*\*\*Cardiopneumologista e docente da disciplina de Investigação Aplicada no curso de Cardiopneumologia da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias

-e docente da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

atribuídas a doença venosa; em C5 existem alterações cutâneas com úlcera venosa cicatrizada e em C6 existem alterações cutâneas com úlcera venosa activa (2).

Uma das formas de diagnóstico não invasivo mais utilizada na detecção da IVC é o Duplex venoso (3, 4, 9, 10). O estudo das veias dos membros inferiores é feito através da visualização dos vasos em modo bidimensional e avaliação do fluxo por Doppler pulsado, mediante a qual é possível estudar a competência das válvulas e, caso esta esteja comprometida, definir se se trata de insuficiência venosa proximal ou distal, superficial ou profunda com ou sem envolvimento de veias perforantes (4, 10), sendo ainda uma avaliação importante para que seja definida a necessidade de tratamento ou não, qual o tratamento mais adequado, permitindo ainda numa fase posterior a avaliação da eficácia do mesmo (9).

Posto isto, o objectivo deste estudo é investigar o efeito da aplicação de manobras de drenagem linfática manual (DLM) na coxa, no fluxo venoso da veia femoral comum e da veia poplítea homo-laterais.

## Material e Métodos

O estudo decorreu na escola superior de saúde Dr. Lopes Dias em Castelo Branco, sendo um estudo do tipo transversal comparativo com amostragem não probabilística de conveniência. Este teve início em Setembro de 2009 tendo terminado em Junho de 2010.

Deste estudo fizeram parte participantes com e sem sintomatologia de IVC numa faixa etária entre os 25 e os 64 anos.

As variáveis de caracterização e os critérios de inclusão/exclusão foram obtidos através do preenchimento de um questionário tendo todos os participantes assinado um consentimento informado para a participação neste estudo.

A presença/ausência de IVC foi determinada por critérios CEAP.

Para a recolha dos dados foi utilizado o ecógrafo ESAOTE Mylab 30 cv, com uma sonda de 6-12 Hz.

### Amostra

Os participantes foram divididos em cinco grupos (C0-C4) tendo sido estabelecidos critérios de inclusão e exclusão em cada um dos grupos e no estudo em geral.

Critérios de inclusão para todos os grupos: ter entre 25 e 64 anos de idade e assinar o consentimento informado.

Critérios de inclusão no grupo C0: não apresentar sinais ou sintomas de IVC.

Critérios de inclusão no grupo C1: apresentar telangiectasias ou veias reticulares.

Critérios de inclusão no grupo C2: apresentar veias varicosas.

Critérios de inclusão no grupo C3: apresentar edema dos membros inferiores.

Critérios de inclusão no grupo C4: apresentar alterações cutâneas atribuíveis a doença venosa.

Critérios de exclusão para todos os grupos: situações de malignidade não controlada/activa, infecção com aumento de temperatura ou possível disseminação do agente etiológico, infecção aguda do(s) membro(s) edemaciado(s), tromboflebite, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, disfunção da tiróide, asma, enfisema pulmonar, obstrução arterial; incapacidade ou discordância em participar no estudo; gravidez.

## Procedimentos

Numa primeira fase foi entregue a cada participante um questionário de caracterização e o consentimento informado. Após preenchida toda a documentação procedeu-se a uma avaliação clínica de cada participante.

Os dados recolhidos para este estudo foram obtidos através da avaliação do membro que apresentou sintomatologia mais intensa (referida pelo participante) ou critério CEAP de nível superior. Nos casos em que não se verificaram as condições anteriores ou que as condições foram semelhantes para ambos os membros o membro avaliado foi, por convenção, avaliado o membro direito.

Foram então avaliados o diâmetro das veias poplítea, femoral e subclávia e o pico de velocidade do fluxo nas mesmas veias. A recolha destas variáveis foi realizada em dois momentos consecutivos: antes (T0) e durante a aplicação de manobras (T1) de DLM. Foram feitas três avaliações para cada variável sendo o valor final obtido através da média destes três.

Os dados acima referidos foram obtidos com o paciente numa posição de decúbito dorsal.

## Análise Estatística

Os dados relativos aos sujeitos da amostra foram informatizados e tratados com recurso ao programa SPSS para Windows, versão 17.0. A distribuição das variáveis foi testada, quanto à normalidade, pelo teste de Shapiro-Wilk. Recorreu-se a uma estatística descritiva simples para caracterização geral da amostra e da distribuição das variáveis. As comparações entre grupos foram realizadas através do Teste t de Student (2 grupos) ou do seu equivalente não paramétrico (teste Willcoxon), para amostras independentes ou emparelhadas consoante apropriado.

Os valores estão apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão. O critério de significância estatística utilizado foi um valor de  $p \leq 0.05$  para um intervalo de confiança de 95%.

Foi utilizado também o Teste Anova de medidas repeti-

das efectuadas sobre as várias medidas consideradas.

Todas as comparações múltiplas destinadas a localizar os efeitos significativos de um factor foram realizadas com ajustamento de Bonferroni para os níveis de significância.

A amostra estudada é constituída por 32 indivíduos (25 dos quais de sexo feminino), tendo sido a média de idades de  $43 \pm 7.48$  e  $42 \pm 11.203$  para o sexo masculino e feminino respectivamente. O índice de massa corporal foi de  $25.23 \pm 2.03$  hg/m<sup>2</sup> para os homens tendo sido de  $24.94 \pm 3.78$  para as mulheres. Os dados relativos à caracterização da população em estudo estão representados na tabela 1.

n=32	Homens (n=7)	Intervalo	Mulheres (n=25)	Intervalo <sup>o</sup>
Idade (anos)	$43 \pm 7.48$	32-50	$42 \pm 11.203$	26-64
Índice de Massa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	$25.23 \pm 2.03$	23.44-29.38	$24.94 \pm 3.78$	20.20-32.81
Classe C0	6		2	
Classe C1	0		6	
Classe C2	1		4	
Classe C3	0		11	
Classe C4	0		2	

Fig. 4 - Diagrama esquemático dos principais componentes celulares envolvendo a contração do cardiomiócito (Braunwald et al 4).

## Resultados

Na tabela 2 encontram-se descritos os dados relativos à média e à significância dos dados obtidos. Para todas as veias analisadas verifica-se um aumento na média tanto no que respeita ao diâmetro, como ao pico de velocidade do fluxo quando comparado o momento T1 com T0.

No que respeita à veia poplítea, as médias dos picos de velocidade em T0 e T1 foram de  $0.0581 \pm 0.08$  m/s e  $0.1431 \pm 0.13$  m/s ( $p < 0.01$ ) respectivamente, enquanto que as médias dos diâmetros nos mesmos momentos foram de  $5.5 \pm 1.48$  mm e  $5.6 \pm 1.45$  mm ( $p < 0.01$ ).

No que respeita à veia femoral, as médias dos picos de velocidade em T0 e T1 foram de  $0.1581 \pm 0.11$  e  $0.2609 \pm 0.17$  m/s ( $p < 0.01$ ) respectivamente, enquanto que as médias dos diâmetros nos mesmos momentos foram de  $6.5 \pm 2.08$  e  $7.0 \pm 2.11$  mm ( $p < 0.01$ ).

	Velocidade (m/s)	p-value	Diâmetro (mm)	p-value
Veia poplítea	T0= $0.0581 \pm 0.08$ T1= $0.1431 \pm 0.13$	$p < 0.01$	T0= $5.5 \pm 1.48$ T1= $5.6 \pm 1.45$	$p < 0.01$
Veia femoral	T0= $0.1581 \pm 0.11$ T1= $0.2609 \pm 0.17$	$p < 0.01$	T0= $6.5 \pm 2.08$ T1= $7.0 \pm 2.11$	$p < 0.01$
Veia subclávia	T0= $0.2866 \pm 0.16$ T1= $0.3131 \pm 0.16$	$p < 0.01$	T0= $4.3 \pm 2.63$ T1= $4.5 \pm 2.67$	$p < 0.01$

Tabela 2 - Média e significância dos resultados obtidos.

Por fim, no que respeita à veia subclávia, as médias dos picos de velocidade em T0 e T1 foram de  $0.2866 \pm 0.16$  e  $0.3131 \pm 0.16$  m/s ( $p < 0.01$ ) respectivamente, enquanto que as médias dos diâmetros nos mesmos momentos foram de  $4.3 \pm 2.63$  e  $4.5 \pm 2.67$  mm ( $p < 0.01$ ).

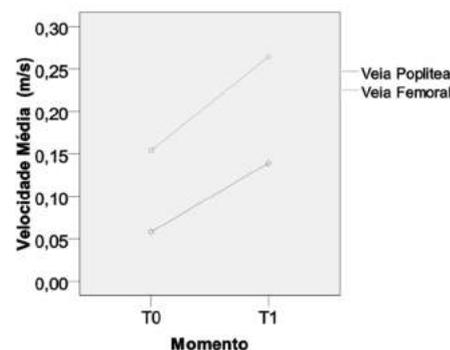


Gráfico 1 - Diferença na média dos picos de velocidade de fluxo entre T0-T1 nas veias poplítea e femoral ( $p < 0,01$ ).

O gráfico 1 mostra a diferença entre a média dos picos de velocidade de fluxo quando comparados os dois momentos de avaliação na veia poplítea e femoral ( $p < 0.01$ ). Pode ver-se que as linhas correspondentes a tais valores descrevem um declive paralelo. O gráfico 2

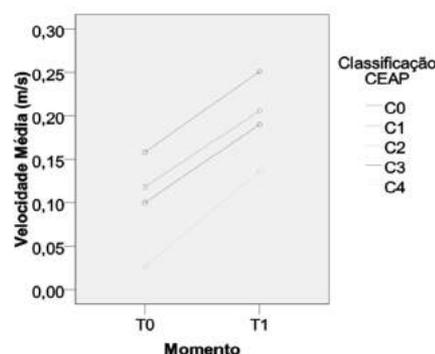


Gráfico 2 - Diferença na média dos picos de velocidade de fluxo entre T0 e T1 nas diferentes classificações CEAP ( $p > 0.05$ ).

mostra a diferença entre a média dos picos de velocidade de fluxo quando comparados os dois momentos de avaliação para cada grau de insuficiência venosa ( $p > 0.05$ ). Pode ver-se que as linhas correspondentes a tais valores descrevem um declive paralelo.

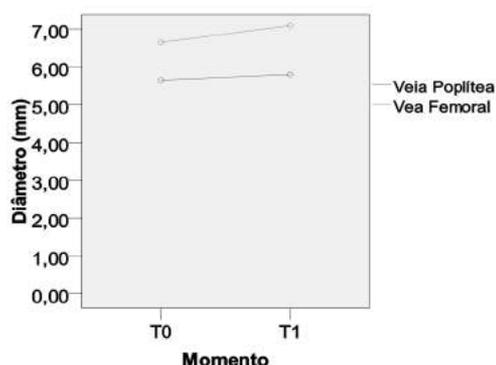


Gráfico 3 - Diferença na média do diâmetro entre T0 e T1 nas veias poplítea e femoral ( $p < 0,01$ )

O gráfico 3 mostra a diferença entre a média do diâmetro na veia poplítea e femoral quando comparados os dois momentos de avaliação ( $p < 0.01$ ). Pode ver-se que as linhas correspondentes a tais valores descrevem um declive praticamente paralelo sendo o da veia poplítea ligeiramente menor que o da veia femoral.

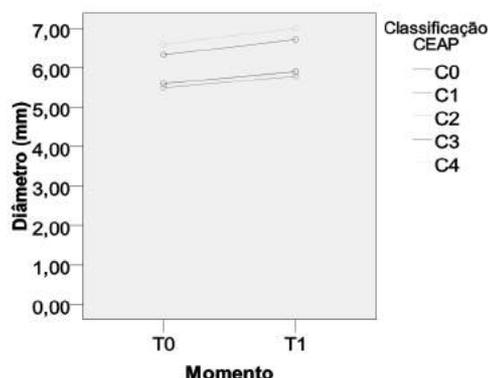


Gráfico 4 - Diferença na média do diâmetro das veias entre T0 e T1 nas diferentes classificações CEAP ( $p > 0,05$ ).

## Discussão e Conclusão

Neste estudo foi investigado o efeito da aplicação de manobras de DLM na coxa, no fluxo venoso da veia femoral comum e da veia poplítea homo-laterais. Foi ainda estudado o efeito destas manobras no fluxo da veia subclávia esquerda. Não é do conhecimento dos investigadores a existência de qualquer outro estudo realizado no sentido de avaliar a influência in loco das manobras de DLM no fluxo venoso.

A importância deste estudo prende-se com o facto de ser um estudo piloto, que pretende documentar o efeito

da DLM no fluxo venoso. Esta técnica é actualmente utilizada no tratamento de doentes com IVC (5) levando a melhorias visíveis da sintomatologia, sendo contudo desconhecidos os mecanismos subjacentes a essas melhorias. Neste estudo, foi encontrada uma relação positiva entre a realização daquelas manobras e o aumento quer do pico velocidade do fluxo, quer do diâmetro das veias em estudo ( $p < 0.01$  para um nível de confiança de 95%). Tais achados permitem concluir que existiu um aumento efectivo do fluxo venoso local (11).

Quando comparada a velocidade do fluxo na veia femoral comum e na veia poplítea antes e durante a aplicação das manobras verifica-se que existe um aumento muito semelhante em ambos os vasos, sendo que existe uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0.01$ ) entre os dois momentos de avaliação, para um nível de confiança de 95%. O mesmo acontece quando comparado o diâmetro dos mesmos vasos nas mesmas condições sendo porém o aumento na veia poplítea ligeiramente inferior ao registado na veia femoral (gráfico 3).

Quando analisadas as mesmas diferenças mas comparando os cinco grupos relativos à classificação CEAP entre eles, verifica-se que graficamente o aumento quer ao nível do pico de velocidade do fluxo quer ao nível do diâmetro dos vasos é bastante semelhante, não sendo porém estatisticamente significativa a diferença entre T0 e T1 ( $p > 0.05$  para um nível de confiança de 95%). O facto deste aumento não ser estatisticamente significativo não retira relevância clínica ao achado.

Partimos do princípio que os resultados encontrados são de especial relevância, uma vez que poderão ser úteis no combate à morbilidade relacionada com a IVC. Os doentes afectados por esta patologia sofrem de alterações ao nível do sistema venoso, principalmente nas extremidades inferiores, levando a uma hipertensão venosa, que por sua vez provoca sintomas como dor, edema dos membros, alterações cutâneas podendo levar ainda ao aparecimento de úlceras cutâneas devido à estase sanguínea (2-4,7). Anualmente, o custo relacionado com as úlceras venosas ultrapassa o bilião de dólares somente nos Estados Unidos da América, sendo também este o valor dos custos associados com a IVC (directa e indirectamente) em países como a Alemanha, França e Reino Unido (2). Sendo a DLM uma técnica de baixo custo que provoca aumento do fluxo sanguíneo, poderá pensar-se na sua utilidade na diminuição da estase, diminuindo assim a sintomatologia associada à IVC.

Para além das veias profundas estudadas no membro inferior foram avaliadas as mesmas variáveis na veia subclávia esquerda. Tal facto deveu-se a uma tentativa de excluir um aumento excessivo do volume sanguíneo

como consequência do aumento da drenagem do canal linfático na veia subclávia pela aplicação das manobras. Apesar de se verificar um aumento estatisticamente significativo quer no que respeita ao diâmetro do vaso quer ao pico de velocidade do fluxo ( $p < 0.01$  para um nível de confiança de 95%) este facto poderá não estar relacionado com as manobras aplicadas. O fluxo venoso da veia subclávia é altamente inconstante devido à respiração, podendo este facto estar na origem da grande variabilidade de valores registados.

Outro factor que aponta para a não correlação dos valores registados na veia subclávia com as manobras realizadas é o facto de os valores terem sido recolhidos simultaneamente à realização da manobra. Uma variabilidade tão grande nos valores obtidos implicaria uma velocidade elevadíssima do fluxo linfático.

Apesar de terem sido encontrados resultados satisfatórios que apontam no sentido do aumento do fluxo sanguíneo aquando da aplicação de manobras de DLM não podemos afirmar que os mesmos resultados seriam obtidos se as veias estudadas fossem incompetentes. Recomendamos assim que posteriores estudos sejam efectuados em indivíduos com IVC documentada por eco-Doppler dos membros inferiores e preferivelmente com insuficiência nas veias estudadas. Recomendamos ainda que, em estudos futuros, a recolha dos dados seja realizada no mesmo ponto

do ciclo respiratório, ou com o ciclo respiratório interrompido, com o objectivo de abolir o efeito da respiração no fluxo venoso. Seria ainda importante a realização de um estudo mais alargado, contando com um maior número de elementos em cada um dos cinco grupos da classificação CEAP ou até mesmo em todas as classes desta classificação.

Através de estudos semelhantes, cada vez mais alargados quer no que respeita à população quer no que respeita aos vasos estudados e ao grau de IVC, poderá chegar-se a um novo tratamento ou técnica para a prevenção desta patologia e das suas consequências.

### Agradecimentos

Aos professores Telmo Pereira e Alexandre Pereira, docentes da cadeira de Investigação Aplicada II, pela grande ajuda técnica e estatística prestada, assim como pela orientação geral ao longo de toda a construção deste trabalho de investigação.

À professora Ana Alves, minha orientadora, por toda a ajuda prestada, pelo tempo que disponibilizou para a realização deste nosso trabalho, pela prontidão revelada e pela paciência e compreensão que fizeram com que tenha sido um grande prazer trabalhar com ela.

À Diana, minha namorada, agradeço por toda a ajuda ao longo de toda a elaboração deste trabalho, pelos conselhos acertados e por todo o apoio passado e futuro.

Aos meus pais. Sem eles nada teria sido possível.

