

2º CICLO DE ESTUDOS
MESTRADO EM INFORMÁTICA MÉDICA

Quantificação da diferença entre sinais de Ressonância Magnética Cardíaca em estudos de perfusão com e sem algoritmos de correção de movimento

Teresa Cristina da Rocha Moreira

M

2018



11ª ed

MIM

Quantificação da diferença entre sinais de Ressonância Magnética Cardíaca em estudos de perfusão com e sem algoritmos de correção de movimento

MESTRADO EM
INFORMÁTICA MÉDICA
2º CICLO DE ESTUDOS

Teresa Cristina da Rocha Moreira

SET | 2018

Quantificação da diferença entre sinais de Ressonância Magnética Cardíaca em estudos de perfusão com e sem algoritmos de correção de movimento

MESTRADO EM
INFORMÁTICA MÉDICA
2º CICLO DE ESTUDOS

Teresa Cristina da Rocha Moreira

ORIENTADORES:

Miguel Coimbra, FCUP
Nuno Almeida, CHVNG/E
Nuno Bettencourt, Hospital Privado Alfena

SET | 2018

Agradecimentos

Certa de que a conquista desta nova etapa se fez graças a um conjunto de pessoas extraordinárias que me rodeiam, deixo aqui o meu obrigada, que por si só não será suficiente para agradecer toda a ajuda, amabilidade e paciência que tiveram comigo ao longo dos últimos dois anos.

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu orientador, Dr. Miguel Coimbra e ao meu co-orientador, Dr. Nuno Bettencourt. Ao Dr. Nuno Bettencourt agradeço todo o apoio e confiança depositada, pois mesmo quando as dificuldades surgiram, sempre acreditou numa solução que levaria este projeto até ao fim. À minha ideia de base de estudo da ressonância magnética cardíaca (RMC) juntou-se ideias sobre *motion correction (MoCo)* do Dr. Nuno que culminaram em parte do tema final desta dissertação. Ao Dr. Miguel Coimbra agradeço por todo o apoio e ajuda ao longo destes dois anos. Sim, posso afirmar que são dois anos de disponibilidade, conhecimento e experiência que o Dr. Miguel Coimbra me transmitiu, pois três meses após o início do primeiro ano letivo do Mestrado em Informática Médica, reuni com o mesmo para discutir pela primeira vez as ideias para a dissertação, mesmo ainda faltando quase um ano letivo para esta se iniciar.

Após um turbilhão de acontecimentos que obrigaram a redefinir o tema inicial da dissertação, surge o Mestre Nuno Almeida que foi incansável num período em que o ano letivo da dissertação estava a meio e foi necessário delinear novos objetivos a alcançar. Sem a sua ajuda, o tema final desta dissertação não seria certamente este. Tendo sido uma das primeiras pessoas a saber que tencionava frequentar o Mestrado em Informática Médica e a transmitir-me a sua experiência enquanto Mestre em Informática Médica, não fazia sentido não ser um dos co-orientadores deste projeto. Por tudo, muito obrigada.

Um agradecimento especial aos colegas de mestrado que se transformaram em amigos e que estiveram presentes nos momentos bons e menos bons durante este percurso, sempre prestáveis e que levarei para a vida. André Tavares, João Almeida, Marinho Laranjeira e David Ventura, o meu muito obrigada.

Quero, ainda, agradecer ao Hospital Privado de Alfena pela contribuição prestada a esta dissertação, nomeadamente ao diretor do Serviço de Radiologia, Dr. José Miguel, pela cedência dos casos clínicos imprescindíveis para o estudo. Um muito obrigada ao Técnico Carlos Salgado pela ajuda na recolha dos mesmos.

Agradecer, ainda, ao serviço de Radiologia do Hospital Santos Silva, na pessoa do Técnico Coordenador Simão Barbosa pelo apoio na concretização deste objetivo desde o início.

Embora venham em último, não é porque me tenha esquecido deles. Pelo contrário. Há uma razão: eles são a minha base, que é o fundamental nesta vida. E tal como uma casa que com uma boa base não se desmorona, a minha base são eles: mãe, pai, irmãos, sobrinha, Joana Matos, Alberto

Azevedo, Fábio Azevedo e Maria João. Poderia escrever tanto sobre nós...mas eu sei que vocês sabem! Todo o meu amor é vosso. Brindemos às nossas conquistas, sempre, porque a felicidade só é verdadeira quando é partilhada.

Concluo esta dissertação tendo mais uma vez a certeza de que “Os três grandes fundamentos para se conseguir qualquer coisa são: primeiro, trabalho árduo; segundo, perseverança; terceiro, senso comum!” (Tomas Edison)

Resumo

Introdução: A ressonância magnética (RM) assume-se como um método de aquisição de imagem de alta qualidade do corpo humano. Contudo, quando comparada com outras técnicas, apresenta um tempo de exame relativamente longo. Em algumas sequências, como a perfusão em ressonância magnética cardíaca (RMC), são necessários períodos de apneia respiratória que alguns pacientes têm dificuldade em cumprir. No mercado da imagem médica surgiram algoritmos de correção de movimento, como é o caso do *MoCo* da *Siemens*, como ferramentas computacionais capazes de corrigir esse dilema. Importa averiguar, pela intensidade de sinal, se as imagens das sequências com a aplicação do algoritmo não diferem significativamente das imagens sem qualquer pós-processamento.

Objetivo: Comparar os valores da intensidade de sinal nas imagens de perfusão obtidas durante a realização de RMC de perfusão sem e com a aplicação de *MoCo*.