### Referências bibliográficas

- 1 Prieto WLS, Knepper JDE, Suárez JCM et al. Variación en el diagnóstico por ecografía doppler de insuficiencia valvular venosa de miembros inferiores, de pie y semisentado, utilizando las maniobras de Valsalva y compresión distal. *MedUNAB* 2007;10:13-8.
- 2 Nicolaides AN. Investigation of chronic venous insufficiency: a consensus statement. *Circulation* 2000;102:126-63.
- 3 Shami SK, Sarin S, Scurr JH. Chronic venous insufficiency disease. *Int J Angiol* 1997;6(30):30-48.
- 4 Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005;111(:2398-409).
- 5 Peyre M, Robert C. A drenagem linfática manual clássica - princípios teóricos e prática justificada. ed. Lisboa: Saúdiforma; 2000.
- 6 Capitão L, Menezes J, Gouveia-Oliveira A. The epidemiology of chronic venous insufficiency in Portugal. *Acta Med Port* 1995;485-91.
- 7 Alguire PC, Mathes BM. Chronic venous insufficiency and venous ulceration. *J GEN INTERN MED* 1997;12:374-83.
- 8 Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40(6).
- 9 Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H et al. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs—UIP consensus document. part I. basic principles. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31(1):83-92.
- 10 Schäberle W. *Ultrasonography in vascular diagnosis: a therapy-oriented textbook and atlas*. ed. Berlin: Springer-Verlag; 2004.
- 11 Klabunde R. *Cardiovascular physiology concepts*. ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

# PERFIL RÍTMICO NO DOENTE HIPERTENSO: ESTUDO POR HOLTER

Susana Almeida<sup>1</sup>, Valéria Ramos<sup>1</sup>, Telmo Pereira<sup>1,2</sup>

**Palavras-chave:** Hipertensão Arterial; Hipertrofia ventricular esquerda; Arritmias

## Resumo:

A Hipertensão Arterial é actualmente reconhecida como o principal factor de risco para desenvolvimento de complicações cardiovasculares.

Vários estudos apontam para o facto da identificação da existência de hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com hipertensão arterial ser um componente fundamental da abordagem clínica desses pacientes. As arritmias ventriculares são um factor a ter em conta na estratificação de risco dos pacientes, uma vez que se manifestam com alguma frequência na hipertensão arterial, e são particularmente relevantes num contexto de cardiopatia hipertensiva.

Estudou-se uma amostra de 275 indivíduos com hipertensão arterial previamente diagnosticada, sendo 164 do sexo feminino com uma idade média de 65,37 ( $\pm$  12,61) anos e 111 do sexo masculino, com idade média de 63,22 ( $\pm$  13,60) anos. Todos os hipertensos realizaram Holter 24 horas com o objectivo de avaliar o seu perfil rítmico e quais as alterações mais prevalentes. O diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda foi feito de acordo com o Índice de Sokolow-Lyon ( $SV1 + RV5 \geq 3,8$  mV).

De acordo com os resultados obtidos, o número de extrasístoles ventriculares/hora e a ocorrência de pares são preditores importantes no desencadeamento de taquicardia ventricular mantida.

Verifica-se que a identificação da existência de hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com hipertensão arterial é um componente fundamental na avaliação e estratificação de risco dos pacientes hipertensos, pois os indivíduos com esta alteração estrutural apresentaram maior prevalência de eventos arrítmicos quando comparados com indivíduos sem hipertrofia do ventrículo esquerdo.

## Introdução

Estimou-se que a prevalência da Hipertensão Arterial (HTA) em Portugal Continental, no ano de 2003, era de 43%, e que apesar das tendências crescentes de utilização de anti-hipertensores, apenas 28,8% dos hipertensos sujeitos a tratamento apresen-

tavam a pressão arterial (PA) controlada [1].

A sobrecarga mecânica imposta cronicamente ao coração pela HTA determina uma adaptação miocárdica, que resulta num aumento da massa ventricular. Deste modo, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), que consiste na adaptação ao aumento da pós-carga ventricular, determina uma expansão da massa mitocondrial, multiplicação em paralelo do número de miofibrilhas com conseqüente aumento da espessura individual dos miócitos, aumento de deposição da matriz extracelular e redução do stress parietal [2]. O Department of Health and Social Security Hypertension Care Computer Project [3] fez um estudo no qual incluíram 2994 pacientes com HTA, aos quais realizaram electrocardiograma (ECG) antes de iniciarem tratamento anti-hipertensor, com o objectivo de avaliar quais os determinantes de HVE, sendo esta diagnosticada pelo Índice de Sokolow-Lyon ( $SV1 + RV5-6 \geq 35$ mm). Neste estudo, a HVE manifestou-se com maior prevalência nos homens, raça negra, fumadores e consumidores de álcool.

Antikainen e colaboradores [4] desenvolveram um estudo com o objectivo de determinar qual o valor prognóstico da HVE em indivíduos hipertensos, realçando as principais diferenças entre homens e mulheres. De forma geral, este estudo revelou que o aumento do Índice de Sokolow-Lyon em pacientes com HTA aumenta o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares.

Estudos experimentais e epidemiológicos têm demonstrado uma potencial ligação entre HTA e arritmias supraventriculares e ventriculares. Contudo, a importância da HTA como causa destas arritmias não é ainda bem reconhecida. A detecção de arritmias nos pacientes hipertensos tem sido alvo de grandes atenções. A presença e a complexidade das arritmias, quer sejam supraventriculares ou ventriculares, tem demonstrado influência na morbidade, mortalidade e qualidade de vida dos pacientes com HTA [5]. Estas arritmias têm um amplo espectro variando de batimentos supraventriculares prematuros a fibrilhação atrial e de complexos ventriculares prematuros a taquicardia ventricular ou morte cardíaca súbita. Em alguns casos os pacientes podem queixar-se de palpitações ou bati-

<sup>1</sup> Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias (ESALD) – Instituto Politécnico de Castelo Branco

<sup>2</sup> Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (ESTeSC)

mentos cardíacos irregulares, enquanto outros se apresentam assintomáticos, pelo que é importante a monitorização de Holter de 24 horas no sentido de fazer o diagnóstico correcto e agir em conformidade com cada situação.

O estudo de Framingham indica que a presença de arritmias ventriculares aumenta o risco de morte súbita de 2-9 nos homens e 1-6 nas mulheres [6]. A literatura tem demonstrado a existência de uma correlação positiva entre a presença de HVE e a ocorrência de arritmias ventriculares. A primeira descrição do aumento da incidência de arritmias ventriculares em pacientes hipertensos com HVE foi publicada por Messerli et al [7], em que constataram que pacientes hipertensos com HVE diagnosticada apresentavam elevada incidência de arritmias ventriculares durante a monitorização Holter 24 horas, quando comparados com pacientes hipertensos sem HVE ou indivíduos normotensos.

Com o presente trabalho, procurou-se contribuir para a clarificação da importância da HTA na caracterização do perfil rítmico dos indivíduos, bem como tentar definir os preditores para ocorrência de um evento arritmico major.

## Material e Métodos

### Procedimentos

Estudou-se uma amostra de 275 hipertensos, 164 do sexo feminino com uma idade média de 65,37 ( $\pm$  12,61) anos, e 111 do sexo masculino, com idade média de 63,22 ( $\pm$  13,60) anos, sujeitos a terapêutica farmacológica. Todos os doentes realizaram um ECG de 24 horas, durante um dia de actividade normal. Para tal, utilizou-se um registador de 3 canais, de marca Elnor e um CPU com software apropriado, CardioScan 11, para subsequente análise.

Durante a monitorização, foram utilizadas as derivações V1, V5 e aVF, tendo sido colocados 7 eléctrodos para registo de 3 canais (2 para canais positivo e negativo e 1 neutro). Obteve-se a derivação V1 colocando o eléctrodo positivo no local de V1 e o eléctrodo negativo em cima do esterno; obteve-se a derivação V5 colocando o eléctrodo positivo no local correspondente ao mesmo e o eléctrodo negativo em cima da clavícula direita, junto ao esterno; a derivação aVF foi obtida colocando o eléctrodo positivo na sétima costela do lado esquerdo, na linha axilar anterior e o eléctrodo negativo em cima da clavícula esquerda, junto ao esterno; o eléctrodo neutro foi colocado na sétima costela, na linha axilar anterior direita.

Após realizado o exame, este foi analisado e interpretado, tendo sido elaborado o relatório posteriormente.

Foram avaliadas diversas variáveis, tais como: idade; número total de extrasístoles ventriculares (EV);

número de EV/ hora; classificação das EV em polimórficas/ monomórficas; número de extrasístoles supra-ventriculares (ESV); valor do intervalo QTc; presença de pares de EV; ocorrência de pausas superiores a 2 segundos; presença de períodos de taquicardia ventricular (TV) mantida/ não mantida; medicação anti-hipertensora e/ou beta-bloqueante; presença de HVE. Todas as variáveis electrocardiográficas descritas foram contabilizadas pelo software em causa e aferidas por dois operadores independentes. Para avaliação da HVE, procedeu-se à análise do traçado electrocardiográfico nas derivações V1 e V5 e consequente cálculo do Índice de Sokolow-Lyon (SV1 + RV5). O cut-off adoptado para o critério electrocardiográfico de HVE foi 3,8 mV [8]. Deste modo, os indivíduos com um Índice igual ou superior a 3,8 mV foram classificados como tendo hipertrofia do ventrículo esquerdo.

## Análise Estatística

Os dados relativos aos indivíduos da amostra foram informatizados e tratados com recurso ao programa SPSS para Windows, versão 17.0. A distribuição das variáveis foi testada, quanto à normalidade, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, e quanto à homogeneidade das variâncias, pelo teste de Levene. Recorreu-se a uma estatística descritiva simples para caracterização geral da amostra e da distribuição das variáveis.

As comparações entre grupos foram realizadas através do Teste t de Student, para amostras independentes. As comparações entre variáveis categóricas foram realizadas mediante o teste do X<sup>2</sup>. Procedeu-se a análises de regressão logística para avaliar preditores de taquicardia ventricular mantida. Recorreu-se ainda a Curvas ROC para avaliação da sensibilidade e especificidade do número de EV/ hora no diagnóstico de TV mantida.

Os valores estão apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão. O critério de significância estatística utilizado foi um valor de  $p \leq 0.05$  para um intervalo de confiança de 95%.

## Resultados

A amostra foi dividida, analisando as principais diferenças entre cada género, tendo-se estudado 164 mulheres e 111 homens. As características resultantes da análise do Holter 24 horas encontram-se expressas na tabela 1.

Iniciando a análise do perfil rítmico dos pacientes, verificou-se que o sexo masculino apresenta maior número de EV, apesar dessa diferença não se revelar estatisticamente significativa. Consequentemente, o número de EV/ hora apresentou-se, de igual forma, mais elevado neste grupo de indivíduos. Para além disso, é possível constatar que os casos de extrasístoles

Idade	64,50 ± 13,04	65,37 ± 12,61	63,22 ± 13,601	0,180
Número EV	651,25 ± 2414,91	558,02 ± 2615,65	788,99 ± 2087,19	0,437
EV/ Hora	27,09 ± 100,79	23,4845 ± 109,66	32,64 ± 86,83	0,454
Número ESV	431,62 ± 1607,11	377,73 ± 1495,11	511,24 ± 1763,62	0,500
QTc	460,80 ± 40,41	464,15 ± 39,15	455,86 ± 41,89	0,099
Sexo (%)	—	59,6	40,4	0,001
EV (S/N, %)	73,1/ 26,9	66,5/ 33,5	82,9/ 17,1	0,003
EV Polimórficas (S/N, %)	33,9/ 66,1	25,0/ 75,0	47,3/ 52,7	<0,001
EV Mono (S/N, %)	39,3/ 60,4	41,5/ 58,5	36,0/ 63,1	0,333
Pares (S/N, %)	22,5/ 77,5	13,4/ 86,6	36,0/ 64,0	<0,001
TV Não-Mantida (S/N, %)	26,2/ 73,8	22,0/ 78,0	32,4/ 67,6	0,052
TV Mantida (S/N, %)	10,9/ 89,1	7,9/ 92,1	15,3/ 84,7	0,054
ESV (S/N, %)	81,5/ 18,5	87,2/ 12,8	73,0/ 27,0	0,003
HVE (S/N, %)	10,4/ 89,6	3,4/ 96,6	20,0/ 80,0	<0,001
Pausas > 2 seg (S/N, %)	12,7/ 87,3	8,5/ 91,5	18,9/ 81,1	0,011
QTc Aumentado (S/N, %)	53,8/ 46,2	50,6/ 49,4	58,6/ 41,4	0,195
Medicação Anti-Hipertensora (S/N, %)	46,8/ 53,2	41,2/ 58,2	54,0/ 46,0	0,672
Medicação β-Bloq (S/N, %)	36,0/ 64,0	38,6/ 61,4	32,6/ 67,4	0,378

Tabela 1 - Análise Descritiva.

lía ventricular são mais prevalentes nos homens, nomeadamente EV polimórficas. A ocorrência de EV em pares verificou-se, significativamente, mais prevalente no sexo masculino.

Relativamente à ocorrência de ESV, estas manifestaram-se com mais prevalência no sexo feminino, contudo podemos verificar que é no sexo masculino que elas ocorreram em maior número.

A HVE revelou-se muito mais prevalente no sexo masculino. Não obstante, a ocorrência de períodos de pausa superiores a 2 segundos também se manifestou de forma mais significativa no sexo masculino. Tendo em conta a avaliação do intervalo QTc, este manifestou-se aumentado, maioritariamente, nos indivíduos do sexo masculino.

Importa referir que as mulheres apresentaram-se em maioria no que respeita ao tratamento com beta-bloqueantes, verificando-se o contrário no tratamento anti-hipertensor.

Foi seleccionada uma variável e definida como evento arritmico major (TV mantida), no sentido de tentar avaliar quais os preditores que sustentam a

ocorrência desse mesmo evento. Foi utilizado, numa primeira fase, uma análise de regressão logística univariada na qual se teve em conta cada parâmetro individualmente, como pode ser observado na tabela 2. Numa segunda fase, fez-se a extracção das variáveis com  $p < 0,1$ , ou seja, aquelas que melhor suportam a ocorrência de TV mantida e procedeu-se a uma análise multivariada.

Para a realização da análise univariada teve-se em conta o sexo; idade; ocorrência de pares; número de ESV; número de EV, bem como o número de EV/ hora; existência de EV polimórficas; TV não-mantida; existência de HVE; valor de QTc e presença de medicação beta-bloqueante. Verificou-se que as variáveis com maior relevância para ocorrência de TV mantida são a ocorrência de EV em pares, com um valor de OR bastante elevado, sugerindo um elevado risco para desencadeamento do evento major; o número de EV/ hora, com um OR acima de 1, indicando um maior risco; presença de EV polimórficas, com valor de OR bastante superior a 1, reforçando o risco aumentado para a ocorrência de TV mantida. Apesar de outras variáveis exibirem valores de OR superiores a 1, não se apresentaram estatisticamente significativas para a análise em causa.

Partindo destas variáveis seleccionadas numa primeira análise univariada, realizou-se uma análise multivariada, isto é, tendo em conta os preditores que sustentam a ocorrência do evento arritmico major, foi analisado qual deles contribui de forma mais significativa para o dito evento (Tabela 3). Verificou-se que o número de EV/ hora, bem como a ocorrência de pares são factores determinantes no desencadeamento de TV mantida. Segundo a análise feita, por cada EV/ hora a mais que um indivíduo tenha, a probabilidade de desencadear uma TV mantida aumenta 2,1%. Relativamente à ocorrência de pares, estes indivíduos apresentaram uma probabilidade sete vezes superior de desencadear o evento arritmico major.

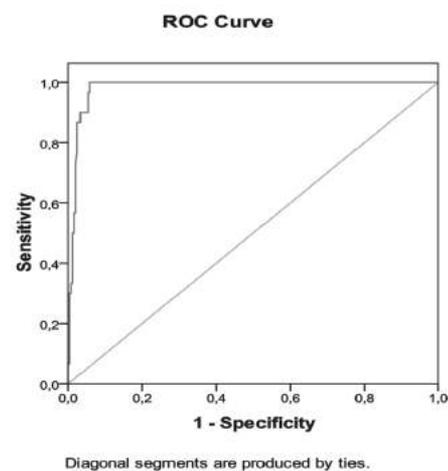


Gráfico 1 - Curva ROC.

	OR	IC 95% OR	p
Sexo	2,041	0,558 – 7,463	0,281
EV Polimórficas	1,840	0,423 – 8,010	0,416
EV/ Hora	1,021	1,008 – 1,034	0,001
Pares	7,816	1,803 – 33,879	0,006
HVE	1,628	0,325 – 8,155	0,553

Tabela 3 - Análise Multivariada.

Como pode ser constatado na análise multivariada, o número de EV/ hora apresentou-se significativamente importante no desencadeamento de TV mantida. Como tal, no gráfico 1 pode ser observada uma Curva ROC de modo a definir com maior exactidão qual a sensibilidade e especificidade desta variável para o diagnóstico do evento arritmico major. A área sob a curva, da Curva ROC, foi de 0,983 (IC 95%: 0,969 – 0,996,  $p = 0,007$ ) indiciando uma excelente capacidade discriminativa do parâmetro para a ocorrência de TV mantida. O cut-off que melhor se ajustou à amostra foi de 20 EV/ hora, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 98,4%, para o diagnóstico de TV mantida. Isto permite indicar que um doente hipertenso com mais de 20 EV por hora incorre num risco importante de desenvolver TV mantida.

Apesar do resultado da análise de regressão logística não ter demonstrado a presença de HVE como preditor de TV mantida, achou-se de todo relevante esclarecer a importância desta variável para a ocorrência de eventos arritmicos. Encontra-se perfeitamente documentada na literatura recente a contribuição da HVE, em pacientes hipertensos, no desencadeamento de arritmias ventriculares e consequente aumento do risco de morte súbita arritmica.

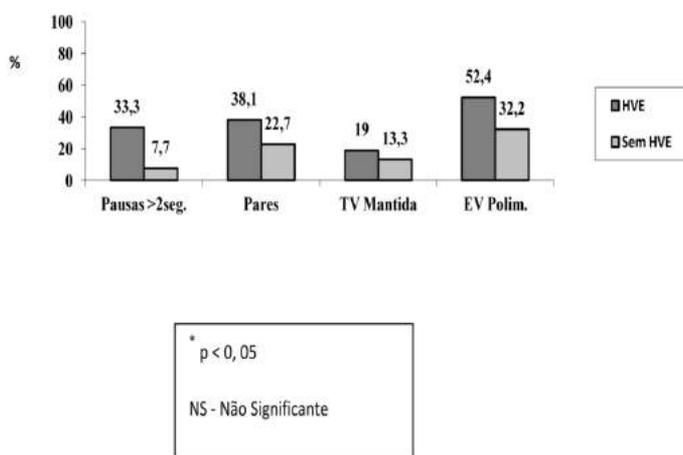


Gráfico 2 - Importância da HVE na ocorrência de eventos arritmicos.

No gráfico 2, é possível verificar que os indivíduos com HVE apresentaram maior prevalência de pausas, de EV em pares, de TV mantida e de EV polimórfica, diferença esta estatisticamente significativa para as pausas (33,3% versus 7,7%, respectivamente nos doentes com HVE e sem HVE) e para a ocorrência de EV polimórficas (52,4% versus 32,3%, respectivamente nos doentes com HVE e sem HVE). As restantes variáveis, apesar de se revelarem com maior prevalência na HVE, não manifestaram significado estatístico.

## Discussão e Conclusões

A HTA é, pela sua prevalência e pelo risco que condiciona, um problema de saúde pública por demais importante nas sociedades modernas.

No que concerne ao impacto cardíaco da HTA, as evidências indicam claramente a ocorrência de adaptações estruturais, nomeadamente a HVE e a dilatação dos átrios, ao que se associam alterações funcionais, como a disfunção diastólica a manifestar-se nas fases mais iniciais da doença, e a disfunção sistólica a ocorrer nas fases mais tardias da sua história natural [9]. Estas alterações repercutem-se por si no perfil rítmico dos doentes hipertensos, sendo que as alterações funcionais e estruturais do ventrículo esquerdo se reconheçam como factores de risco independentes para a ocorrência de arritmias ventriculares malignas e morte súbita arritmica [10].

Desde a emergência destes conceitos, várias foram as tentativas de providenciar uma explicação para a sua ocorrência, uma definição do seu significado clínico e da sua história natural. Deste modo, os vários estudos disponíveis actualmente apresentam resultados bem claros, no que diz respeito ao perfil rítmico dos doentes hipertensos.

A detecção de arritmias nos pacientes hipertensos tem sido alvo de grandes atenções. A presença e a complexidade das arritmias, quer sejam supraventriculares ou ventriculares, tem demonstrado influência na morbilidade, mortalidade e qualidade de vida dos pacientes com HTA [5].

No presente trabalho, foi avaliado perfil rítmico de doentes com HTA bem como a presença ou não de critérios electrocardiográficos que definem HVE. O critério utilizado para diagnóstico desta adaptação estrutural foi o Índice de Sokolow-Lyon ( $SV1 + RV5 \geq 3,8$  mV).

Foi possível verificar que as alterações mais prevalentes nos indivíduos alvo de estudo foram arritmias supraventriculares. Segundo Kannel e colaboradores [11], a fibrilhação atrial é uma das mais frequentes arritmias supraventriculares nos indivíduos hipertensos. Para os homens e mulheres o risco de fibrilhação atrial aumenta de 1-5 e 1-4, respectivamente, na presença de HTA e devido à sua elevada prevalência, esta pato-

logia é responsável pela existência de mais casos de fibrilhação atrial na população (14%) do que outro factor de risco. A relação dos batimentos atriais ectópicos com a morbidade e mortalidade não se encontra bem definida. Contudo, um estudo realizado por Engstrom e colaboradores [12] demonstra uma associação relevante entre batimentos ectópicos atriais frequentes e a ocorrência de AVC em homens hipertensos.

A literatura tem demonstrado a existência de uma correlação positiva entre a presença de HVE e a ocorrência de arritmias ventriculares. Com este trabalho foi possível verificar que os indivíduos com HTA e HVE apresentaram maior prevalência de arritmias quando comparados com os indivíduos hipertensos sem HVE. Estes resultados são concordantes com as observações de Messerli et al [7], responsável pela primeira descrição do aumento da incidência de arritmias ventriculares em pacientes hipertensos com HVE, constatando que os pacientes hipertensos com HVE diagnosticada apresentavam elevada incidência de arritmias ventriculares durante a monitorização Holter de 24 horas, quando comparados com pacientes hipertensos sem HVE ou indivíduos normotensos. Tais resultados foram corroborados, mais tarde, por McLenachan e colaboradores [13]. Um outro estudo de Akdeniz e colaboradores [14], realizado com o objectivo de investigar o risco de arritmias ventriculares em pacientes com HTA e HVE ligeira a moderada, o Holter 24 horas mostrou que 20,1% dos pacientes apresentava classe 2 e 12,1% classe 4A/ 4B na Classificação de Lown (arritmia ventricular potencialmente maligna). A incidência deste tipo de arritmias foi significativamente elevada no grupo de pacientes com HVE quando comparada com o grupo de pacientes sem HVE.

Sendo os indivíduos de ambos os grupos hipertensos, a verdade é que os indivíduos do sexo masculino manifestaram uma prevalência significativamente maior de arritmias ventriculares. Estes manifestaram maior número de EV polimórficas, períodos de TV não-mantida e TV mantida, quando comparados com as mulheres. O mesmo aconteceu relativamente à ocorrência de HVE e de pausas superiores a 2 segundos.

O Department of Health and Social Security Hypertension Care Computer Project [3] fez um estudo no qual incluíram pacientes hipertensos, aos quais realizaram ECG antes de iniciarem tratamento anti-hipertensor, com o objectivo de avaliar quais os determinantes de HVE, sendo esta diagnosticada pelo Índice de Sokolow-Lyon ( $SV1 + RV5-6 \geq 35\text{mm}$ ). Neste estudo, a HVE manifestou-se com maior prevalência nos homens, raça negra, fumadores e consumidores de álcool.

A relação da HVE com a morte súbita arritmica tem sido bem documentada, nomeadamente no estudo de Framingham [6], sendo o aumento da incidência de

arritmias, especificamente de EV e a presença de HVE, preditores major de mortalidade nos doentes com HTA.

Neste sentido, a regressão da HVE constituiu-se como um alvo terapêutico em doentes com HTA, na medida em que reduções da massa do ventrículo esquerdo se traduzem por uma melhoria substancial na sobrevida dos doentes. Ensaios clínicos recentes revelaram que a terapêutica anti-hipertensora pode prevenir a ocorrência de arritmias cardíacas e morte súbita em pacientes com HTA [15].

Comparativamente ao que tem sido descrito na literatura, o número de casos de HVE manifestou-se reduzido, podendo dever-se à utilização do ECG como método de diagnóstico de HVE, nomeadamente do Índice de Sokolow-Lyon, podendo ter condicionado os resultados, uma vez que se trata de um exame com reduzida especificidade na determinação desta alteração estrutural. Ou seja, muitos dos casos apontados como não possuidores de HVE podem, efectivamente, encontrar-se mal diagnosticados e vice-versa. Como tal, poderia ter sido usado outro método na avaliação desta alteração, nomeadamente o Ecocardiograma.

Adicionalmente aos parâmetros analisados, caracterizou-se a ocorrência de TV mantida, como um evento arritmico major, de entre as arritmias encontradas nos indivíduos hipertensos, de modo a fazer uma avaliação da contribuição de cada uma das variáveis em estudo para o desencadeamento desse mesmo evento. Reveste-se de toda a importância fazer este tipo de caracterização, uma vez que uma arritmia deste género pode conduzir a complicações cardiovasculares severas e, em casos mais graves, provocar morte súbita. Após uma análise individual de cada variável verificou-se que a ocorrência de EV polimórficas, EV em pares e o número de EV/ hora sustentam o desencadeamento de TV mantida. Partindo destas variáveis, verificou-se que o número de EV/ hora, bem como a ocorrência de pares funcionam como principais preditores do evento arritmico supracitado. Por cada EV/ hora que um indivíduo hipertenso desenvolva, a probabilidade de desencadear TV mantida aumenta aproximadamente 2%. Relativamente a um indivíduo com pares, este apresenta uma probabilidade sete vezes superior de desencadear uma TV mantida. Segundo estudos desenvolvidos por Saadeh e Jones [10] a HVE e a presença de arritmias ventriculares (com grau  $\geq 3$  na Classificação de Lown) são os únicos preditores significativos de morte súbita. Por outro lado, um estudo realizado por Galinier e colaboradores [16] o grau 4B na Classificação de Lown manifestou-se como único preditor independente de mortalidade global e cardíaca.

Apesar de, na amostra em estudo, não terem sido conhecidos os valores de PA de cada indivíduo, existem evidências de que o ritmo circadiano da PA, como por

exemplo dipper ou não-dipper, pode mostrar-se crucial na avaliação do perfil arritmogénico dos indivíduos com HTA. Num estudo desenvolvido por Schillaci et al [17], foi identificado um grupo de indivíduos com perfil não-dipper, com PA persistentemente elevada após as 24h, tendo-se manifestado um preditor independente da frequência e complexidade das arritmias ventriculares nos pacientes hipertensos não sujeitos a tratamento anti-hipertensor.

Não obstante, verificou-se que, nos indivíduos sujeitos a estudo, a presença de HVE não se revelou como preditor major no desencadeamento de arritmias ventriculares potencialmente malignas. Contudo, foi possível perceber que os hipertensos que desenvolveram eventos arrítmicos, nomeadamente TV mantida, pausas superiores a 2 segundos, EV polimórficas e pares, apresentaram-se maioritariamente detentores de HVE, com maior significância para os dois últimos eventos referidos.

Vários têm sido os estudos desenvolvidos a este respeito, reforçando o contributo desta alteração para a estratificação de risco dos pacientes hipertensos. De acordo com Akdeniz e colaboradores [14] a

HTA pode estar associada com o elevado risco de arritmias ventriculares em pacientes com HVE ligeira a moderada, particularmente na presença de aumento da dispersão do intervalo QTc.

A título de conclusão, podemos então afirmar, perante as várias evidências, que a HTA está intimamente relacionada com a ocorrência de eventos cardiovasculares major, sendo que tais eventos dependem, em grande parte, da presença da alteração estrutural do ventrículo esquerdo. Deste modo, os indivíduos hipertensos com HVE têm um perfil hemodinâmico relativamente pior quando comparados com hipertensos sem HVE.

Face aos resultados obtidos e tendo em conta a realidade particular no nosso país, no que concerne à HTA e à sua associação com eventos cardiovasculares major, seria pertinente a avaliação a longo prazo destes pacientes, com realização simultânea de monitorização ambulatória da pressão arterial, Holter e outro método de avaliação de HVE, como Ecocardiografia, com o objectivo de avaliar a sua evolução e o seu significado prognóstico, bem como elaboração de uma estratificação de risco, de modo a serem optimizadas as terapêuticas.

## Referências bibliográficas

Furtado, C.; Pinto, M. Utilização de Medicamentos Anti-Hipertensivos em Portugal Continental 1999 – 2004. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2006; 25 (3): 321-327.

Maciel, B. A hipertrofia cardíaca na hipertensão arterial sistémica: mecanismo compensatório e desencadeante de insuficiência cardíaca. *Revista Brasileira de Hipertensão* 2001; 8 (4): 409-413.

Antikainen, R. et al. The determinants of left ventricular hypertrophy defined by Sokolow-Lyon criteria in untreated hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 159 – 164.

Antikainen, R. et al. Left ventricular hypertrophy determined by Sokolow-Lyon criteria: a different predictor in women than in men? *Journal of Human Hypertension* 2006; 20: 451 – 459.

Messerli FH, Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13(Suppl D): 66–9.

Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: Lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 141B–9B.

Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DG, et al. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77: 18–22.

Guidelines Commiter. European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension* 2007; 25: 1751-1762.

Balci B, Yilmaz O. Influence of left ventricular geometry on regional systolic and diastolic function in patients with essential hypertension. *Scand Cardiovasc J*. 2002; 36 (5): 292 – 6.

Saadeh, AM; Jones JV. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. *Journal of Human Hypertension* 2001; 15: 677 – 680.

Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N–9N.

Engstrom G, Hedblad B, Juul-Moller S, Tyden P, Janzon L. Cardiac arrhythmias and stroke: Increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats. *Stroke* 2000; 31: 2925–9.

McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787–92.

Akdeniz, B. et al. Arrhythmia risk and noninvasive markers in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Anatolian Journal of Cardiology* 2002; 2 (2): 121 – 129.

Yiu K, Tse H. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *Journal of Human Hypertension* 2008; 22: 380 – 388.

Galinier, M. et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *European Heart Journal* 1997; 18: 1484 – 1491.

Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 284–9.

# REVISÃO BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE CRISE HIPERTENSIVA NO SERVIÇO DE URGÊNCIA

<sup>1</sup>Lurdes Lousas

## Resumo

A Hipertensão Arterial é um problema de saúde pública muito frequente em Portugal. É um fator de risco responsável por lesões de órgão-alvo, quer a nível cardíaco, cerebral, renal e ocular. É uma das manifestações clínicas mais frequentes no Serviço de Urgência por diagnóstico de Crise Hipertensiva. Esta entidade clínica diz respeito á HTA grau 3. Existindo alterações agudas nos órgãos-alvo, a Crise Hipertensiva pode manifestar-se como uma Urgência ou uma Emergência Hipertensiva.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica das últimas atualizações das normas de orientação sobre Hipertensão Arterial e de conceitos sobre o que é a Crise Hipertensiva no Serviço de Urgência, com recurso a artigos recentemente publicados.

**Palavra-Chave:** Hipertensão Arterial, Fatores de Risco, Lesões de Órgão-Alvo, Crise Hipertensiva, Urgência e Emergência Hipertensiva.

## Introdução

A Hipertensão Arterial (HTA) é uma doença crónica que é diagnosticada quando os valores de Pressão Arterial Sistólica e Diastólica são respetivamente superiores a 140/90 milímetros de mercúrio (mmHg) (1). Representa um dos fatores de risco major e modificável para Acidente Vascular Cerebral, Doença Coronária (Enfarte Agudo do Miocárdio), Insuficiência Cardíaca Congestiva (Hipertrofia Ventricular Esquerda), Aneurisma Dissecante da Aorta, Insuficiência Renal, Doença Vascul Periférica, Demência, Fibrilhação Auricular e Disfunção Erétil, mais prevalente na população portuguesa (4).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte e incapacidade em Portugal, correspondendo a 32% do total de óbitos (1). Segundo o estudo português "The PAP study", 21% dos portugueses tem excesso de peso, 16% obesos, 20% fumadores e 42% são hipertensos (1).

Apesar do diagnóstico ser simples, deve obedecer a um rigoroso processo de avaliação e de classificação (1). Como se trata de uma doença crónica, necessita de te-

rapêutica que não deve ser interrompida e vigilância, adotando hábitos de vida saudáveis. Uma vez iniciada a medicação anti-hipertensora, considera-se o individuo como hipertenso, independentemente dos valores tensionais (1).

## Metodologia

Este estudo consiste numa abordagem qualitativa, do tipo exploratório, através de uma revisão da literatura tendo como referências as últimas Normas Orientadoras de 2011 da Direção Geral de Saúde (DGS) sobre HTA: definição, classificação e abordagem terapêutica, as Guidelines de 2007 das Sociedades Europeias de Cardiologia (European Society of Cardiology - ESC), de Hipertensão (European Society of Hypertension - ESH) e as recomendações de 2007 da Associação Americana de Cardiologia (American Heart Association) - JNC7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure), fizeram também parte da pesquisa a consulta de artigos recentemente publicados na temática orientadora "a Crise Hipertensiva no Serviço de Urgência".

## Definição e classificação de hipertensão arterial

A HTA é uma doença crónica, assintomática nos primeiros anos, deste modo, quanto mais cedo for diagnosticada e controlada menor a incidência de doença e morte cardiovascular. A única maneira de se saber se existe HTA é medir regularmente a Pressão Arterial (PA). Segundo a atual Norma da DGS nº 020/2011 de 28/09/2011 que veio revogar a norma de 31/03/2004, para a definição e classificação da PA é a seguinte (1):

PA Ótima quando os valores PAS e PAD sejam inferiores a 120/80 mmHg;

PA Normal valores de PAS e PAD entre 120-129 e 80-84mmHg;

PA Normal-Alta valores 130-139 e 85-89mmHg;  
HTA

Grau 1 (HTA Ligeira) Grau 1 (HTA ligeira) 140-159 e 90-99 mmHg;

<sup>1</sup> Cardiopneumologista do Centro Hospitalar de Lisboa - Zona Central (Hospital São José)  
Serviço de Urgência

Grau 2 (HTA moderada) 160-179 e 100-109mmHg;  
Grau 3 (HTA grave) valores superiores a 180 e 110mmHg;

HTA Sistólica Isolada valores superiores a 140 mmHg e inferiores a 90 mmHg;

A classificação de HTA, segundo as últimas guidelines da DGS 2011, das ESH/ESC 2007 e da AHC JNC7 de 2007 os níveis tensionais de PAS e PAD devem ser inferiores a 140/90 mmHg, mas nos doentes com Diabetes Mellitus, doença renal com proteinúria ou antecedentes cardiovasculares devem ser inferior a 130/80mmHg (1).

Estas normas de orientação têm como principal diferença a classificação da HTA, em que a JNC7 considera uma nova entidade de HTA:

- Pré-Hipertensão quando os valores de PAS e de PAD se situam entre 120-139 mmHg e 80-90 mmHg (2);

- Pré-Hipertensão de Grau 1 e de Grau 2 quando os valores são respetivamente 140-159/90-99 e superiores a 160/100 mmHg (6). Segundo a DGS, que considera que para esses valores de PA Normal-Alta, não se deve utilizar esta classificação, pois nesta categoria situam-se todos os doentes idosos sem necessidade de tratamento com PA normais e sem fatores de risco (1).

As guidelines Europeias e Americana defendem que não há valores de normalidade, mas uma PA alvo, que deve ser avaliada tendo em conta os fatores de risco (2,6). O objetivo da classificação é determinar grupos de indivíduos que apresentem características em comum quer em termos de diagnóstico, prognóstico ou de tratamento (6).

Segundo as recomendações de 2007 da AHA, consideram que os objetivos referenciados pelo JNC7, consegue-se reduzir 20 a 25% a taxa de ocorrência de Enfarte do Miocárdio em 35% a 40% a de AVC e em mais de 59 % a taxa de evolução para insuficiência cardíaca (6).