Material e Métodos: Foi efetuado um estudo observacional para medição da intensidade de sinal pela marcação de *region of interest* (ROI), sendo um deles localizado na câmara cardíaca e outro no segmento com isquemia, em treze indivíduos ($n=13$) com diagnóstico de isquemia da artéria descendente anterior (DA) que realizaram a sequência de perfusão por RMC. A amostra é, assim, considerada não probabilística e por conveniência. Posteriormente, realizou-se uma análise estatística descritiva para perceber se existem diferenças significativas na intensidade de sinal nos grupos sem e com *MoCo*. A análise estatística com os valores resultantes dessas medições foi realizada com recurso ao *software* de análise estatística *IBM SPSS Statistics 24*. As medições de intensidade de sinal foram efetuadas no Hospital Privado de Alfena com o *software Syngo MR D14* da *Siemens*.

Resultados: Verifica-se que não existem diferenças estatisticamente significativas nas medições de intensidade de sinal nas imagens sem e com o algoritmo de correção de movimento. Em termos percentuais, foram registados 46,15% dos casos com isquemia na porção média, 38,46% com isquemia na porção basal e 15,38% com isquemia na porção apical. Em média, a medição foi efetuada na imagem 27, sendo o valor da mediana 28.

Conclusão: O *MoCo* da *Siemens* demonstrou ser uma ferramenta computacional útil ao serem obtidos resultados estatísticos que demonstram não haver diferenças significativas nas medições efetuadas antes e depois da aplicação do algoritmo de correção de movimento. Como vantagens do uso do *MoCo* após o estudo desta dissertação destaca-se a possibilidade de adquirir dados continuamente e permitir a correção de movimentos fisiológicos complexos, como é o caso do movimento cardíaco, melhorando a qualidade de imagem em situações onde a presença de artefacto de movimento poderia ser a causa de perda de informação de diagnóstico.

A existência de boas técnicas de *MoCo* podem, assim, auxiliar na execução de exames em pacientes que sofrem de ansiedade, com demência, claustrofobia e bebês, evitando o uso de sedação e anestésicos nos mesmos. A procura de uma tecnologia económica, segura e não invasiva poderá garantir que a RMC se torne um dos pilares da geração de imagens cardíacas.

Palavras-chave: *Ressonância magnética nuclear; isquemia, coração, ressonância magnética cardíaca, ressonância magnética cardíaca de perfusão, intensidade de sinal, algoritmo de correção de movimento*

Abstract

Introduction: Magnetic resonance imaging (MRI) assumes itself as a method of acquiring high quality image of the human body. However, when compared with other techniques, it has a relatively long time examination. In studies requiring respiratory apnea, such as the cardiac magnetic resonance (CMR) perfusion sequence, it is sometimes difficult for patients to perform such a requirement. In the medical imaging market, motion correction algorithms have emerged, such as motion correction (*MoCo*) from Siemens, as computational tools capable of correcting this dilemma. It is important to verify, by the signal intensity of the images, if the images of the sequences with the application of the algorithm do not differ significantly from the images without any post-processing.

Objective: To compare the values of the signal intensity in the perfusion images obtained during perfusion CMR without and with the application of *MoCo*.

Methods: An experimental study was carried out to measure signal intensity by region of interest (ROI) marking, one of which was located in the heart chamber and another in the segment with ischemia in thirteen individuals ($n = 13$) with a diagnosis of ischemia of the anterior descendent artery who performed the perfusion sequence by CMR. The sample is therefore considered non-probabilistic and for convenience. Subsequently, a descriptive statistical analysis was performed to see if there were significant differences in signal intensity in the groups without and with *MoCo*. Statistical analysis with the values resulting from these measurements was performed using the statistical analysis software IBM SPSS Statistics 24. Signal strength measurements were performed at the Alfena Private Hospital with Siemens Syngo MR D14 software.

Results: It is verified that there are no statistically significant differences in the signal intensity measurements in the images without and with the motion correction algorithm. In percentage terms, 46.15% of the cases with ischemia in the middle portion were registered, 38.46% with ischemia in the basal portion and 15.38% with ischemia in the apical portion. On average, the measurement was performed on image 27, the median value being 28.

Conclusion: Siemens' *MoCo* has been shown to be a useful computational tool when obtaining statistical results that demonstrate that there are no significant differences in the measurements made before and after the application of the motion correction algorithm. The advantages of the use of *MoCo* after the study of this dissertation are the possibility to acquire data continuously and allow the correction of complex physiological movements, as is the case of cardiac movement, improving the image quality in situations where the presence of artifact could be the cause of loss of diagnostic information.

The existence of good *MoCo* techniques can thus aid in performing exams in patients suffering from anxiety, dementia, claustrophobia and infants, avoiding the use of sedation and anesthetics in

them. The search for economical, safe and non-invasive technology can ensure that CMR becomes one of the pillars of cardiac imaging.