Perante a definida, classificação de HTA segundo a DGS e das Sociedades Europeias os doentes com HTA grau 3, preocupa os profissionais de saúde no SU, ou seja, as verdadeiras Crises Hipertensivas (CH).

É um dado adquirido que a maioria dos doentes que recorrem ao SU por aumento de PA, não se trata de CH, mas uma situação clínica de HTA não controlada e não complicada de lesão de órgão-alvo (6).

### **Diagnóstico de hipertensão arterial**

O diagnóstico de HTA, segundo a Norma nº 020/2011 datada de 28/09/2011, proposta pelo Departamento da Qualidade na Saúde da DGS que é a que se utiliza em Portugal, define-se, como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões,

da Pressão Arterial Sistólica (PAS) superior e igual a 140 milímetros de mercúrio (mmHg) e da Pressão Arterial Diastólica (PAD) superior e igual a 90 mmHg, no entanto, sempre que a PAS seja superior a 140mmHg e a PAD inferior a 90 mmHg, a DGS classifica-a de HTA Isolada(1).

Esta Norma de Orientação aplica-se a indivíduos com idade superior a 18 anos, que não tenham já instaurada terapêutica anti-hipertensiva e não sejam portadores simultaneamente de patologia aguda (1).

Para confirmação do diagnóstico é necessário que a PA se mantenha elevada em pelo menos duas medições diferentes com um intervalo mínimo entre elas de uma semana (1).

A avaliação da PA quer seja no consultório, na farmácia ou no domicílio, deve obedecer às seguintes recomendações (1):

1. O ambiente deve ser acolhedor e sem pressa na medicação;

2. O indivíduo deve estar confortavelmente sentado, despir a roupa no membro superior;

3. Não deve fumar nem ingerir estimulantes uma hora antes e ter a bexiga vazia;

4. Deve ser utilizada a braçadeira de acordo com o tamanho do braço.

Pelas particularidades especiais do SU, nem sempre é possível cumprir estes requisitos, pois por si só o ambiente cria no doente ansiedade, deste modo, não devem ser feitos diagnósticos definitivos de HTA no SU na ausência de lesões nos órgãos-alvo, diabetes mellitus ou doença renal crónica, devendo-se controlar a mesma e ser encaminhado o doente ao Médico Assistente (1).

### **Definição, causas E diagnóstico de crise hipertensiva**

A CH é uma variedade de situações clínicas que diferem entre si, pela gravidade dos valores de PA e pela necessidade de redução mais ou menos rápida dos mesmos (3).

A verdadeira CH é uma entidade rara que ocorre em apenas 1% dos doentes hipertensos e afeta os indivíduos de raça negra e idosos (3).

As causas mais frequentes de CH são a HTA Essencial não controlada, devida a uma combinação de fatores hereditários, por vezes não aderência à terapêutica por esta ser inadequada e ainda por erros no estilo de vida, por exemplo, consumo excessivo de sal (3). Outras das causas é a HTA Secundária a feocromocitoma e a doença renovascular, especialmente em jovens (3).

O diagnóstico de CH depende da lesão nos órgão-alvo, assim pode manifestar-se como uma Urgência ou Emergência Hipertensiva (3). O diagnóstico diferencial de CH e de HTA não controlada é crucial, para tal é

necessário uma história clínica detalhada assim como avaliar as consequências nos órgão-alvo, perceber a causa de aumento da PA, excluir abandono da terapêutica, ansiedade e a dor. Existe uma enorme variedade de fármacos anti-hipertensores, dependendo da situação clínica, os quais são destacados, os Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina, os Antagonistas dos Canais de Cálcio, Diurético e os Nitratos (3).

A Urgência hipertensiva (UH) é uma entidade clínica que ocorre com subida de PA 180/120 mmHg acompanhada por sintomas de cefaleia, tonturas, dispneia, dor precordial, com ou sem lesão aguda órgão-alvo. Requer uma redução gradual da PA até 24 horas, sem necessidade de internamento (3).

A Emergência Hipertensiva (EH) resulta da elevação abrupta da PA com sintomas sugestivos de lesão órgão-alvo e requer uma redução imediata da PA e internamento.

As principais situações de EH são (3): Encefalopatia, Hemorragia intracerebral/subaracnoide, Enfarte do miocárdio, edema agudo do pulmão, dissecção aórtica, disfunção ventricular esquerda, insuficiência renal, insuficiência retinopatia, eclampsia.

A HTA não controlada é uma situação clínica frequente no SU, requer apenas ajuste terapêutico e orientação no sentido de controlar os fatores de risco e não abandono da medicação (3).

Muitos doentes hipertensos que se dirigem ao SU já apresentam lesões de órgão-alvo, ou seja, já existem alterações cardíacas, renais, cerebrais e vasculares periféricas (3). Para além da história clínica detalhada é essencial um exame objetivo cuidadoso assim como a solicitação de Meios Complementares de Diagnóstico, dos quais se destacam (3):

As Análises clínicas (hemograma, glicemia, creatinina, ionograma e sedimento urinário);

○ Eletrocardiograma (ECG);

A Radiografia do tórax;

A Tomografia computadorizada crânio-encefálica;

### Exames complementares de diagnóstico

É rotina do SU onde a autora exerce funções, a realização de ECG a todos os doentes com diagnóstico de Crise Hipertensiva. Este permite-nos a avaliação de lesão cardíaca, não é recomendado nenhum outro exame complementar (exceto se houver antecedentes relevantes) no doente assintomático se o ECG for normal (5). A Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) é observada em 25% dos doentes hipertensos, está na origem das perturbações de ritmo, da isquemia do miocárdio e da insuficiência cardíaca (5). Os critérios eletrocardiográficos de HVE são específicos (95%) mas pouco sensíveis. De entre

os critérios o índice de Cornell é mais sensível do que o Sokolow (5).

### Critérios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda

Os Critérios Eletrocardiográficos de HVE são: -Desvio esquerdo do eixo elétrico; -Critérios por voltagem do complexo QRS segundo o Índice de Cornell a soma da onda R aVL e a onda SV3 deve ser superior a 28 milímetros (mm) no homem e superior a 20mm na mulher (5).

Segundo o Índice de Sokolow a soma da onda S V1 e a onda RV5 ou V6 deve ser superior a 35mm na mulher e no homem com idade superior a 50 anos ou a onda SV1 mais a onda R V5 ou V6 superior a 45mm no homem com idade inferior a 50 anos. Em ambos os índices pode também verificar-se alterações de voltagem acompanhadas de alterações do segmento ST sugestivas de isquemia e/ou sobrecarga (5).

### Benefícios do tratamento e controlo da pressão arterial

A HTA é um fator de risco reconhecido de morbilidade e mortalidade cardiovascular e renal, quanto mais cedo for controlada mais benefícios a longo prazo na progressão e repercussão a nível dos órgão-alvo, a partir de valores de PA 115/75 mmHg, o risco cardiovascular duplica de cada vez que a PA aumenta 20/10 mmHg (4).

Segundo a DGS o objetivo da terapêutica anti-hipertensiva para a população adulta é a redução e controlo da PA para valores inferiores de PAS e PAD respetivamente 140/90 mmHg, desde que sejam tolerados e não estejam contraindicados (4).

Os benefícios no tratamento e controlo da PA são para pessoas com menos de 60 anos redução de 10/5-6 mmHg reduz 42% Acidente Vascular Cerebral (AVC) e em 14% eventos Coronários, para doentes com mais de 60 anos a redução de 15/6 mmHg diminui a mortalidade total de 15% e 36% na redução da mortalidade cardiovascular, 35% de incidência de AVC, 18% diminuição de doença coronária (4).

A intervenção sobre o estilo de vida deve ser sistematicamente integrados no tratamento de HTA e obedecer a (4):

Adotar uma dieta variada, rica em legumes, leguminosas, verduras, frutas e pobre em gorduras totais e saturadas,

Prática de exercício físico regular e continuado (30-60 minutos 4 a 7 vezes por semana,

Controlar o peso (Índice de massa corporal deve ser inferior a 25Kg /m<sup>2</sup> e o perímetro da cintura inferior a 94 cm nos homens e inferior a 80 cm nas mulheres);

Redução do consumo de sal e de álcool assim como cessar o consumo de tabaco.

Na avaliação da HTA também se deve proceder á

avaliação do risco cardiovascular e renal, tendo em conta a existência simultânea de fatores de risco, lesões de órgão-alvo, diabetes e doença cardíaca e renal(4).

### **Avaliação global do risco cardiovascular**

Na monitorização da HTA deve-se proceder à avaliação do risco cardiovascular e renal a partir de valores de 115/75mmHg, o risco cardiovascular duplica de cada vez que a pressão arterial aumenta 20/10mmHg (3).

Com as recomendações de 2007 da AHC - JNC7 e ESH/ESC, consideram que o maior determinante na redução do risco cardiovascular e a diminuição da PA e não o tipo de fármaco (4,6).

A DGS a ESH/ESC realçam a necessidade do controlo global do risco cardiovascular do doente hipertenso, englobando todos os fatores de risco ou de doenças concomitantes que possam contribuir para lesão do órgão-alvo.

Nos doentes com mais de 50 anos o aumento da PAS é um fator de risco mais importante que a elevação da PAD. A HTA isolada define-se com PAS superior a 140mmHg e uma PAD inferior a 90mmHg (4).

### **Avaliação do risco absoluto**

No que se refere à estratificação de risco absoluto definem-se 4 categorias segundo a DGS e as ESH/ESC (4):

1. Risco Acrescido Baixo;
2. Risco Moderado;
3. Risco Alto;

4. Risco Muito Alto.

Perante esta classificação a avaliação do risco tem uma relação direta com a presença de um ou mais fatores de risco, baseados nos valores de PA e de história de doença. O risco aumenta a medida que aumenta a PA e os fatores de risco e/ou doença cardiovascular associada.

### **Conclusão**

A HTA é uma doença crónica que pode ser controlada, com a adesão à terapêutica e adoção do estilo de vida saudável.

As Crises Hipertensivas são classificadas em Urgências ou Emergências Hipertensivas, ambas se caracterizam por um aumento súbito e sintomático da PA, que pode estar associada ou não a lesão de órgão-alvo e/ou envolver risco de vida imediato.

Nas situações clínicas de Emergência Hipertensiva destaca-se a Encefalopatia Hipertensiva, a Hemorragia Intracraniana, a Falência Aguda do Ventrículo Esquerdo, Edema Agudo do Pulmão, o Aneurisma Dissecante da Aorta e o Enfarte Agudo do Miocárdio.

A Urgência Hipertensiva diz respeito às situações de Hipertensão Acelerada com sinais de Edema da Papila/Hemorragia retina. A HTA não controlada requer apenas ajuste terapêutico e informação ao doente sobre modificações no estilo de vida.

É de salientar que o objetivo da avaliação de PA não é apenas o controle da mesma, mas a redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular e cerebral.

### **Referências bibliográficas**

- 1- Direção Geral de Saúde; Departamento da Qualidade na Saúde. Norma da Direção Geral de Saúde, nº 020/2011, Hipertensão Arterial: definição e classificação, 28/09/2011 Portugal; 2011.
- 2- Quitério S. Porquê a HTA?... Revista Portuguesa de Clínica Geral. 2008;24:385-6.
- 3- Santos M, Rodrigues T. A Hipertensão Arterial na Urgência. Revista Portuguesa de Clínica Geral. 2008;24:411-417.
- 4- Direção Geral de Saúde; Departamento da Qualidade na Saúde. Norma da Direção Geral de Saúde nº 026/2011, Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial, 29/09/2011. Portugal; 2011.
- 5- Servier Portugal – Especialidades Farmacêuticas, Lda.; Informação científica a cargo de Lusoterapia. O Doente Hipertenso caso a caso do diagnóstico ao tratamento. Portugal.
- 6- European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guideline for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2007) Jun; 28:1462-1536.

# REPERCUSSÕES DA PERFUSÃO REGIONAL NO TRATAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO

<sup>1</sup>Diana Pereira

## Resumo

**Introdução:** Quando o melanoma cutâneo localizado ao nível dos membros evolui para estadios em que é impossível excisar cirúrgica e definitivamente o tumor ou existe o risco de amputação da extremidade recorre-se à circulação extracorporal regional, vulgo, perfusão regional. Esta técnica terapêutica, inovadora na sua aplicabilidade local, permite isolar da circulação sistémica o membro afectado pelo tumor, perfundindo-o, numa só sessão, com doses de fármacos quimioterápicos muito superiores às de uma sessão de quimioterapia tradicional. No entanto, desta agressão cirúrgica resultam, frequentemente, eventos adversos – repercussões – do tipo inflamatório, semelhantes a processos víricos ou sépticos.

**Objectivos:** Com o presente artigo de revisão pretende-se compilar as repercussões regionais e sistémicas inerentes a esta terapêutica, e respetivos mecanismos fisiopatológicos, bem como nomear as medidas que previnem o aparecimento das mesmas.

**Desenvolvimento:** Dos vários fatores que aumentam a probabilidade de desenvolver complicações após a perfusão, a toxicidade dos fármacos quimioterápicos utilizados, a hipertermia e a hiperoxigenação sanguínea são os que mais se destacam. A nível regional e sistémico os efeitos negativos da perfusão regional podem provocar lesões em sistemas como o órgão-alvo do tratamento – a pele – ou levar, em circunstâncias extremas, à perda do membro que se pretende tratar. Através do aperfeiçoamento da técnica e da adoção de medidas preventivas antes, durante e após a perfusão é possível limitar o aparecimento das referidas repercussões.

**Conclusões:** Reconhecer quais as repercussões da perfusão regional no tratamento do melanoma cutâneo é essencial para que se possam aplicar medidas preventivas eficazes e, conseqüentemente, se diminua a gravidade e a taxa de aparecimento de lesões.

**Palavras-chave:** Melanoma Cutâneo, Perfusão Regional, Toxicidade [termos MeSH]

## Introdução

O melanoma é um cancro causado pela proliferação

autónoma, desorganizada e excessiva dos melanócitos(1). Embora possa surgir em áreas anatómicas como os olhos ou as meninges este tipo de actividade displásica surge, comumente, na pele, local onde adopta a designação de melanoma cutâneo(2-3).

Dentro do universo das neoplasias cutâneas, o melanoma é considerado o cancro de pele mais grave. Embora a prevalência a nível mundial seja modesta – afeção de 3% a 4% da população nos Estados Unidos da América e Europa, respetivamente – verifica-se que existe uma tendência para o seu aumento na ordem dos 4,1% ao ano. Acresce-se a esta realidade, o facto de cerca de 79% das mortes por cancro de pele serem consequência direta da rápida progressão desta patologia(3-6). É, pois, na tentativa de tratar e/ou melhorar a qualidade de vida dos doentes portadores de melanoma cutâneo nos membros superior e inferior (especialmente quando há processos de metastização em curso circunscritos aos mesmos) que, desde há 53 anos, se recorre à perfusão regional hipertérmica(2,7-9). Esta técnica quimioterápica local está indicada no tratamento do melanoma cutâneo locorregional primário ou recorrente (forma terapêutica) e na melhoria da qualidade de vida dos doentes cujas lesões são irrecorríveis e a amputação do membro é perseguida (forma paliativa)(4,10-12). Todavia, apesar de estarem comprovadas a eficácia e a eficiência desta modalidade terapêutica, permanecem difíceis de contornar os efeitos colaterais da sua implementação. Para esta realidade contribui o facto de 1) o circuito de circulação extracorporal criado não ser um sistema fechado perfeito que não impede a fuga de citostático e, por conseguinte, o desenvolvimento de lesões a nível sistémico, 2) existirem doentes por não responderem ao citotático utilizado requerem farmacoterapia combinada e 3) a taxa de recorrência do melanoma cutâneo rondar os 50% ao fim de 1-1,5 anos, realidade que implica a reoperação(8,13). Desta forma, torna-se necessário refletir acerca eventos adversos pós-perfusão – repercussões – com o intuito de minimizar o seu aparecimento e, conseqüentemente, melhorar o outcome dos doentes intervençionados.

Na presente revisão bibliográfica serão apresentados

<sup>1</sup> Trabalho baseado em: III Capítulo da Monografia com o mesmo nome realizada no âmbito da disciplina de Metodologias de Investigação em Cardiopneumologia II, 2010, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto

os fatores que predispõe ao aparecimento de repercussões regionais e sistêmicas, seguidos dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao seu desenvolvimento. Ulteriormente, enumerar-se-ão quais as medidas preventivas a adotar e os mais recentes progressos da técnica.

## **Desenvolvimento**

### **Metodologia**

A elaboração deste trabalho baseou-se em pesquisas bibliográficas decorridas entre Março e Maio de 2010. Para o efeito, foram consultadas as bases de dados PubMed, Web of Science, Elsevier, EBSCO Research Database, SCIRUS, Wiley Interscience, Annual Reviews, RCAAP e Springerlink, maioritariamente através do portal B-on. As palavras-chave mais utilizadas na pesquisa foram melanoma, limb perfusion, LLP, hyperthermic, melfalan, toxicity, adverse event, regional, systemic e complications. O operador booleano usado em todas as pesquisas foi "e". Acrescentam-se às fontes bibliográficas apresentadas as revistas *Annals of Oncology* e *International Journal of Hyperthermia* e a biblioteca do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil.

Em termos de critérios de seriação foram incluídos artigos redigidos nas línguas portuguesa, inglesa, francesa e espanhola, tendo-se primado uso de artigos publicados à 12 ou menos anos. Destes, e de forma adicional, utilizou-se a bibliografia apresentada como motor de busca para novas pesquisas, de forma a ampliar e diversificar a procura. Dos artigos selecionados, foram excluídos aqueles cujo formato integral não estava disponível. No final, obteve-se um total de 32 artigos.

### **Factores preditivos de eventos adversos**

A perfusão regional no tratamento do melanoma cutâneo é uma agressão físico-química importante ao organismo. Embora proporcione a remissão objectiva do tumor em 93.6% dos casos e a sua supressão completa noutros 45.5%, estão-lhe associadas várias repercussões que, invariavelmente, surgem no pós-operatório(12,14). Estas são, sobretudo, consequência da toxicidade dos fármacos quimioterápicos e procedimentos técnico-cirúrgicos utilizados e desenvolvem-se, em menor ou maior grau, de acordo com diversos fatores predisponentes.