Key words: *Magnetic resonance imaging; ischemia; heart; cardiac magnetic resonance imaging; perfusion magnetic resonance imaging; signal intensity; motion correction*

Sumário

Resumo	v
Abstract	vii
Índice de tabelas	xi
Índice de figuras	xiii
Índice de acrónimos	xv
1. Introdução	19
1.1 Motivação	19
1.2 Objetivos.....	20
1.3 Contribuições	20
1.4 Estrutura da tese	21
2. Estado da Arte	23
3 Isquemia cardíaca	29
3.1 Anatomofisiologia do Sistema Cardiovascular	29
3.1.1 Coração.....	29
3.1.2 Vasos sanguíneos.....	35
3.1.3 Irrigação sanguínea cardíaca	37
3.2 Doenças cardiovasculares.....	40
3.2.1 O caso português.....	41
3.2.2 Perspetiva futura.....	43
3.3 Etiologia e epidemiologia da isquemia cardíaca	44
3.3.1 Fatores de risco.....	46
3.3.2 Sinais e sintomas	47
3.3.3 Diagnóstico da isquemia	48
4 Ressonância Magnética Nuclear	51
4.1 Princípios físicos	51
4.2 Contraste nas imagens de RM.....	53

5 Ressonância Magnética Cardíaca	57
5.1 Gating cardíaco	57
5.2 Estudo de perfusão por RMC	59
5.2.1 Sequência TrueFISP	60
5.3 Estudo de perfusão em <i>stress</i> e em repouso	61
5.3 Planeamento das imagens de RMC	62
5.4 Modelo de 17 segmentos para estudo das artérias coronárias na RMC	63
5.5 Correção do movimento (<i>MoCo</i>)	67
6 Avaliação qualitativa do <i>MoCo</i>	73
6.1 Materiais	73
6.2 Métodos	73
6.3 Resultados	74
6.4 Discussão dos resultados	82
7 Conclusão	85
7.1 Discussão	85
7.2 Trabalho futuro	86
Referências	87
Anexos	93
Anexo A - Autorização da comissão de ética	93
Anexo B- Artefacto de reconstrução do <i>MoCo</i>	97
Anexo C – Marcação de ROI (exemplo)	99

Índice de tabelas

Tabela 1: Estratégia de pesquisa na Pubmed, IEEE e ScienceDirect	24
Tabela 2: Artigos para o Estado da Arte, ano e países de origem das publicações	25
Tabela 3: Número total de óbitos em Portugal por causa de morte e sexo, ano 2014.....	41
Tabela 4: Incidência das DCV's em Portugal, na União Europeia e na Europa, ano 2015	41
Tabela 5: Prevalência das DCV em Portugal, na União Europeia e na Europa, ano 2015.....	42
Tabela 6: DALY'S por 100,000 habitantes em Portugal, na União Europeia e na Europa, ano 2015 .	42
Tabela 7: Número de mortes com idade inferior a 75 anos, por causa de morte e sexo, ano 2014.....	43
Tabela 8: APVP em Portugal, por 100,000 habitantes	43
Tabela 9: Mortalidade associada a diferentes causas de morte por patologia do Sistema Cardiovascular em 2010 e perspetiva para 2030*.....	44
Tabela 10: Sistemas de classificação internacional para a doença isquémica do coração*.....	45
Tabela 11: Parâmetros básicos das ponderações T1, T2 e DP	54
Tabela 12: Teste de Shapiro-Wilk (p-value) para o ROI na câmara cardíaca	74
Tabela 13: Teste de Shapiro-Wilk (p-value) para o ROI nos segmentos com isquemia	77
Tabela 14: Estatística descritiva para o ROI na câmara cardíaca	79
Tabela 15: Estatística descritiva para o ROI nos segmentos com isquemia.....	80
Tabela 16: Segmentos com isquemia no estudo e respetivo número da imagem alvo de medição de intensidade de sinal.....	80

Índice de figuras

Figura 1: Localização do coração (Adap. Iaizzo 2005).....	30
Figura 2: Anatomia cardíaca na RM (plano sagital) com destaque para a aurícula direita. (Adap. Williamson, Eric E., McGee 2008).....	31
Figura 3: Anatomia cardíaca na RM (imagem quatro câmaras cardíacas) evidenciando aurículas, ventrículos e válvulas auriculo-ventriculares (Adap. Williamson, Eric E., McGee 2008).....	32
Figura 4: Anatomia cardíaca na RM, evidenciando o ventrículo esquerdo na sua maior extensão (Adap. Williamson, Eric E., McGee 2008).....	33
Figura 5: Cavidades e válvulas cardíacas (adap. Shah et al. 2009).....	33
Figura 6: Anatomia cardíaca na RM, evidenciando AE (adap. Williamson, Eric E., McGee 2008).....	34
Figura 7: Constituição do pericárdio (adap. (Iaizzo 2005).....	35
Figura 8: Calibre dos vasos sanguíneos e sua relação com a proximidade/afastamento ao coração (Adap. (Moini 2012).....	36
Figura 9: Representação da pressão sanguínea na rede de vasos sanguíneos (adap. Moini 2012).....	37
Figura 10: Principais artérias coronárias e respectivos ramos (adap. (Shah et al. 2009).....	38
Figura 11: Projeção anterior das artérias coronárias e respectivos ramos (adap. Smithuis & Willems 2008).....	39
Figura 12: Projeção oblíqua anterior direita das artérias coronárias e respectivos ramos (adap. Smithuis & Willems 2008).....	39
Figura 13: Projeção lateral das artérias coronárias e respectivos ramos (adap. Smithuis & Willems 2008).....	40
Figura 14: Alinhamento em relação ao campo magnético externo (Adap. (Mazzola 2009)	52
Figura 15: TE e TR em RM (adap. (Lopes & Costa 2018)).....	53
Figura 16: Obtenção da onda R. Na sístole há contração das aurículas (onda P) e a contração dos ventrículos é o complexo QRS. A onda T corresponde à diástole. (adap. (Sterkliniek 2018))	57
Figura 17: Intervalo R-R (adap. (Elster 2018)).....	58

Figura 18: Distribuição dos gradientes ao longo de um TR na sequência TrueFISP (adap. (McRobbie et al. 2006))	60
Figura 19: Variação da intensidade de sinal ao longo do tempo em isquemia e enfarte do miocárdio (adap. (Shetty 2018))	61
Figura 20: Representação da marcação dos planos em RM cardíaca e visualização das câmaras cardíacas. (adap. (Lee 2006))	62
Figura 21: Planeamento de 5 cortes no eixo longo	63
Figura 22: Planeamento de 3 cortes no eixo longo	63
Figura 23: Orientação dos planos cardíacos para imagens por SPECT, PET, TC e RM cardíacas (adap. (Cerqueira et al. 2002))	64
Figura 24: Modelo de 17 segmentos da AHA (adap. (Cerqueira et al. 2002))	65
Figura 25: Territórios das artérias coronárias no modelo de 17 segmentos da AHA (adap. (Cerqueira et al. 2002))	66
Figura 26: Território das artérias coronárias no modelo de 17 segmentos da AHA numa perspetiva circunferencial (adap. (Kaster et al. 2012))	67
Figura 27: Etapas do processo MoCo da Siemens	68
Figura 28: Estimativa de perfusão numa imagem obtida por RM cardíaca (adap. (Xue et al. 2009))	69
Figura 29: Curva de intensidade de sinal ao longo do tempo e parâmetros analisados (adap. (Xue et al. 2009))	70
Figura 30: Exemplo de mapa de perfusão (adap. (Xue et al. 2009))	70
Figura 31: Medidas estatísticas para avaliação quantitativa antes e após aplicação de MoCo (adap. (Xue et al. 2009))	71
Figura 32: Histograma referente ao ROI na câmara cardíaca (sem MoCo)	75
Figura 33: Gráfico Q-Q para o ROI na câmara cardíaca (sem MoCo)	75
Figura 34: Histograma referente ao ROI na câmara cardíaca (com MoCo)	76
Figura 35: Gráfico Q-Q para o ROI na câmara cardíaca (com MoCo)	76
Figura 36: Histograma referente ao ROI nos segmentos com isquemia (sem MoCo)	77
Figura 37: Gráfico Q-Q para o ROI nos segmentos com isquemia (sem MoCo)	78
Figura 38: Histograma referente ao ROI nos segmentos com isquemia (com MoCo)	78
Figura 39: Gráfico Q-Q para o ROI nos segmentos com isquemia (com MoCo)	79
Figura 40: Histograma da distribuição do número da imagem alvo de medição da intensidade de sinal	81
Figura 41: Exemplo de mean curve (sem MoCo)	81
Figura 42: Exemplo de mean curve (com MoCo)	82

Índice de acrónimos

AD – Aurícula direita

AE – Aurícula esquerda

AHA – *American Heart Association*

APVP – Anos Potenciais de Vida Perdidos

AUC – *area-under-curve*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

B₀ – Campo magnético principal

B₁ – Campo magnético externo

bpm- batimentos por minuto

cm – centímetro

cm² – centímetro quadrado

DA - descendente anterior

DALY's – número de anos perdidos por doença

DCV – Doenças cardiovasculares

DP – descendente posterior

ECG - Eletrocardiograma

EHN – *European Heart Network*

EUA – Estados Unidos da América

GE – *gradient eco*

GRE-EPI – *gradient echo type echo planar imaging*

min – minutos

MoCo - *Motion Correction*

ms – milissegundo

mV- milivolt

OMS – Organização Mundial de Saúde

PACS – *picture archiving and communication system*

PET – Tomografia por emissão de positrões

PT – *peak time*

RF – Radiofrequência

RM – Ressonância Magnética

RMC – Ressonância Magnética Cardíaca

ROI – *region of interest*

SE – *spin eco*

SPECT – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TC – Tomografia Computorizada

TE – Tempo de Eco

TI – Tempo de Inversão

TR – Tempo de repetição

TrueFISP - *True fast imaging with steady state precession*

TTP – *time to peak*

VCI – Veia Cava Inferior

VCS – Veia Cava Superior

VD – Ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

1.Introdução

Numa Era em que a doença cardíaca provoca a morte de cerca de 17,7 milhões de pessoas por ano, o correspondente a 31% de todas as mortes no planeta, importa verificar e comprovar a utilidade de ferramentas computacionais que auxiliem na obtenção de boas imagens para diagnósticos precisos de patologias cardíacas. (Wilkins et al. 2017)

A doença cardíaca isquémica continua a ser uma das causas mais comuns de mortalidade no âmbito do conjunto de doenças cardiovasculares. A diminuição do aporte sanguíneo ao miocárdio provoca isquemia no mesmo, podendo esta ser avaliada na realização da técnica de perfusão pela RMC. Contudo, para detetar a isquemia através do exame imagiológico, é necessário recorrer a agentes farmacológicos vasodilatadores. (Wilkins et al. 2017) (Bettencourt & Nagel 2009)

Os exames de perfusão por RM vão permitir estudar o fluxo sanguíneo de forma não-invasiva, sendo, dessa forma, considerados como uma ferramenta poderosa na avaliação da doença coronária.