De acordo com Vrouenraets et al são agentes promotores da toxicidade celular 1) a farmacocinética das drogas quimioterápicas, 2) o género do paciente, 3) o grau de hipertermia e oxigenação alcançados, 4) as condições fisiológicas do membro perfundido, 5) o nível de isolamento obtido e 6) a taxa de fluxo imposta pela bomba de perfusão(13).

Está documentado que o pico de fármaco observado na corrente sanguínea está relacionado com o desenvolvimento de toxicidade regional aguda severa(13,15).

Após vários estudos concluiu-se que a probabilidade de exibir efeitos tóxicos pós-perfusão está associada à administração de altas doses de citostático, baixos volumes de priming e rápida infusão dos fármacos no membro(13,16-19). De forma semelhante, o uso concomitante de melfalan (L-PAM) e do factor de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) aumenta a toxicidade dos tecidos, especialmente a nível sistémico(13,15). Por seu lado, os indivíduos do género feminino detêm maior predisposição para o desenvolvimento da toxicidade tecidular. Este facto é explicado pelo mais baixo rácio músculo/gordura que acomete as mulheres e que, obrigatoriamente, diminui a metabolização do L-PAM, caracteristicamente, com maior afinidade para os miócitos do que para os adipócitos(19). Predispõe, ainda, à toxicidade dos tecidos o uso de hipertermia verdadeira e de uma pressão parcial de oxigénio inferior a 500mmHg(13,15). No caso da primeira, encontra-se documentado que para temperaturas superiores a 41°C o grau de toxicidade dos tecidos aumenta exponencialmente culminando, não raras vezes, com a necrose do membro(10) e/ou hidrólise do L-PAM(7,11,13). No segundo caso, uma deficiente hiperoxigenação causa a diminuição do pH sanguíneo e o incremento da permeabilidade da rede capilar que, per se, leva ao aumento da toxicidade regional, nomeadamente, ao aparecimento de edemas e/ou isquemia(17). O isolamento proximal causa, também, o aumento do grau de toxicidade por aumentar a quantidade de fármaco administrada. Baixas taxas de fluxo contribuem igualmente para o aparecimento de efeitos tóxicos regionais porque aumentam o tempo de exposição aos fármacos e, conseqüentemente, a taxa de metabolização dos mesmos. Porém, altas taxas de fluxo contribuem para maiores percentagens de fugas. A nível molecular é digna de menção a via de desintoxicação da glutathione-S-transferase dado estudos in vitro terem concluído que os inibidores da glutathione aumentam os efeitos tóxicos do L-PAM em células a ele resistentes. Isolados ou em conjunto, os factores preditivos apresentados ampliam a manifestação das repercussões regionais e sistêmicas(13,15).

### **Repercussões regionais**

Ao isolar da circulação sistémica o membro afectado pelo melanoma está-se a circunscrever ao mesmo os efeitos nefastos da quimioterapia regional(12). Esta condição, porém, não permite que os tecidos sejam a salvo dos danos do procedimento, facto que conduz à sua inevitável lesão(15).

Principiando pelos efeitos tóxicos cutâneos ocorrem, com frequência, eritemas e edemas(12-13). Os primeiros caracterizam-se pela cor avermelhada que gradualmente desvanece para castanho e começa a desaparecer no

espaço de 3 a 6 meses. São, usualmente, consequência directa dos fármacos quimioterápicos utilizados que desencadeiam uma resposta inflamatória cutânea e o aparecimento de edemas, entre outros(1,13). Os edemas, tal como referido anteriormente, podem ser também causados pela deficiente oxigenação do membro que causa lesões endoteliais e celulares e, conseqüentemente, maior extravasamento de líquidos para o espaço extra-celular. O citostático pode ainda fomentar o aparecimento de bolhas, descamação da pele, epidermólise ou outras manifestações locais como queda do pêlo e unhas. Quando surgem na planta do pé estes eventos acarretam um certo grau de desconforto que, em algumas situações, condicionam a mobilidade do doente(13).

A nível vascular, a incidência de complicações é baixa pois ronda os 1-10%. Regra geral, são fruto da canulação e união dos ramos colaterais dos vasos sanguíneos que desencadeiam a 1) dissecação da túnica íntima no local das anastomoses, 2) trombose arterial e 3) flebites e (trombose venosa profunda) TVP, principalmente ao nível da linha de sutura(20). Normalmente a TVP surge com maior frequência em pacientes com mais de 40 anos(21). Comparando o membro intervencionado com o membro contra-lateral foram ainda relatadas, por Hoven-Gondrie e Goldberg e seus colaboradores, a diminuição do índice de pulsatilidade femoral e a diminuição do pulso pedioso, respetivamente. Como complicação do sistema linfático pode surgir linforreia e linfedema(1,12,15) (Fig. 1).



Fig. 1 – Linfedema do membro inferior direito, 3 meses após perfusão regional.(13)

Em termos de morbidade o linfedema é das repercussões mais frequentes (afecta 28% dos pacientes tratados) muito à custa da realização de linfadenectomias pré-perfusão. Este facto leva alguns autores a sugerirem o adiamento desta intervenção por 4 a 6 semanas(13).

Igualmente comum é a ocorrência de lesões musculares. Destas, a rabdomiólise é a identidade que surge pela conjugação 1) da compressão muscular traumática e 2) oclusão dos vasos musculares (ambos fruto da

acção mecânica do torniquete que é aplicado na raiz do membro e interrompe a circulação capilar e veno-arterial

menor local, diminuindo, assim, a fuga dos fármacos), 3) da hipertermia e 4) da toxicidade farmacológica(13,22-23). Dado ser um síndrome clínico-laboratorial no qual ocorre, tal como o nome indica, lise dos miócitos, recorre-se, frequentemente, a testes laboratoriais como meio de diagnóstico precoce. Estes avaliam os níveis de creatina-cinase (CK), glóbulos brancos e lactato-desidrogenase (LDH). Verifica-se que a probabilidade de surgir quadros de rabdomiólise aumenta quando, nas primeiras 24 horas pós-perfusão, os valores de CK são superiores a 1.000 UI/L e existe subida do número de glóbulos brancos 2 dias depois. Embora menos frequentes, aumentos tardios de CK (5 dias pós-perfusão) relacionam-se com toxicidade muscular severa(22). Observa-se ainda que, à imagem do enfarte do miocárdio, o aumento dos níveis sanguíneos de CK é mais precoce do que o aumento da LDH. No entanto, este parâmetro não é muito utilizado porque em quadros de lise celular maciça observa-se o aumento concomitante de CK e LDH com a agravante da última não ser específica para lesões musculares(13,21-22). Causa e complicação da rabdomiólise é o síndrome compartimental(12,23). Nele ocorre aumento da pressão intramuscular (>15 mmHg) e, conseqüentemente, a compressão dos vasos e tecidos subjacentes que rapidamente leva à isquemia do membro(23,25). Em 10% dos casos requer fasciotomia descompressiva (se pressão superior a 30 mmHg)(16,23). Tal como o síndrome compartimental, o procedimento supracitado pode gerar, a longo prazo, atrofia e fibrose musculares, bem como neuropatias(19,22).

Embora não haja na literatura referência a efeitos neurotóxicos directos do L-PAM ou outros fármacos quimioterápicos, de acordo com Mecker e Vrouenraets estes representam 1% a 48% das manifestações mais incómodas da perfusão regional no tratamento do melanoma cutâneo(13,15). Entre outros, está descrito como principal agente promotor de neuropatia o uso de elevadas pressões no torniquete, especialmente a nível dos membros superiores(13). Este facto parece despoletar a desmielinização dos axónios e o aparecimento de parestesias e paralisia do membro(22,26). A fasciotomia é uma entidade que pode, também, provocar paralisia nervosa. Outra repercussão negativa da perfusão regional é a dor. Segundo o estudo multicêntrico randomizado Z0020 realizado pelo American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), que contou com a participação de 130 pacientes com melanoma avançado submetidos a quimioterapia regional com L-PAM ou L-PAM+TNF- $\alpha$ , a percentagem de doentes com dor é de 17%. Este sintoma é, na sua maioria, resultado dos processos inflamatórios até aqui descritos. Como consequência da dor neuropática e do linfedema, não raras

vezes, surge diminuição da amplitude dos movimentos(15).

Do somatório das repercussões anteriores pode advir a mais grave de todas – a amputação. Enquanto medida terapêutica, é uma opção que tem de ser tomada quando surgem lesões irreversíveis do membro, como por exemplo, a necrose do mesmo (consequência da isquemia arterial)(13).

Para facilitar a classificação das repercussões regionais, em 1982, Wieberdink et al agruparam-nas na escala de gravidade que é utilizada atualmente(8) (Quadro 1).

Grau	Descrição
I	Sem evidências subjetivas ou objetivas de reacção
II	Eritema ou edema leves
III	Eritema ou edema consideráveis com algumas bolhas Comprometimento ligeiro da mobilidade
IV	Epidemólise extensa ou lesão evidente dos tecidos profundos que causa distúrbios funcionais definitivos Síndrome compartimental conjeturado ou manifesto
V	Reacção que pode necessitar de amputação

Quadro 1 – Classificação do grau de toxicidade regional aguda de acordo com Wieberdink et al. (8).

O grau I de Wieberdink diz respeito às situações em que não há registo de qualquer tipo de resposta inflamatória por parte do membro perfundido(15). É a situação desejada embora ocorra em 1,6% a 4,6% dos casos, de acordo com o estudo de Pace et al que submeteu 242 pacientes à terapia com L-PAM sob hipertermia moderada e verdadeira borderline(14). Relativamente aos graus II e III da classificação apresentada foram agrupadas as reacções inflamatórias que afetam, respetivamente, ligeira ou marcadamente, os tecidos moles. Na sua maioria manifestam-se por edemas ou eritemas do membro(15) (Fig. 2).

Há autores que chamam à atenção para o facto dos edemas serem, não só complicação, mas também sinal de boa perfusão tecidular(12). O grau III de Wieberdink



Fig. 2 – Aspeto de um membro inferior apresentando grau III de Wieberdink a) 6 dias e b) 6 semanas após a perfusão, respetivamente. Observam-se bolhas, eritema e edema, posteriormente resolvidos(15).

inclui ainda o comprometimento reversível da mobilidade do membro. A nível estatístico são os graus que evidenciam maiores taxas de ocorrência com percentagens de 56,6-85,2% (grau II) e 11,6-37% (grau III)(14). No grau IV, o desenvolvimento do síndrome compartimental é a característica mais marcante(16). Verifica-se, ainda, o agravamento das lesões dos tecidos moles ao nível da pele e a extensão das mesmas para os tecidos mais profundos<sup>21</sup> em 1,6-2,7% dos casos(14). O grau V inclui isquemia arterial e necrose tecidular tratáveis por amputação(15). Representa um grau de lesão aguda severa só observada em 0,5% dos doentes(25).

Por se restringir aos sinais macroscópicos das repercussões, a classificação standard de Wieberdink não deve invalidar a monitorização dos níveis de CK, da pressão intramuscular, da circunferência do membro e do estado neurológico(13,15).

### Repercussões sistémicas

Em teoria, a criação de um circuito artificial que isola o membro do resto do corpo impede a fuga do fármaco quimioterápico para a circulação sistémica(2). Contudo, é bastante difícil obter 0% de fugas de citostático e, como tal, praticamente impossível impedir a toxicidade a nível sistémico particularmente se for administrado TNF- $\alpha$ (8,13,22).

Principiando pelo sistema renal, das várias funções desempenhadas pelos rins são exemplos a excreção de produtos resultantes do metabolismo celular (como a creatinina) e a secreção de hormonas (como a eritropoietina). Como consequência da rabdomiólise que ocorre a nível regional existe libertação de mioglobina para a corrente sanguínea e mioglobinúria(22). Esta proteína por possuir um certo grau de citotoxicidade a nível renal provoca vasoconstrição das artérias que suprem os rins e, conseqüentemente, isquemia e insuficiência renal aguda (IRA)(13,22-23). A IRA, por seu lado, leva ao comprometimento das funções renais resultando na diminuição da produção de eritropoietina e da clearance da creatinina(27). Quando é usado TNF- $\alpha$  a diminuição da última pode atingir os 22%(15).

No que diz respeito às repercussões da perfusão regional no sistema esquelético é imperativo falar-se da depressão medular(9,11,13). Pensa-se que o comprometimento da função renal (pelos fármacos quimioterápicos ou rabdomiólise) afete a produção de eritropoietina pelas células do tecido conjuntivo renal, situação que leva à perturbação da produção de hemácias(27). Todavia, este não é o processo mais frequente porque a causa major de depressão medular é a mielossupressão como consequência dos fármacos anti-neoplásicos utilizados que interferem na divisão celular e maturação dos eritroblastos(28). Tipicamente, ocorre em 59% dos

doentes com a particularidade do número mínimo de glóbulos vermelhos ser atingido por volta da segunda semana pós-perfusão(9,13).

A nível hemodinâmico, alguns dos efeitos secundários são a anemia, leucopenia, trombocitopenia e, até mesmo, pancitopenia(11,25). A anemia é consequência direta da hemodiluição (em consequência da lavagem do membro lesado no final da perfusão), bem como da quebra na eritropoiese(8). De forma semelhante à última, o aparecimento de leuco e trombocitopenia parece resultar da afeção da medula óssea vermelha pois é nela que são, igualmente, sintetizados os leucócitos e as plaquetas. Estes distúrbios ocorrem em 1-3% dos doentes. Dado existirem alguns autores a associar, também, a trombocitopenia ao uso de heparina (processo imuno-mediado), realizou-se entre Julho de 1992 e Novembro de 1996, em Maryland, Estados Unidos da América, um estudo retrospectivo sobre uma população de doentes submetidos a perfusão regional. Os resultados obtidos revelaram que 30% dos pacientes detinham um número de plaquetas inferior a 100.000/ $\mu$ L, ou seja, trombocitopenia. Esta queda na contagem plaquetária diferiu da trombocitopenia observada na CEC em cirurgia cardíaca por ocorrer mais tardiamente. O estudo concluiu ainda que não existe uma relação estatisticamente significativa entre a sua manifestação e o uso de heparina(21). Outro efeito secundário da perfusão regional é a hipotensão(11,13,15,25). O seu aparecimento é secundário à fuga de citostático e à administração de protamina (em 10% dos casos) pois esta última apresenta como características inerentes à sua actividade a capacidade de 1) aumentar a pressão arterial pulmonar, 2) diminuir o débito cardíaco, 3) a resistência vascular periférica e, consequentemente, 4) a pressão arterial sistólica e diastólica. A vasodilatação resultante dos processos acima enumerados deve ser tratada através da hidratação intravenosa. Quando empregado, o TNF- $\alpha$  desempenha, também, um importante papel a nível hemodinâmico pois pode desencadear choque hipotensivo só revertido farmacologicamente(15). A nível cardíaco verifica-se a inversão da onda T e o desenvolvimento de arritmias(11,25).

Como resultado da toxicidade do sistema nervoso<sup>19</sup> é comum surgirem náuseas e vômitos como resultado da estimulação do centro do vômito. Estas manifestações emetogénicas surgem, normalmente, nas primeiras 24 horas pós-perfusão mas podem ser evitadas através da administração, no ato anestésico, de ondansetron um antagonista dos receptores da angiotensina(13). Fruto da indução anestésica é o desenvolvimento de algum grau de bloqueio simpático que pode influenciar o aparecimento de arritmias(11).

A nível gastro-intestinal sabe-se que os fármacos quimioterápicos promovem a rápida proliferação das

mucosas digestivas(28). Os efeitos desta actividade fazem sentir-se sob o aparecimento de estomatites e diarreia(13). O fígado (órgão anexo a este sistema) sofre, também, as repercussões sistémicas da quimioterapia regional. Devido aos efeitos hepatotóxicos das drogas quimioterápicos existe a subida do valor das transaminases. Não menos frequente é o desenvolvimento de hipobilirrubinemia, possivelmente à custa da diminuição do número de glóbulos vermelhos (principal fonte de bilirrubina)(25,28).

Sobre o sistema pulmonar, os efeitos tóxicos fazem-se pela lesão celular directa ou indirecta mediante processos inflamatórios, especialmente com o TNF- $\alpha$ (15,28). Assim, podem surgir efeitos tão diversos como pneumonite ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) que necessita de entubação(11,13,15). Repercutida a nível respiratório pode estar, ainda, a TVP (repercussão regional) quando ocorre tromboembolismo pulmonar (TEP)(9,11,15). Tal como a nível regional, o sistema tegumentar (sistema alvo da perfusão regional no tratamento do melanoma cutâneo) sofre com a alopecia e o eritema cutâneo do tipo maculopapular(13). O corolário de todas estas repercussões sistémicas pode, assim, ser atribuído à afeção do sistema imunitário. Em 90% dos casos, como consequência das respostas inflamatórias regionais e/ou generalizadas, surge febre com valores que variam entre os 38,1°C e os 40°C(25).

Os pacientes submetidos a perfusão regional podem referir fraqueza generalizada(13). Em casos extremos pode ocorrer a morte como consequência do TEP, da IRA ou da mielossupressão. Os dados estatísticos revelam que este acontecimento fatal ocorre em 0.1% a 9% dos casos(22).

Contrariamente às repercussões regionais, não existe uma classificação completamente dedicada às complicações sistémicas da perfusão regional no tratamento do melanoma cutâneo. Desta forma, quando se pretende classificar de algum modo o grau de toxicidade dos tecidos, utiliza-se o Common Toxicity Criteria, lançado pelo National Cancer Institute em 1999(15). O referido documento, à imagem da classificação de Wieberdink et al, providencia uma grelha que agrupa numa escala de 0 a 5 os eventos adversos pós intervenções citotóxicas, de acordo com a fisiopatologia e localização anatómica dos órgãos afectados. No grau 0 os parâmetros avaliados mantêm-se dentro dos limites da normalidade e, como tal, há ausência de efeitos tóxicos significativos; no grau 1 observam-se eventos adversos minor de carácter, maioritariamente, assintomático; nos graus 2 e 3 desenvolve-se toxicidade moderada e severa, respectivamente; e no grau 4 o paciente corre risco de vida dada a gravidade das repercussões sistémicas. O grau 5 da grelha classificativa equivale à morte do paciente(29).