1.1Motivação

O coração, além da sua pulsatilidade proveniente do ciclo cardíaco, é um órgão que, situado no centro do tórax, está próximo dos pulmões e diafragma, tornando a imagem de RM mais suscetível a artefactos de movimento. Durante um exame de RMC de perfusão é pedido ao paciente uma apneia para limitar o movimento respiratório. Contudo, nem todos conseguem colaborar na totalidade neste procedimento que lhes é pedido, o que implica artefactos na imagem. As imagens obtidas nestas condições terão artefactos de movimento devido à respiração, o que acarreta a necessidade de corrigir esse movimento no pós-processamento das imagens, de modo a que não só não seja necessário repetir o exame como permita uma quantificação precisa do fluxo sanguíneo do miocárdio. Se o coração não estiver sempre na mesma localização, a acuidade diagnóstica pode ficar comprometida. É aqui que o pós-processamento de imagem se torna útil ao fixar a posição do coração na imagem e contribui, consequentemente, para a análise da mesma. Neste caso, o *software* de pós-processamento em causa é o *MoCo* da Siemens. O motivo que levou avante a

concretização desta dissertação é, portanto, averiguar se de fato existem ou não diferenças estatisticamente significativas na medição de intensidade de sinal na perfusão por RMC quando se faz uso do *MoCo* em comparação com a mesma medição sem a referida ferramenta. (Reiser et al. 2002)

1.2 Objetivos

Com a elaboração do projeto de dissertação a que me proponho, o objetivo principal é comparar os valores da intensidade de sinal nas imagens de perfusão obtidas durante a realização de RMC de perfusão sem e com a aplicação de *MoCo*. Assim sendo, os objetivos específicos a alcançar são:

- compreender a importância do estudo cardíaco pela técnica de perfusão em RM;
- explicar a fisiopatologia da isquemia cardíaca;
- descrever o estudo de perfusão em RM em casos de isquemia;
- demonstrar a importância de ferramentas no pós-processamento de imagens, nomeadamente a ferramenta *MoCo* da Siemens;
- efetuar as medições de intensidade de sinal através da marcação de ROI na sequência de perfusão, selecionando a imagem onde é maior o efeito de hipoperfusão no segmento com isquemia através da aplicação *mean curve*. Selecionada essa imagem, é feita a análise na mesma com e sem *MoCo*;
- comparação dos valores obtidos.

1.3 Contribuições

A elaboração da presente tese tem o propósito de enriquecer a comunidade científica com mais uma nova descoberta, neste caso comprovar estatisticamente a utilidade da ferramenta *MoCo* na melhoria da correção do movimento provocado pela falta de colaboração dos pacientes no momento da apneia requerida num exame de perfusão por RMC.

Salienta-se, inclusive, a criação de um *dataset* com exames de pacientes diagnosticados com isquemia no território da artéria DA, que poderá servir para novos estudos no futuro.

Os resultados do estudo experimental aqui descrito vêm validar os benefícios do uso do *MoCo* pela demonstração da melhoria da qualidade de imagem.

O estudo elaborado poderá ser a base para criação de novas tecnologias para correção de movimento na área da RM, bem como suscitar interesse aos clínicos e investigadores sobre a temática para que mais estudos com metodologias mais homogêneas sejam efetuadas.

1.4 Estrutura da tese

A presente tese encontra-se organizada da seguinte forma:

O primeiro capítulo consiste na introdução ao tema em estudo, nomeadamente a motivação para a concretização desta dissertação, os objetivos a alcançar, as contribuições que a mesma trouxe à comunidade científica bem como a estrutura definida para a tese.

O segundo capítulo consiste na descrição das fontes de informação consultadas e toda a metodologia efetuada para elaboração do estado da arte do tema em causa, de modo a fazer o resumo do que tem sido estudado até à data sobre a temática.

O terceiro capítulo aborda o tema da patologia em estudo, a isquemia, dando inicialmente ênfase ao estudo da anatomia cardiovascular e à estatística sobre as doenças cardiovasculares. O capítulo finaliza com a etiologia e epidemiologia da isquemia cardíaca.

Os capítulos quatro e cinco abordam o enquadramento teórico do método de aquisição de imagem em estudo. O capítulo quatro foca nos princípios físicos da RM bem como o modo como surge o contraste nas imagens. O capítulo cinco descreve o estudo da RMC, mais concretamente o estudo de perfusão, a sequência TrueFISP utilizada nesse estudo, o modo como é feito o planeamento das imagens para obter os planos em estudo na perfusão e engloba ainda uma seção sobre o modelo de 17 segmentos usado para definir os territórios das artérias coronárias e que permite saber o território irrigado pela artéria DA, que é o vaso sanguíneo que irriga os territórios com isquemia nos pacientes incluídos neste estudo. O capítulo termina com a abordagem ao método de correção de movimento usado no pós-processamento das imagens usado.

O capítulo seis engloba a descrição da avaliação qualitativa do *MoCo*, incluindo uma seção dos materiais e métodos utilizados no estudo prospetivo, terminando com a seção onde são apresentados os resultados obtidos e uma outra seção com a discussão dos mesmos.

O sétimo, e último, capítulo consiste na conclusão do trabalho efetuado, nomeadamente na discussão geral e trabalho futuro.

2. Estado da Arte

O desenvolvimento do estudo proposto nesta dissertação teve por base uma questão levantada no âmbito da atividade profissional: será o valor da intensidade de sinal idêntico no mesmo corte obtido na RMC na sequência de perfusão após a aplicação de *MoCo*? Aqui surgiu a questão da pesquisa que pode ser formulada através da PICO:

P Pacientes com isquemia positiva diagnosticada no território da artéria DA;

I Medição da intensidade de sinal com recurso à ferramenta de pós-processamento de imagem *MoCo* da Siemens;

C Medição da intensidade de sinal na imagem obtida sem uso de qualquer ferramenta de pós-processamento;

O Valores similares de intensidade de sinal nos dois casos.