## Medidas preventivas e avanços técnicos

Embora inevitáveis, as repercussões regionais e sistêmicas da perfusão regional podem ser atenuadas. Para isso, existe uma série de medidas preventivas que, ao serem adoptadas durante os procedimentos técnico-cirúrgicos, diminuem os eventos adversos anteriormente indicados(13).

Durante a fase de pré-perfusão, se o membro perfundido não apresentar lesões melanócitas ao nível da mão ou pé, pode ser colocado um torniquete distal (no punho ou tornozelo) de modo a evitar o aparecimento de descação e epidermólise nas extremidades(16,18). O torniquete deve ser insuflado ou apertado imediatamente antes da administração do fármaco.

Usar priming's com volumes consideráveis e prolongar a administração dos fármacos no tempo são, igualmente, medidas a ter em conta, principalmente se for administrado TNF- $\alpha$  já que altos picos de concentração farmacológica na corrente sanguínea parecem ser os principais responsáveis pelo desenvolvimento de citotoxicidade. Administrar o fármaco preferencialmente ao nível do oxigenador é, também, aconselhável(13). Há autores que sugerem um aumento ou diminuição de 10% na dose de L-PAM para membros musculados ou gordos, respectivamente(18-19). Para diminuir o risco de fugas, a pressão arterial sistémica deve manter-se acima da pressão imposta ao priming(11).

Num âmbito de prevenção pós-perfusão, com o intuito de alcalinizar a urina e evitar o aparecimento de IRA pode ser dado manitol(8-9). Esta medida é, porém, discutível dado haver autores a defender a substituição desta pela monitorização regular de CK como meio de diagnóstico precoce desta entidade. A CK permite ainda a detecção de rbdomiólise e síndrome compartimental(9). O recurso à fasciotomia como medida profilática do último e de neuropatias é ainda controverso. O aparecimento de TVP e linfedema podem ser contrariados através da administração de anticoagulantes e do uso de meia elástica, respetivamente(13).

Do ponto de vista prospetivo, apesar de o uso da perfusão regional no tratamento do melanoma cutâneo diminuir a taxa de recidivas e, segundo alguns autores, aumentar até 5 anos a sobrevivência dos doentes com a neoplasia, observa-se o aumento da morbilidade, em parte, à custa da complexidade e agressividade dos procedimentos(11,13,26,30). Neste contexto, e com o objectivo de minimizar os eventos adversos pós-perfusão, em 1994, Thompson et al desenvolveu uma técnica menos invasiva que designou de "isolated limb infusion"(10,26,30). Esta, à imagem da perfusão regional, possibilita a administração de altas doses de citostático, contudo, sem submeter o paciente a anestesia geral e cirurgia vascular. Nela exclui-se o oxigenador e a bomba de perfusão, mantêm-se o permutador de calor,

bota/manta térmica e torniquete e substituem-se as cânu-las aramadas por cateteres (Fig. 3). O fluxo é assegurado pelo uso de uma seringa a partir da qual se extrai e reinjeta, alternadamente, 25 ml de sangue na linha venosa. O citostático é infundido no priming previamente aquecido e mantido em circulação durante 30 minutos(31).

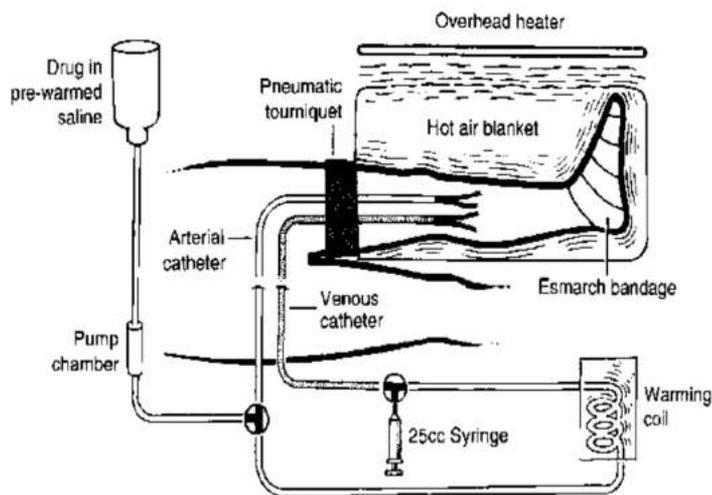


Fig. 3 – Representação esquemática do procedimento da infusão regional(31).

Apesar de relativamente recente, a infusão regional apresenta uma eficácia clínica similar à da sua precursora com a vantagem de ser tecnicamente mais simples e menos agressiva para o doente. No que concerne às repercussões associadas, a infusão facultava uma diminuição da taxa de morbilidade pós-tratamento já que a afeção do sistema vascular é francamente mais baixa(15,30). Contudo, estudos clínicos não-randomizados revelam que esta técnica não promove a erradicação da totalidade das micrometástases, especialmente se localizadas nos gânglios localizados junto à raiz do membro afetado, pelo que esta nova forma de quimioterapia regional deve ser considerada apenas quando 1) os centros hospitalares não dispuserem do equipamento de CEC, 2) a lesão melanócita esteja distanciada da raiz do membro ou 3) o doente a ser intervencionado possua comorbilidades que comprometam de forma significativa o sucesso da perfusão regional e/ou da recuperação do doente(16,26).

## Conclusões

Através da perfusão regional é possível tratar, de forma eficaz e eficiente, a neoplasia maligna do sistema tegumentar mais frequente – o melanoma cutâneo(9). Esta modalidade terapêutica, contudo, provoca lesões a nível do membro afetado e a nível sistémico que, apesar de não poderem ser contornadas, podem ser atenuadas. Neste contexto, para além das medidas preventivas convencionais, os avanços técnico-científicos nesta área têm

possibilitado a criação de novos tipos de by-pass venoarterial que permitem a administração de doses farmacológicas superiores às de uma sessão de quimioterapia standard com as vantagens de diminuir consideravelmente os efeitos tóxicos que as mesmas desencadeariam ao serem administradas sistemicamente e minimizar o aparecimento de repercussões vasculares(7,26). No entanto, à luz do conhecimento atual, embora possa estar associada a um maior número de efeitos

secundários e maior tempo de recuperação, a perfusão regional continua a ser o tratamento de eleição para o melanoma cutâneo irrecetável dos membros superior e inferior.

Conhecer quais as repercussões regionais e sistémicas associadas à perfusão regional no tratamento do melanoma cutâneo e as formas de prevenir/minimizar o seu aparecimento é, portanto, crucial para uma melhor e mais célere recuperação pós-tratamento(32).

## Referências bibliográficas

- Damjanov I. Pathology for the health professions. 3rd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2006. p. 74-75, 425-427.
- Noorda E, Vrouenraets B, Nieweg O, et al. Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities. *Arch Surg*. 2004; 139:1237-1242.
- Lasithiotakis K, Economou G, Gogas, G, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for recurrent melanomas and soft tissue sarcomas: Feasibility and reproducibility in a multi-institutional Hellenic collaborative study. *Oncology Reports*. 2010. 23:1077-1083.
- Morton D. Malignant melanoma. In: Markman M. Cancer medicine 6. Ohio: American Cancer Society; 2003. p. 1849-1866.
- ENCR certified [database on the internet]. Vries E, Tyczynski J, Parkin D. ENCR Cancer fact sheets - cutaneous malignant melanoma in Europe. [cited 2003] Available from: <http://www.encl.com.fr/melanoma-factsheets.pdf>
- American Cancer Society certified [database on the Internet]. Cancer facts & figures 2008. [cited 2008] Available from: <http://oralcancerfoundation.org/facts/pdf/worldcancer.pdf>.
- Aller E, Meca R, Jara A, et al. Perfusión de extremidad aislada en oncología. *Rev Oncol*. 2003;5(3):128-38.
- Rossi C, Foletto, Mocellin S, Pilati P, Lise M et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor- $\alpha$  and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2004;11(2):173-177.
- Vrouenraets B, Nieweg O, Kroon B. Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. *British Journal of Surgery*. 1996;83:1319-1328.
- Al-Hilli Z, Khan W, Hilli A. Isolated limb infusion for melanoma. *Surgeon*. 2007;5(5):310-312.
- Goldberg M, Rosenblum H, Seltzer J, Rosato F. Isolated regional perfusion: anaesthetic technique, monitoring and blood replacement. *Canadian Anaesthesic Society*. 1984;31(5):552-558.
- Simone M, Vaira M. Hyperthermic isolated limb perfusion. In: Baronzio, G e Hager, Erich. *Hyperthermia in cancer treatment: a primer*. Austin: Springer; 2006. p. 208-217.
- Vrouenraets B. Toxicity and morbidity of isolated limb perfusion. *Seminars in Surgical Oncology*. 1998;14:224-231.
- Pace M, Gattai R, Matteini M, Mascitelli E, Bechi P. Toxicity and morbidity after isolated lower limb perfusion in 242 chemo-hyperthermal treatments for cutaneous melanoma: The experience of the Tuscan Reference Centre. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2008;27(67).
- Möller M, Lewis J, Dessureault S, Zager, J. Toxicities associated with hyperthermic isolated limb perfusion and isolated limb infusion in the treatment of melanoma and sarcoma. *International Journal of Hyperthermia*. 2008;24(3):275-289.
- Padussis J, Steerman S, Tyler D, Mosca P. Pharmacokinetics & drug resistance of melphalan in regional chemotherapy: ILP versus ILL. *International Journal of Hyperthermia*. 2008;24(3):239-249.
- Vrouenraets B, Kroon B, Ogilvie A, et al. Absence of severe systemic toxicity after leakage-controlled isolated limb perfusion with tumor necrosis factor- $\alpha$  and melphalan. *Annals of Surgical Oncology*. 1999;6(4):405-412.
- Vrouenraets B, Hart AM, Eggermont MM, et al. Relation between limb toxicity and treatment outcomes after isolated limb perfusion for recurrent melanoma. *American College of Surgeons*. 1999;188(5):522-530.
- Vrouenraets B, Eggermont MM, Hart AM, et al. Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor- $\alpha$  versus toxicity after melphalan alone. *European Journal of Cancer*. 2001;7:390-395.
- Klicks R, Vrouenraets B, Nieweg OE, Kroon B. Vascular complications of isolated limb perfusion. *European Journal of Surgical Oncology*. 1998;24:288-291.
- Masucci I, Calis, K, Bartlett D, Alexander H, Horne M. Thrombocytopenia after isolated limb or hepatic perfusions with melphalan: the risk of heparin-induced thrombocytopenia. *Annals of Surgical Oncology*. 1999;5(5):476-480.
- Vrouenraets B, Kroon B, Klaase J, et al. Value of laboratory tests in monitoring acute regional toxicity after isolated limb perfusion. *Annals of Surgical Oncology*. 1997;4(1):88-94.
- Rosa N, Silva G, Teixeira A, Rodrigues F, Araújo J. Rabdomiólise. *Acta Médica Portuguesa*. 2005;18:271-282.
- Dincer H, Raza T. Compartment syndrome and fatal rhabdomyolysis in sickle cell trait. *Wisconsin Medical Journal*. 2005;104(6):67-71.
- Bartlett, D. et al. (1997). Isolated limb reperfusion with tumor necrosis factor and melphalan in patients with extremity melanoma after failure of isolated limb perfusion with chemotherapeutics. *American Cancer Society*. 80(11), pp. 2084-2090.
- Innet L, Ma G, Alexander H, Libutti S, Fraker D. Circuit and protocol for hypoxic hyperthermic isolated limb perfusion to treat malignant melanoma. *Perfusion*. 2001;16:325-330.
- Graaf V. Integumentary system. In: *Human anatomy*. 6th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2002. p.106-112.
- Maracic L, Nostrand J. Anesthetic implications for cancer chemotherapy. *AANA Journal*. 2007;75(3):219-226.
- National Cancer Institute. What you need to know about melanoma. Maryland: NIH; 2002. p.6-10.
- Thompson J, Kam P. Current status of isolated limb infusion with mild hyperthermia for melanoma. *International Journal of Hyperthermia*. 2008;24(3):219-225.
- Kroon H, Moncrieff M, Kam P, Thompson J. Factors predictive of acute regional toxicity after isolated limb infusion with melphalan and actinomycin D in melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16:1184-1192.
- Creech O Jr, Kremenz E, Ryan R, Winblad J. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Annals of Surgical Oncology*. 1958;148(4):616-632.

# ENFARTE AGUDO POR BRIDGING MIOCÁRDICO

Romeu Cação, António Leitão Marques

## Resumo

O bridging miocárdico é uma anomalia congénita descrita há bastante tempo e com a qual nos deparamos com relativa frequência. É uma condição normalmente benigna mas, é muitas vezes esquecida como causadora de eventos cardíacos complexos como arritmias graves, síndromes coronárias agudas ou episódios de morte súbita. Estes acontecem pela compressão sistólica coronária da artéria exposta à ponte muscular que a recobre.

Descrevemos um caso de uma doente que teve um enfarte agudo do miocárdio, comprovado pelos meios de diagnóstico e terapêutica habituais nestes casos, por provável bridging miocárdico, uma vez que este foi o único achado relevante da angiografia coronária.

## PALAVRAS-CHAVE:

Enfarte, Miocárdio, Bridging, Angiografia Coronária.

## Introdução:

O bridging miocárdico (BM) é definido como a sobreposição de fibras de músculo cardíaco num segmento epicárdico das grandes artérias coronárias, ficando esta com um trajecto intramiocárdico. Clinicamente o seu diagnóstico é baseado na comprovação angiográfica do colapso do lúmen de uma artéria coronária durante a sístole que normaliza durante a diástole. Foi descrito pela primeira vez em autópsia por Reyman em 1737 e angiograficamente por Portmann e Iwig em 1960(1,4,5,9).

A incidência é normalmente superior na população feminina em relação à masculina. É encontrado em 5% a 86% dos estudos anatómicos postmortem mas apenas é encontrada em 0,5% a 12% dos doentes submetidos a angiografia coronária. A patologia com uma das maiores incidências de BM (30%) é a cardiomiopatia hipertrófica (2,4,5,8).

O BM tem sido tradicionalmente considerado uma condição benigna mas vários estudos demonstraram a existências de diversas e perigosas complicações clínicas, desde a simples presença de isquémia miocárdica, espasmo coronário ou arritmias fre-

quentes até a condições de maior gravidade como bloqueios auriculo ventriculares induzidos por esforço, síndromes coronárias agudas, rupturas ventriculares e casos de morte súbita(2,3,6,7).

Descrevemos um caso de enfarte agudo do miocárdio numa árvore coronária sem lesões mas com BM na artéria descendente anterior, a que maior território miocárdico irriga.

## Descrição do caso:

Trata-se de uma doente do sexo feminino de 46 anos, sem factores de risco cardiovasculares conhecidos e sem antecedentes patológicos relevantes a destacar. Recorre ao serviço de urgência em Outubro de 2011 após passar por episódio stressante no seu local de trabalho, passando para um estado de dispneia e ansiedade que a alarmou.

À entrada apresentava-se normotensa (Tensão arterial 100/62mmHg) com um electrocardiograma indicador de enfarte anterior evoluído com ritmo sinusal de 62 batimentos por minuto e supradesnivelamento do segmento ST de 2-3mm nas derivações pré-cordiais (Figura 1). No ecocardiograma de emergência demonstrou somente pequena diminuição da motilidade segmentar septo-apical. Os marcadores enzimáticos de enfarte agudo encontravam-se aumentados, Troponina I de 4,63 ng/mL (normal <0,054) e CK-MB de 46 U/L (normal 0-16) pelo que se enviou a doente para angiografia coronária urgente.

A angiografia demonstrou artérias coronárias sem lesões obstrutivas mas detectou um trajecto intramiocárdico da descendente anterior (Figura 2) com bridging associado. A imagem angiográfica, apresentava-se ligeiramente hiperecogénica no local, sugestivo de presença residual de vestígios de trombo. A avaliação da contractilidade segmentar foi analisada por ventriculografia (Figura 3) que comprovou hipocinésia do segmento infero-apical com hiperkinésia dos restantes segmentos.

Face a estes achados e ao estado clínico estável apresentado pela doente optou-se, como na grande maioria destes casos, por manutenção de terapêutica médica otimizada.

\* Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia de Intervenção  
\* Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE – Hospital Geral



Figura 1 – Electrocardiograma à entrada na urgência.

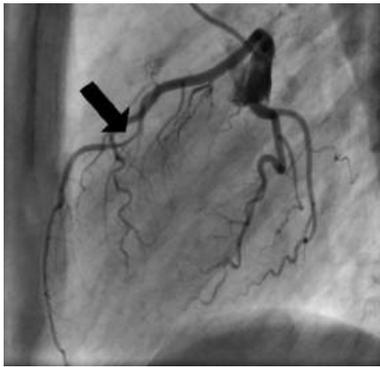


Figura 2 – Trajecto intramiocárdico da artéria descendente anterior (seta)

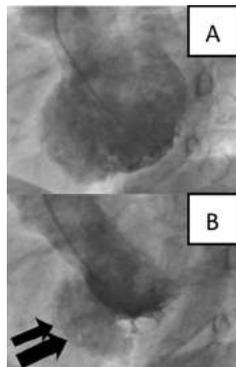


Figura 3 – Ventriculografia. A – Diástole; B – Sístole.

### Discussão e conclusão:

A importância dada ao BM é diminuta pois somente 20% do fluxo sanguíneo que preenche a circulação coronária é proveniente da fase sistólica. O BM tem sido descrito em diversos estudos como afectando primordialmente a descendente anterior, sendo muitos raros os casos que afectam a artéria circunflexa ou a coronária direita(6,7,8,9).

As opções terapêuticas mais frequentes incluem medicação que inibam funções cronotrópicas e ino-

trópicas e que aumentem o período de relaxamento muscular (Beta-Bloqueantes e Bloqueadores de canais de cálcio). Deve ser evitado o uso de vasodilatadores, uma vez que estes aumentam o grau de colapso sistólico. Submeter os doentes a cirurgia de Bypass aorto coronário ou de miotomia surgem como as opções de tratamento mais invasivas(2,4,5,8,9).

A implantação de stents coronários com boa força radial na zona de bridging é também uma alternativa terapêutica, pois impede o colapso do vaso durante a fase sistólica. No entanto, esta solução também não é totalmente eficaz no alívio de todos os sintomas anginosos pois pequenos vasos colaterais poderão manter-se sujeitos a aperto por parte das fibras miocárdicas que o recobrem. Para além disso a implantação de stent levanta outros riscos como a perda de lúmen por proliferação excessiva de endotélio que rapidamente o recobre (Late Loss). Este também fica sujeito a compressão da sua arquitectura e alteração da sua conformidade caso o bridging miocárdico seja muito acentuado diminuindo o aporte de oxigénio e nutrientes a jusante(10,11).

O que aconteceu com o nosso caso clínico é a grande preocupação em BM longos, profundos e/ou com demasiada compressão: a formação de trombo. Uma vez que o episódio em causa aparenta tratar-se de uma compressão sistólica demasiado prolongada, esta compressão prolongou-se para a fase inicial da diástole provocando o fenómeno de "spillover". O fluxo sanguíneo estagnou e foi activada a actividade plaquetar, formando o trombo que ocluiu o vaso(6,9).

Concluimos com este caso que o BM mantém-se presente na nossa prática diária, podendo tornar-se uma condição maligna, quando é normalmente considerada benigna.

### Referências bibliográficas

- Diaz-Widman J, Lane S, Roongsitong C. Unappreciable Myocardial Bridge Causing Anterior Myocardial Infarction and Postinfarction Angina. *South Med J* 2003;96(4).
- Ji-Shen C, Chin-Lon L. Myocardial Bridging. *Tzu Chi Med J* 2003;15(6)
- Ripa C, Melatini MC, Olivieri F, Antonicelli R. Myocardial Bridging: A "forgotten" cause of acute coronary syndrome – a case report. *Int J Angiol* 2007;Vol 6 No 3.
- Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR, Lerman A, Rihal CS. Myocardial Bridging. *European Heart Journal* 2005;26(1159-1168)
- Zeina AR, Shefer A, Sharif D, Rosenschein U, Barmer E. Acute myocardial infarction in a young woman with normal coronary arteries and myocardial bridging. *The British Journal of Radiology* 2008; 81(141-144).

- Agirbasli M, et all. Myocardial Bridge as a Cause of Thrombus Formation and Myocardial Infarction in a Young Athlete. *Clin. Cardiol.* 1997;20(1032-1036)
- Akdemir R, Gunduz H, Emiroglu Y, Uyan C. Myocardial bridging as a cause of acute myocardial infarction: a case report. *BMC Cardiovascular disorders* 2002;2(15).
- Kurisu S, et all. Acute Myocardial Infarction Associated with Myocardial Bridging in a Young Adult. *Internal Medicine* 2004;Vol 43 No12.
- Cotlar MJ. Myocardial Bridging. *J Insur Med* 2004;36(335-338).
- Bayés A, Martí V, Augé JM. Coronary stenting for symptomatic myocardial bridging. *Heart* 1998;80(102-103)
- Singh H, Singh C, Kumar A, Aggarwall N, Banerji A. Acute Myocardial Infarction Secondary to Myocardial Bridge Treated with Drug-Eluting Stent. *Indian Heart J* 2005;57(734-737).

# CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO - A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

\* Joana Paz

## Resumo

**Introdução:** A Cardiomiopatia de Takotsubo constitui uma rara entidade clínica caracterizada por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, aguda e reversível, na ausência de doença coronária. Foi descrita pela primeira vez em 1991, na população japonesa, e dificilmente é distinguível, numa primeira abordagem, de Enfarte Agudo do Miocárdio.

O objetivo do presente estudo é analisar os procedimentos aos quais foi submetida uma paciente com Cardiomiopatia de Takotsubo ao nível das técnicas utilizadas para o seu diagnóstico e follow-up, no qual a ecocardiografia transtorácica detém um papel preponderante, bem como a sua evolução clínica durante o período de internamento, sendo pertinente o aprofundamento dos mecanismos fisiopatológicos.

**Caso clínico:** Paciente do sexo feminino, 74 anos, que recorreu à urgência hospitalar por sintomas típicos de enfarte. As alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas e o aumento nos níveis das enzimas cardíacas conduziram à hipótese diagnóstica de Enfarte Agudo do Miocárdio. A posterior realização de coronariografia revelou artérias coronárias sem lesões, permitindo, na ausência de outra patologia, diagnosticar Cardiomiopatia de Takotsubo. Estas alterações foram regredindo espontaneamente, sendo dada alta clínica no 5º dia de internamento.

**Conclusões:** A ecocardiografia transtorácica é a técnica de eleição para o follow-up de pacientes com Cardiomiopatia de Takotsubo, fornecendo imagens e importantes parâmetros de quantificação. O recurso ao speckle tracking bidimensional poder-se-ia ter revelado útil, fornecendo indicadores precisos da deformação miocárdica regional, ao longo de todo o processo.

Palavras-chave: Cardiomiopatia de Takotsubo; Ecocardiografia; Enfarte Agudo do Miocárdio.

## Introdução

O presente estudo trata-se de um caso clínico de Cardiomiopatia de Takotsubo (CMT), uma patologia caracterizada pela disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), associada a sintomatologia, e na ausência de doença coronária. (1-3)

A paciente em questão recorreu à urgência hospitalar por sintomas típicos de enfarte agudo do miocárdio (EAM), nomeadamente náuseas e sudorese, associados a dor torácica/cervical de início súbito, com alterações nos níveis das enzimas cardíacas, eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico (ETT). A posterior realização de coronariografia revelou ausência de doença das artérias coronárias.

A abordagem deste caso prende-se com o facto de ser uma patologia rara, descrita pela primeira vez em 1991 na população japonesa, (4) sendo pertinente o aprofundamento dos seus mecanismos fisiopatológicos e das técnicas utilizadas para o seu diagnóstico e follow-up, nomeadamente a ecocardiografia.

## Revisão de literatura

A CMT é uma alteração da contractilidade ventricular, rara e transitória, que simula um episódio de síndrome coronário agudo (SCA). (4;5) É caracterizada pela disfunção sistólica do VE, aguda mas reversível, desencadeada por stress, associada a sintomatologia e na ausência de doença das artérias coronárias. (1-3) Sato et al descreveram-na pela primeira vez em 1991, (6;7) propondo este termo visto que, na sua forma clássica, o VE assume o formato de um takotsubo (palavra japonesa para "armadilha de polvo"). Em 2006, a American Heart Association designou-a como "cardiomiopatia de stress", classificando-a no grupo das cardiomiopatias adquiridas. (1; 5) Outras nomenclaturas atualmente utilizadas incluem "balonização/discinesia apical transitória do VE", (8) "cardiomiopatia em ampola", "broken heart syndrome" e "stunning miocárdico neurogénico." (2;5;6)

Inicialmente pensou-se que afetava essencialmente a população japonesa; contudo, ao longo dos últimos anos tem sido reportada por todo o mundo. (1; 5; 6) A CMT é diagnosticada em cerca de 1-2% dos pacientes com história, sinais e sintomas de EAM. (2; 4) Sabe-se ainda que predomina em mulheres pós-menopausa (cerca de 90% dos casos), (9) com uma média de idades entre os 62 e 65 anos. (2; 5; 10)

A apresentação clínica dos pacientes é indistinguível

\* Estudante de 4º ano da Licenciatura em Cardiopneumologia na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

de SCA, (5; 11) tendo como principais características a dor torácica e dispneia (por vezes acompanhada de palpitações, náuseas ou síncope). Pode surgir instabilidade hemodinâmica com hipotensão, ou mesmo choque cardiogénico.(2) Em 2/3 dos pacientes, um fator de stress, emocional ou físico, precede o início dos sintomas. (1;5)

Em 2004, a Mayo Clinic sugeriu quatro critérios para estabelecer o diagnóstico clínico de CMT (Tabela 1). (11;12) Devem ainda ser excluídas situações de hemorragia subaracnoideia e hematoma subdural. (2)

1. Alterações transitórias da cinésia dos segmentos apical/mediano do VE, com alterações regionais que se estendem para além do território de uma única artéria coronária.
2. Ausência de doença coronária obstrutiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda de placa.
3. Alterações eletrocardiográficas de novo (elevação do segmento ST ou inversão da onda T).
4. Ausência de traumatismo craniano importante recente, hemorragia intracraniana, feocromocitoma, miocardite ou miocardiopatia hipertrófica.

Tabela 1 – Critérios propostos pela Mayo Clinic para diagnóstico clínico de Cardiomiopatia de Takotsubo (12; 20)

Também as alterações no ECG simulam EAM, com ou sem supradesnivelamento do segmento ST; (5; 6) estas não se correlacionam com a severidade da disfunção ventricular nem com o seu prognóstico. (2)

As enzimas cardíacas apresentam-se apenas ligeiramente aumentadas e os níveis de catecolaminas séricas encontram-se elevados. (2; 4; 6)

O doente é geralmente encaminhado para cateterismo cardíaco, onde o diagnóstico poderá ser confirmado.(5) O achado típico consiste em artérias coronárias angiograficamente normais (2; 5) e ventriculografia esquerda mostrando balonização apical com hipercontratilidade dos segmentos basais. (3; 6; 9)

O ETT constitui um meio rápido e não invasivo de observar as alterações da contratilidade das paredes ventriculares e de analisar parâmetros quantitativos, como a fração de ejeção do VE; é este o meio de eleição para follow-up dos pacientes. (2; 6)

A biópsia miocárdica revela infiltrados intersticiais consistentes com linfócitos, leucócitos e macrófagos, fibrose miocárdica e bandas de contração, com ou sem necrose óbvia de miócitos. Estas alterações distinguem a CMT da necrose observada no enfarte do miocárdio resultante de oclusão das artérias coronárias. (4; 13) Quanto ao radiograma do tórax, é tipicamente normal. (14)

A base fisiopatológica exata do padrão peculiar de contração do VE na CMT ainda não foi completamente

compreendida. (1; 4) A teoria que reúne maior consenso atualmente envolve a influência do aumento das catecolaminas, induzido pela estimulação simpática. (15-18) Os efeitos cardiotóxicos reversíveis das catecolaminas já foram documentados em casos de feocromocitoma (tumor que produz e segrega catecolaminas). (19) De facto, Wittstein et al reportaram níveis (quer de epinefrina, de norepinefrina ou de dopamina) marcadamente elevados em pacientes com CMT. (2; 4; 5; 15) Também as alterações histológicas encontradas corroboram esta hipótese.(4)

Uma vez que a epinefrina exerce efeitos hormonais mais intensos no coração do que a norepinefrina, é possível que a CMT seja resultante de toxicidade especificamente induzida por epinefrina.(4)

O stunning miocárdico observado na CMT pode também refletir a ativação de mecanismos neurogénicos centrais, (20) análogos aos evocados pela hemorragia subaracnoideia.(4; 12; 21) Uma vez que o miocárdio basal possui um conteúdo superior de norepinefrina e maior densidade de inervações simpáticas do que o apical, a estimulação simpática aparentemente não explicaria a balonização apical; no entanto, o ápex do VE contém maior concentração de adrenoreceptores, explicando potencialmente a suscetibilidade aumentada do ápex aos efeitos tóxicos diretos das catecolaminas, resultando num efeito inotrópico negativo desses miócitos. (2; 4; 5) Os níveis elevados de catecolaminas podem, então, interferir com o processo de uptake neuronal e aumentar a ocupação dos adrenoreceptores nas células miocárdicas. (4)

Tem sido descrito o envolvimento de diferentes segmentos miocárdicos em alguns doentes (como na variante de takotsubo invertido), (1; 6; 10) o que poderá ser explicado por alterações anatómicas da inervação simpática cardíaca e da distribuição de adrenoreceptores. Esta hipótese aguarda ainda comprovação. (4; 5)

Teoriza-se igualmente acerca do espasmo coronário induzido por uma descarga adrenérgica (1; 4; 5) e de alterações da microvasculatura coronária. (20; 22) No entanto, os resultados até agora são pouco claros, ou mesmo contraditórios. (13) Pensa-se existir alguma associação entre alterações da microcirculação e a CMT, mas desconhece-se se a relação é de causa-efeito. (4; 5; 23) Estão ainda a ser estudadas hipóteses que envolvem mutações genéticas (2) e compromisso do metabolismo dos ácidos gordos.(1)

A terapêutica para pacientes com CMT é essencialmente de suporte, tratando-se a disfunção do VE com diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina. (11) Os beta-bloqueantes podem, além disso, travar o excesso de catecolaminas, que é o potencial mecanismo de desenvolvimento da patologia. É recomendada a prevenção de eventos cardioembólicos com varfarina.(2; 10)

O prognóstico de pacientes com CMT geralmente é positivo, (10; 24) com cerca de 95% de recuperação total em 1-3 meses (5; 6) e taxas de mortalidade que variam entre 0 e 8%. (2)

A complicação mais frequente é a insuficiência cardíaca esquerda, com ou sem edema pulmonar. Outras complicações incluem eventos embólicos, regurgitação mitral, arritmias ventriculares, choque cardiogénico e rutura do VE. (4; 6) Os mecanismos por detrás da suscetibilidade a repetições destes episódios não são bem compreendidos, com uma taxa de recorrência de cerca de 5-10%.(4; 11)

### Descrição do caso

Doente do sexo feminino, 74 anos, caucasiana, reformada (ex-administrativa) e independente para as atividades diárias. Recorre à urgência hospitalar ao final do dia 06/05/2012 com queixa de duas horas de evolução de náuseas, sudorese profusa, lipotímia, tonturas e cansaço a pequenos esforços, associados a ligeira dor torácica/cervical de início súbito. Refere ter experimentado uma situação de stress emocional pela manhã.

Possui antecedentes pessoais de hipertensão arterial (HTA), excesso de peso (Índice de Massa Corporal=29,3 kg/m<sup>2</sup>), dislipidemia, asma e hipotireoidismo. Medicada em ambulatório com antagonista dos recetores da angiotensina e diurético tiazídico para tratamento da HTA, Levotiroxina Sódica para hipotireoidismo e Salmeterol ou Montelukaste em SOS, para exacerbações de asma.

No Serviço de Urgência apresenta hipotensão arterial (103/33 mmHg), radiograma do tórax sem alterações e ECG com bradicardia sinusal (frequência cardíaca, FC=55 bpm) e ligeiro infradesnivelamento do segmento ST com aplanamento da onda T nas derivações V5 e V6. Nas análises laboratoriais destacam-se hiperglicemia (glicemia de 163 mg/dL), aumento dos níveis de creatina quinase (CK) e troponina I (respetivamente, 319 UI/L e 0,95 µg/L) e diminuição de potássio (3,3 mmol/L). Inicia antiagregação plaquetária e anticoagulação, bem como cloreto potássio, sendo transferida para o Serviço de Observação com hipótese diagnóstica de EAM.

No dia 07/05/2012, o ECG apresentava bradicardia sinusal (FC=52 bpm) e inversão ou aplanamento da onda T nas derivações inferiores e em V6 (Figura 1). Realizou ainda ETT, sendo descritas hipertrofia do septo interventricular, acinésia e aneurisma dos segmentos apicais do VE com função sistólica moderadamente comprometida e movimento sistólico anterior (MAS) do folheto da válvula mitral, condicionando um gradiente máximo na câmara de saída do VE (CSVE) de 48 mmHg, com fluxo de pico tardio. Mantiveram-se o aumento dos níveis de CK (259 UI/L) e de troponina I (4,48 µg/L). No dia

08/05/2012 realiza coronariografia, que não demonstra lesões das artérias coronárias.

As alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas, angiografia coronária normal, bem como ausência de quadro compatível com feocromocitoma ou mio-

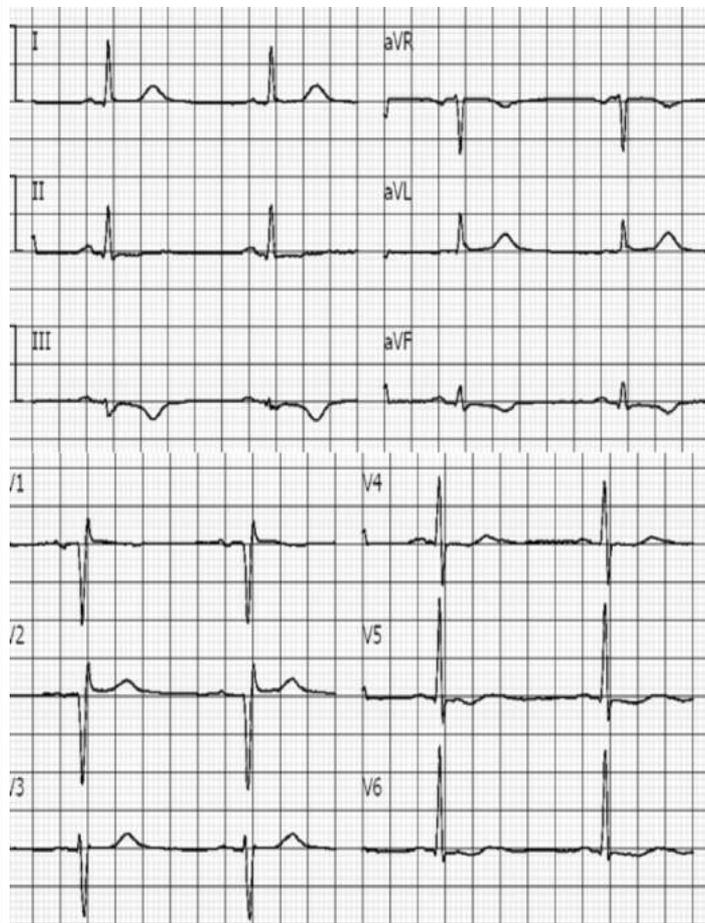


Figura 1 – ECG de dia 07/05/2012.

cardite aguda, permitiram diagnosticar CMT. A doente foi transferida para a enfermaria, repetindo-se ecocardiograma e ECG.