Depois de definir os critérios de pesquisa apropriados à temática do estudo em causa, escolheu-se as fontes de informação pertinentes para a realizar. A pesquisa foi efetuada entre 1 de julho de 2018 e 24 de julho de 2018 com o intuito de averiguar estudos já publicados sobre o assunto em destaque nesta dissertação. Foram consultadas as seguintes fontes de informação:

- ✓ Pubmed
- ✓ IEEE
- ✓ ScienceDirect

Estes foram os repositórios de informação escolhidos para a recolha de informação para o Estado da Arte por se considerar serem os principais bancos de dados na procura de informação científica na área da Biomedicina. As pesquisas foram realizadas tendo por base as palavras-chave e sinónimos das mesmas. As *query's* utilizadas em cada repositório de informação e o número de resultados obtidos estão descritos na tabela 1.

Os títulos de cada um dos resultados da pesquisa foram lidos na íntegra e nos que suscitavam dúvidas foi lido o *abstract* para inclusão ou exclusão do mesmo. O *download* e *upload* dos artigos foi efetuado no *software Mendeley Desktop*. Após o referido procedimento metodológico, foram incluídos 2 artigos da Pubmed, 10 artigos provenientes do IEE e nenhum artigo da ScienceDirect foi incluído por não estar relacionado diretamente com o tema em estudo. Dado não ter sido encontrado nenhum artigo repetido nas pesquisas mencionadas, o número final de artigos incluídos para o capítulo do Estado da Arte é de 12.

Tendo em conta a questão científica “Será o valor da intensidade de sinal idêntico no mesmo corte obtido na RMC na sequência de perfusão após a aplicação de *MoCo*?”, que levou ao desenvolvimento do estudo desta dissertação, foi necessário definir critérios de elegibilidade para os artigos a incluir no estado da arte e que poderiam representar uma resposta, ou parte dela à questão levantada. Assim sendo, os critérios de elegibilidade para os artigos analisados foram:

- ✓ Os artigos devem incluir técnicas *MoCo* para a RM;
- ✓ Os artigos devem focar o caso particular da RMC;
- ✓ Os artigos devem salientar o problema dos artefactos de movimento respiratório na RM;
- ✓ A amostra dos artigos para o estudo experimental deve ser em seres humanos e não em animais;
- ✓ Não foi definida nenhuma *range* temporal na pesquisa (todos os artigos publicados até ao presente ano foram incluídos)
- ✓ Os artigos devem estar escritos em português ou inglês.

Dada a escassez de informação sobre o tema em específico, os critérios de elegibilidade são abrangentes para que se possa ter noção dos estudos efetuados na temática.

Tabela 1: Estratégia de pesquisa na Pubmed, IEEE e ScienceDirect

Repositório de informação	Query utilizada	Número de resultados obtidos	Artigos excluídos após leitura do título	Artigos excluídos após leitura do abstract	Artigos incluídos
Pubmed	("magnetic resonance imaging" OR "MRI" OR "CMRI" OR "Cardiac magnetic resonance imaging perfusion" OR "magnetic resonance imaging" OR "cardiac magnetic resonance imaging" OR "Perfusion cardiac MRI" OR "MRI Heart" OR "Myocardial Perfusion magnetic resonance imaging") AND ("motion correction" OR "MOCO" OR "motion" OR "motion compensation") AND ("signal intensity" OR "signal intensities" OR "signal strength")	512	493	17	2
IEEE	(motion correction OR motion OR moco OR motion compensation) AND (mri OR magnetic resonance imaging) AND (signal intensity OR signal intensities) AND (perfusion mri OR perfusion) AND (cardiac mri)	287	272	5	10
ScienceDirect	("magnetic resonance imaging") AND ("Perfusion cardiac MRI" OR "perfusion") AND ("motion correction") AND ("signal intensity")	226	225	1	0

O movimento do paciente, quer seja voluntário ou involuntário, é um dilema inerente à RM desde o seu aparecimento no mercado da imagem médica. Desde o início do seu uso na prática clínica, alguns estudos têm sido feitos demonstrando formas de prevenir, minimizar ou eliminar artefactos provenientes do movimento, sendo o mais óbvio a redução do tempo de aquisição de imagens com recurso a técnicas ultra-rápidas que permitem o preenchimento mais rápido do espaço K. Contudo, tal pode implicar redução do contraste e deterioração da relação sinal-ruído. A sensibilidade da RM ao movimento implica o aparecimento não só de artefactos na imagem como também a redução da qualidade da mesma, o que afeta a sua relevância diagnóstica. Imagens sem qualidade de diagnóstico necessitam de ser novamente adquiridas pois, caso contrário, poderão ocorrer falsos positivos ou falsos negativos. Essa aquisição implica acréscimo no tempo e custos do exame. (Godenschweger et al. 2016) (Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks 2015)

Com a compilação da informação dos artigos avaliados, foi possível perceber que a maior parte dos artigos publicados são da autoria de investigadores europeus, existindo inclusive parcerias entre países na investigação do tema *MoCo* (tabela 2). O ano de publicação varia entre 2004 e 2014, incluindo, também, um artigo do ano de 1991. O número de artigos parece estagnar no ano de 2014, embora se possa considerar tal fenómeno uma falácia. Existem artigos publicados mais recentemente, contudo não foram considerados nesta dissertação dado não estarem principalmente relacionados com a sequência de perfusão em RM, bem como não se enquadrarem nos restantes critérios de inclusão.

Uma vez que não foi realizada uma revisão sistemática nem meta-análise ao tema em estudo, definir critérios de pesquisa e seleção mais específicos bem como aumentar os repositórios de informação consultados aumentaria a credibilidade do que se apresenta neste Estado da Arte.