O ETT realizado dia 10/05/2012 revelou acinésia dos segmentos apicais e médios de todas as paredes e hiperkinésia dos segmentos basais do VE, apresentando o formato característico de takotsubo (Figura 2), com fração de ejeção por método de Simpson Modificado Biplano de 53%. Observou-se fluxo da CSVE sem alterações (gradiente máximo=10 mmHg), sem MSA do folheto da válvula mitral. Foram ainda reportadas ligeira hipertrofia concêntrica do VE (com espessura parietal relativa de 0,43 e índice de massa de 96g/m<sup>2</sup>), alterações do relaxamento ventricular (relação E/A=0,67, tempo de desaceleração=248ms e e' lateral=4 cm/s) e moderada dilatação da AE (volume AE de 67mL e 38mL/m<sup>2</sup>).

No ECG mantinham-se a bradicardia sinusal (FC=58 bpm) e as alterações da onda T, com inversão nas derivações DI, aVL e V2-V6.

No dia 11/05/2012, a doente apresenta-se assintomática e sem manifestações de insuficiência cardíaca, tendo alta clínica referenciada à consulta externa no hos-

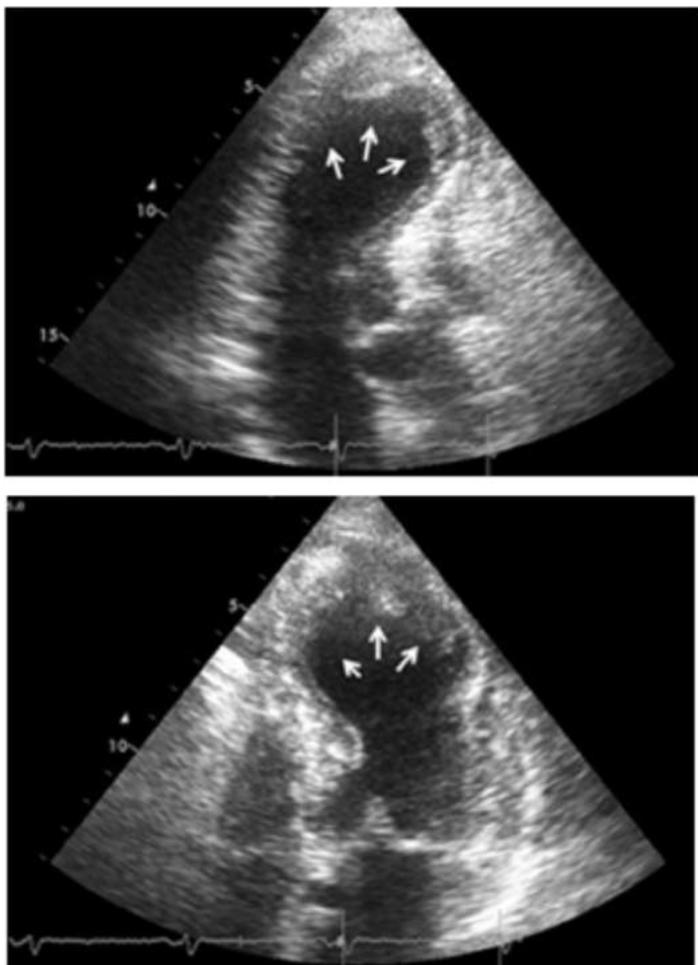


Figura 2 – ETT de dia 10/05/2012: Formato típico do VE em sístole, com balonização apical (A: janela apical três câmaras; B: janela apical quatro câmaras).

pital. O ECG pré-alta apresenta ritmo sinusal de 66 bpm, com discreto supradesnivelamento do segmento ST nas derivações V1-V2 e inversão/aplanamento da onda T em DI, aVL e V2-V6.

## Discussão

Os sinais e sintomas que levaram a doente à urgência hospitalar são semelhantes aos de SCA. (11) Também a sua instabilidade hemodinâmica é frequente nestes síndromes, devido à diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda. (2; 5)

Dada a suspeita de EAM, o procedimento inicial consistiu na realização de ECG e de análises laboratoriais. A paciente apresentava valores de CK e de troponina I ligeiramente aumentados. Nos doentes com CMT as enzimas cardíacas encontram-se apenas ligeiramente

aumentadas, atingindo-se o pico de troponina I após 24 horas. (10; 24) Estes valores contrastam com a marcada elevação dos níveis enzimáticos observada na presença de EAM. (2; 4; 6)

O estado hiperglicémico pode ser explicado assumindo-se a cardiotoxicidade por catecolaminas: a epinefrina desencadeia a libertação hepática de glucagon, que é convertido em glucose, e diminui a produção de insulina. Com menos insulina ativa para degradar a glucose, desenvolve-se hiperglicemia. (25)

Em casos de CMT, também o ECG apresenta as alterações semelhantes às de SCA. (5; 6) Contudo, alguns autores defendem que os doentes com CMT desenvolvem inversões da onda T mais profundas (21) e maiores intervalos QT do que os doentes com enfarte. (2; 10; 26) A ausência de alterações recíprocas nas derivações inferiores tem sido considerada altamente específica de CMT; no entanto, mesmo estes achados são demasiado subtis, não facilitando o diagnóstico diferencial na prática clínica. (5; 6)

O pico da troponina I foi atingido, como era expectável, no dia seguinte, (24) com valor máximo de 4,48  $\mu\text{g/L}$ , mantendo-se também níveis de CK ligeiramente elevados e as alterações eletrocardiográficas da onda T (Figura 1).

O ETT realizado no Serviço de Observação, no dia 07/05/2012, revelou um moderado compromisso da função sistólica do VE associado a um gradiente na CSVE de 48 mmHg. A ecocardiografia possibilita, de forma rápida e não-invasiva, o estudo das alterações da cinética segmentar na CMT, manifestando tipicamente acinesia/discinesia dos segmentos apicais do VE com hipercinesia dos segmentos basais. (6; 21) De acordo com a teoria da cardiotoxicidade por catecolaminas, os segmentos basais reagem de forma adequada à subida dos níveis de catecolaminas, traduzindo-se em hipercinesia desta região, e criando, no entanto, uma obstrução dinâmica ao fluxo na CSVE. (19) Estas alterações, associadas ao MSA do folheto mitral, são características da fase aguda da CMT. (6) Estas características, aliadas à balonização apical do VE, tornam a ejeção ventricular eficaz muito difícil. Consequentemente, surge estase sanguínea e aumentam as pressões tele-diastólicas do VE. (19) À medida que o volume de sangue no coração é maior, a tensão contra as paredes aumenta, levando a uma deficiente contratilidade, reduzindo o output cardíaco e aumentando a necessidade miocárdica de oxigénio. (19) Não sendo possível dar resposta a essa necessidade, as células miocárdicas iniciam o metabolismo anaeróbico, acabando por acumular ácido láctico e diminuir o pH, e gerando stunning ou mesmo necrose. Pensa-se que o mecanismo responsável pela disfunção ventricular na CMT é, de facto, o stunning miocárdico, (5; 10; 13) tendo-se a favor desta hipótese a ligeira ele-

vação das enzimas cardíacas apesar das extensas alterações da cinética segmentar. (21)

Para o diagnóstico de CMT ser estabelecido é mandatório que sejam excluídas lesões coronárias por cateeterismo cardíaco. (5; 11) Como tal, foi realizada coronariografia, que mostrou ausência de doença das artérias coronárias. Poderia ainda ter sido realizada ventriculografia, através da utilização de um cateter pigtail para a estudo da cavidade ventricular, (27) permitindo observar o aspeto clássico de um takotsubo e avaliar a fração de ejeção. (6; 28) A ventriculografia esquerda faz parte da rotina no laboratório de cateeterismo cardíaco, permitindo identificar e quantificar anomalias da cinética segmentar. No entanto, os avanços nas técnicas ecocardiográficas têm reduzido a necessidade da sua utilização, fornecendo a mesma informação e minimizando a exposição do paciente à radiação e ao contraste. (29)

Assim, as características da contratilidade segmentar observadas por ecocardiograma, o estudo invasivo das artérias coronárias e as alterações eletrocardiográficas possibilitaram (na ausência de traumatismo craniano, hemorragia intracraniana, feocromocitoma, miocardite e miocardiopatia hipertrófica) estabelecer o diagnóstico de CMT, segundo os critérios da Mayo Clinic. (11; 12)

O ETT foi repetido no dia 10/05/2012, observando-se o formato típico do VE (Figura 2), sendo descritas diminuição ligeira da fração de ejeção ventricular esquerda (53%) e ausência de alterações no fluxo da CSVE (gradiente máximo=10mmHg), (31) sem MSA do folheto mitral, contrastando com os resultados do último exame realizado. Estes achados são coerentes com o padrão de evolução clínico da CMT, prevendo-se a rápida e espontânea normalização dos achados previamente descritos, sendo já este o seu 4º dia de evolução. Para além disso, a variabilidade interobservador característica desta técnica poderá ter influenciado os valores obtidos. (10; 21)

Foram ainda reportadas ligeira hipertrofia concêntrica do VE, alterações do relaxamento ventricular e moderada dilatação da AE, provavelmente explicados pelos antecedentes pessoais de HTA da paciente. (30; 32; 33)

Poderia ter sido também útil o estudo da deformação miocárdica por speckle tracking bidimensional, que tem mostrado ser uma ferramenta confiável de análise da função ventricular em doentes com CMT. (34) As curvas

mostram habitualmente a redução do strain sistólico e deformação pós sistólica nos segmentos apicais. O follow-up demonstra posterior normalização, sem evidência de deformação pós sistólica residual. (35; 36)

As alterações eletrocardiográficas ao nível do segmento ST e da onda T mantiveram-se, tanto no ECG de dia 10/05/2012, como no do dia seguinte, sendo que na CMT estas persistem tipicamente durante duas a três semanas. (5)

A doente ficou indicada para a consulta externa no hospital, com prescrição de beta-bloqueante para além da prévia medicação crónica, de acordo com as já referidas recomendações. (21)

## Conclusão

A abordagem a este caso de CMT mostrou-se adequada. Na admissão da doente ao Serviço de Urgência foram realizadas análises laboratoriais e ECG, dada a suspeita de EAM pelo quadro de sinais e sintomas apresentado. Foi ainda realizado ETT, que mostrou alterações da cinética segmentar do VE com comprometimento moderado da função sistólica. Todas as alterações encontradas sustentavam a hipótese de SCA.

Sendo assim, a paciente foi encaminhada para coronariografia. A ausência de doença coronária neste contexto permitiu diagnosticar CMT.

A ventriculografia esquerda poderia ter sido realizada, permitindo a visualização do padrão característico do VE e o estudo da função ventricular; no entanto, não era um procedimento indispensável, dado que a ecocardiografia possibilita o estudo dos parâmetros necessários, não envolvendo exposição a radiação e utilização de contraste, mostrando-se uma opção viável e inócua para a paciente. (6; 29)

No que diz respeito ainda à ecocardiografia, um estudo da deformação miocárdica ter-se-ia revelado útil, sendo que já existem estudos que analisam a função ventricular em doentes com CMT por speckle tracking bidimensional. Esta técnica poderia ter fornecido indicadores precisos da deformação miocárdica regional, ao longo de todo o processo. (34; 35)

## Referências bibliográficas

1. Stöllberger C, Finsterer J, Schneider B. Transient left ventricular dysfunction (tako-tsubo phenomenon): Findings and potential pathophysiological mechanisms. *Can J Cardiol.* 2006; 22(12):1063-8.
2. Golabchi A, Sarrafzadegan N. Takotsubo cardiomyopathy or broken heart syndrome: A review article. *J Res Med Sci.* 2011; 16(3):340-5.
3. Maron BJ, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. *Circulation.* 2006; 113:1807-16.
4. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo Cardiomyopathy: A New Form of Acute, Reversible Heart Failure. *Circulation.* 2008; 118:2754-62.
5. Koulouris S, et al. Takotsubo Cardiomyopathy: The "Broken Heart" Syndrome. *Hellenic J Cardiol.* 2010; 51:451-7.
6. Richard, C. Stress-related cardiomyopathies. *Annals of Intensive Care.* 2011; 1:39-47.
7. Sato H, et al. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: A review of 5 cases.] *J Cardiol.* 1991; 21:203-14.
8. Guardado J, et al. Síndrome de Discinésia Apical Transitória do Ventrículo Esquerdo. *Rev Port Cardiol* 2006; 25(5):501-6.
9. Buchholz S, Rudan G. Tako-tsubo syndrome on the rise: a review of the current literature. *Postgrad Med J.* 2007; 83: 261-4.
10. Hess OM, McKenna W, Schultheiss HP. Myocardial Disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.* 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2009. p. 711-2.
11. Abdulla I, Ward MR. Tako-tsubo cardiomyopathy: how stress can mimic acute coronary occlusion. *MJA.* 2007; 187:357-60.
12. Azuara BO, Nadal MR, Cya IG, Anadón BV. Cardiomiopatía de Takotsubo: disfunción transitoria apical de ventrículo izquierdo. *Med Intensiva.* 2007; 31(3):146-52.
13. Osherov A, Matetzky S, Beinart R, Hod H. Transient Left Ventricular Apical ballooning (Tako-tsubo): The syndrome that mimics acute myocardial infarction. *IMAJ.* 2004; 6:550-2.
14. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *European Heart Journal.* 2006; 27:1523-9.
15. Wittstein IS, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005; 352(6):539-48.
16. Opolski G, et al. . Clinical presentation, treatment, and long-term outcomes in patients with takotsubo cardiomyopathy. Experience of a single cardiology center. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej.* 2010; 120(6):231-6.
17. Sharkey SW, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Card.* 2010; 55(4):333-41.
18. Sharkey SW, et al. Acute and Reversible Cardiomyopathy Provoked by Stress in Women From the United States. *Circulation.* 2005; 111:472-9.
19. Derrick D. The "Broken Heart Syndrome": Understanding Takotsubo Cardiomyopathy. *Crit Care Nurse.* 2009; 29:49-57.
20. Carvalho SS, et al. Balonização Apical Transitória do Ventrículo Esquerdo - Caracterização de uma nova entidade diagnóstica cada vez mais frequente. A propósito de mais um caso clínico. *Rev Port Cardiol;* 2007; 28(5):551-61.
21. Oh, JK, Seward, JB, Tajik, AJ. *The Echo Manual.* 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
22. Ibanez B, Navarro F, Córdoba M, M-Alberca P, Farre J. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart.* 2005; 91:102-4.
23. Kurowski K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy) frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest.* 2007; 132(3):809-16.
24. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European Heart Journal.* 2011; 32: 404-11.
25. Griffin S, Logue B. Takotsubo Cardiomyopathy: A Nurse's Guide. *Crit Care Nurse.* 2009; 29:32-42.
26. Bybee KA, et al. Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Elevation Myocardial Infarction. *Ann Intern Med.* 2004; 141:858-65.
27. Nguyen T, Hu D, Saito S, Grines C, Palacios I. *Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology.* 2nd edition. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2003.
28. Baim DS, Grossman W. *Grossman's Cardiac catheterization angiography and intervention.* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
29. Mitchell AR, West N, Leeson P, Banning, AP. *Cardiac Catheterization and Coronary Intervention.* 1st Edition. New York: Oxford University Press; 2008.
30. Lang RM, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography.* 2006; 7:79-108.
31. Baumgartner H, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiography.* 2009; 22(1):1-23.
32. Nagueh SF, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echo.* 2009; 22(2):107-33.
33. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2009.
34. Mansencal N, Abbou N, Pillière R, Mahmoud R, Farcot JC, Dubourg O. . Usefulness of two-dimensional speckle tracking echocardiography for assessment of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2009; 103:1020-4.
35. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GR. Tako-Tsubo cardiomyopathy new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiography.* 2006; 7:53-61.
36. Meimoun P, et al. Assessment of left ventricular twist mechanics in Tako-tsubo cardiomyopathy by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12(12):931-9.

# Actividades e eventos desenvolvidos ou apoiados pela APTEC



**Encontro de Reflexão em Cardiopneumologia**  
**Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, 20 de Abril 2013**  
**Organização: APTEC**



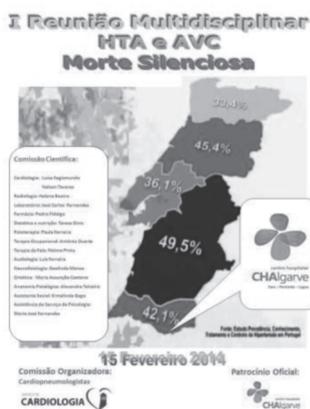
**XI Jornadas Temáticas do NEHEP,**  
**Hotel Lux Fátima, 26 e 27 de Outubro 2013**  
**Organização: APTEC - NEHEP**



**XV Reunião da Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular**  
**Hotel Grande Real de Sta. Eulália, 28 a 30 de Novembro 2013**  
**Organização: SPCCTV**  
**APTEC – Organização Programa Científico de sessões da Cardiopneumologia (Ultrassonografia Vascular e Perfusão Cardiovascular)**



**Casos Clínicos em Cardiopneumologia**  
**Hospital de Santo António, 11 de Janeiro 2014**  
**Organização: APTEC – Direção Regional Norte**



**I Reunião Multidisciplinar HTA e AVC**  
**Cardiopneumologistas do Centro Hospitalar do Algarve**  
**15 de Fevereiro**



**VII Seminário Temático em Cardiopneumologia – Fisiologia Clínica**  
**ESTeSL, 22 de Fevereiro 2014**  
**Organização: Organização Curso de Licenciatura em Cardiopneumologia da ESTeSL**  
**APTEC – Patrocínio Científico**  
**www.estesl.ipl.pt**



**XIX Congresso Português de Cardiopneumologia**  
**Centro de Congressos Lagoas Park, 28, 28 e 29 de Março 2014**  
**Organização: APTEC**





# A APTEC e os Cardiopneumologistas



## 19º Congresso Português de Cardiopneumologia

28, 29 e 30 de Março de 2014

Centro de Congressos Lagoas Park – Oeiras

#### CONTACTOS DO SECRETARIADO

Rua 1.º Maio, n.º 2, 1.º andar, Porto Bordalo – Santa Clara  
3040-206 Coimbra  
Tlf: 239 801 008 | Tlm: 912 520 572 | Fax: 239 810 653  
congresso19@aptecc.pt | www.aptecc.pt