Tabela 2: Artigos para o Estado da Arte, ano e países de origem das publicações

Ano de publicação	País ou Parceria entre países	Autor(es)
1991	Austrália	Hedley et al.
2004	França	Comte et al.
2007	EUA	Mitchell & King
2008	Holanda/EUA	Milles et al.
2008	Espanha/EUA	G. Wollny et al.
2008	Espanha/EUA	Gert Wollny et al.
2010	Dinamarca	Pedersen et al.
2010	Taiwan/EUA	Su et al.
2010	Espanha/EUA	Wollny et al.
2012	EUA	Khalifa et al.
2013	Suiça	Tretbar et al.
2014	Alemanha	Schmidt et al.

Da informação recolhida e analisada destaca-se a enorme variação de algoritmos e validação dos mesmos, embora a finalidade seja convergente.

O espanhol Wollny et al. mostram um trabalho coerente na área do *MoCo*, com destaque para a publicação de três estudos entre o ano de 2008 e 2010 com a colaboração dos Estados Unidos da América (EUA). O seu algoritmo inicial baseia-se em Campos de Gradiente Normalizado e faz uso da B-Spline para descrever a transformação da imagem no espaço. O

algoritmo foi testado nas sequências gradient echo type echo planar imaging (GRE-EPI) e true fast imaging with steady state precession (trueFISP). Ainda no mesmo ano, um novo artigo é publicado com uma versão modificada do algoritmo inicial supra-referido de forma a minimizar a influência da mudança de sinal induzida pelo produto de contraste. Além disso, os pacientes não fazem apneia respiratória, o que torna o exame mais fácil de realizar para o paciente e os movimentos respiratórios são, desta forma, menores e mais previsíveis. Os mesmos autores, em 2010, publicam novamente o algoritmo com vista a reduzir o problema da intensidade de sinal, deixando em perspectiva o estudo futuro da exploração da periodicidade da respiração. (G. Wollny et al. 2008) (Gert Wollny et al. 2008) (Wollny et al. 2010)

Existe um algoritmo para reduzir os artefactos de movimento de translação na imagem de RM usado no pós-processamento, tal como o *MoCo* da Siemens, não acarretando aumento do tempo de exame. A desvantagem inerente ao mesmo é o facto de que todos os pontos deveriam ter movimento idêntico, o que não acontece pelos naturais movimentos fisiológicos. (Hedley et al. 1991)

Khalifa et al. também estudaram para precisar a análise do miocárdio na primeira passagem de contraste usando B-Spline e testando o algoritmo em campos de 1,5T da Siemens em pacientes com historial de enfarte do miocárdio, concluindo existir elevada precisão do método proposto. (F. Khalifa., G. M. Beache., A. Firjani., K. C. Welch., G. Gimel'jarb. 2012)

Outro modelo computacional foi desenvolvido para reduzir o artefacto de movimento respiratório, não só para uso cardíaco como para outros órgãos como rins e fígado, mostrando a sua versatilidade. (Pedersen et al. 2010)

Um estudo de 2007 publicado nos EUA propõe um novo método de aquisição de imagem cardíaca sem apneia respiratória, contudo apenas foi testado em fantasmas com movimento respiratório simulado. (Mitchell & King 2007)

Um algoritmo com correção de movimento *frame-to-frame* para as imagens de perfusão 3D dinâmicas com contraste foi apresentado pelos autores que o implementaram em *MatLab* e validaram com uma amostra de 10 pacientes em campo de 3T da Philips. A precisão da reconstrução após o algoritmo foi comparada visual e quantitativamente com base nas curvas de intensidade de sinal quer dos ventrículos quer do miocárdio. Da amostra não constam pacientes com movimento respiratório irregular, o que seria útil para confirmar a precisão do algoritmo. Mais investigação é requerida no futuro nessa área. O método baseia-se na informação de campo de vetor de deformação em pixéis para cada varredura dinâmica em relação a um estado respiratório de referência. (Schmidt et al. 2014)

Em 2004, um estudo procurou corrigir o movimento por um método de interface miocárdio-pulmão. As bordas do endo e epicárdio foram manualmente desenhadas e serviram de referência. Este ROI da imagem de referência é alinhado manualmente em todas as séries para obter uma curva de perfusão de referência de cada segmento do miocárdio. O marco anatómico considerado é a interface entre o pulmão esquerdo e o coração. Também aqui as curvas de intensidade de sinal são analisadas. No entanto, a amostra para validação do algoritmo é de apenas 6 pacientes numa RM de 1,5T. (Comte et al. 2004)

Da colaboração entre Taiwan e os EUA surgiu um algoritmo que faz uso da extrapolação dos dados do espaço K e a correlação desses mesmos dados com os dados corrompidos devido ao movimento. Numa primeira etapa, os dados sem movimento são extrapolados e servem de referência. Numa segunda etapa, os dados de referência são comparados com os segmentos

afetados pelo movimento. Tem a vantagem de não requerer uso de sequências específicas, contudo não fica esclarecida a metodologia usada para avaliar o algoritmo. Os autores apenas referiram aplicá-lo a dados reais e simulados em RM. (Su et al. 2010)

O tema desta dissertação pode englobar outras áreas imagiológicas, e a prova disso mesmo é a publicação de Tretbar e seus colaboradores que, no ano de 2013 propuseram o ultrassom como método de imagem adicional para detetar movimento dos órgãos durante a aquisição de RM. Esta plataforma americana foi desenvolvida para ser compatível com as características da RM e, segundo os autores, não existia nenhuma no mercado compatível, sendo esta a primeira. O método foi testado em duas clínicas com campos de 1,5T e 3T, mas não foi testado em pacientes mas sim em fantasmas, pondo em causa a acurácia do mesmo. (Tretbar et al. 2013)

O algoritmo usado nas medições efetuadas no estudo experimental desta dissertação não foi encontrado na pesquisa bibliográfica efetuada para o Estado da Arte descrito. O artigo referente ao mesmo foi facultado pela *Siemens* por parte da Marisa Gonçalves, da equipa da *Siemens Healthineers* a 9 de março de 2018.

Da análise e pesquisa efetuada conclui-se que há muita diversidade de métodos e algoritmos, sendo necessária mais coerência entre estudos e comparação entre métodos novos e existentes para avaliar a acurácia e precisão dos mesmos. De salientar o reduzido número de estudos com aplicação de algoritmos em RMC de perfusão, não tendo sido encontrado nenhum artigo que contemplasse o mesmo estudo que se pretende realizar nesta dissertação. Contudo, a análise das curvas de intensidade de sinal é uma métrica bastante utilizada nas publicações referidas. Nos últimos 4 anos não foi detetado nenhum estudo com avaliação do *MoCo* em estudos de perfusão, podendo, desta forma, considerar pertinente o tema da dissertação em causa.

3 Isquemia cardíaca

3.1 Anatomofisiologia do Sistema Cardiovascular

A cardiologia e a cirurgia cardiovascular são especialidades distintas mas interrelacionadas que devem grande parte da sua evolução ao médico Andreas Vesalius, nascido a 31 de dezembro de 1514 que, com a sua publicação intitulada “De Humani Corporis Fabrica” estabelece um marco histórico na ciência ao esclarecer o funcionamento cardiovascular e a corrigir erros em relação à anatomia descrita por Galeno. (Mesquita et al. 2015)

Desde as fundamentais descobertas de Vesalius até à atualidade, decorreram cerca de 500 anos. Durante esta viagem temporal, o Homem assistiu desde a simples mas maravilhosa descoberta da anatomia humana, até à possibilidade de ver o interior da anatomia humana em tempo real. (Mesquita et al. 2015)

O sangue é o principal componente de todo o sistema cardiovascular. Contudo, fazem, ainda, parte deste circuito fechado o coração, vasos sanguíneos (artérias, arteríolas, capilares, vénulas e veias) e sistema linfático. De salientar que as vénulas e veias constituem também o circuito pulmonar pela desoxigenação do sangue ao nível pulmonar. (Shah et al. 2009) (SAÚDE 2008) (Iaizzo 2005)

3.1.1 Coração

Localizado à esquerda da linha média do corpo e entre os pulmões, o coração é como uma bomba que, com os seus movimentos contráteis, envia sangue a todo o organismo pelos vasos sanguíneos que lhe estão associados, sendo o primeiro órgão que se forma na embriogénese. A sua forma é, muitas vezes, equiparada a um cone grosso e de dimensões similares a uma mão adulta fechada, com um peso médio de 250g-300g no sexo feminino e 300g-350g no sexo masculino. A parte superior é a base cardíaca enquanto a parte inferior e mais arredondada denomina-se ápex ou região apical. O coração, juntamente com a traqueia, o esófago e outras estruturas adjacentes compõem o chamado mediastino. Situado obliquamente ao mediastino, a base do coração está dirigida para posterior e ligeiramente superior enquanto a região apical se situa anteriormente e para inferior (figura 1). A razão pela qual dois terços da massa cardíaca se situam à esquerda da linha média deve-se ao fato do ápex estar dirigido para o lado esquerdo. (Kasper et al. 2015) (Tate 2001) (Shah et al. 2009) (Iaizzo 2005) (Carmona et al. 2013b)

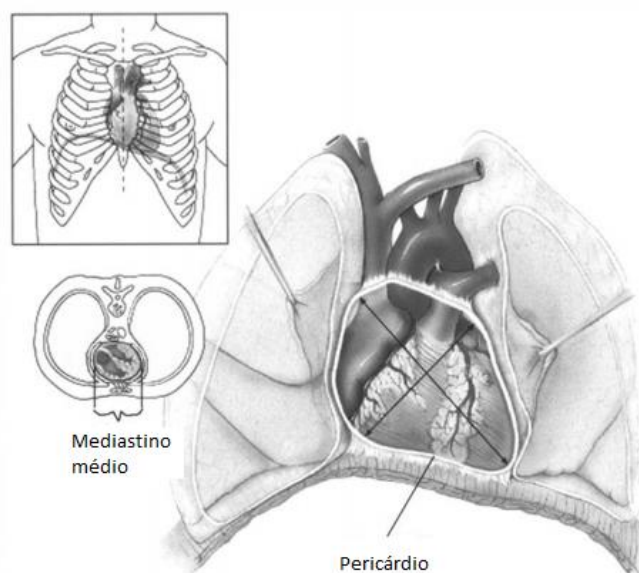


Figura 1: Localização do coração (adapt. (Iaizzo 2005))

O coração humano tem quatro câmaras cardíacas: duas aurículas e dois ventrículos. A aurícula direita (AD), situada, geralmente, no lado superior direito, tem três grandes aberturas por onde entram para o coração grandes vasos sanguíneos, tais como veia cava superior (VCS), veia cava inferior (VCI) e seio coronário. A aurícula esquerda (AE), por sua vez, é dotada de quatro aberturas para conectar com as quatro veias pulmonares, constitui a silhueta cardíaca posterior e o seu apêndice auricular esquerdo dirige-se antero-medialmente (figura 6). As duas aurículas estão separadas pelo septo inter-auricular. As aurículas abrem para os ventrículos pelos canais auriculoventriculares. Nestes canais existe uma válvula auriculoventricular constituída por cúspides de forma diferente do lado direito e esquerdo: entre a AD e o ventrículo direito (VD) existe uma válvula auriculoventricular com três cúspides (válvula tricúspide) e entre a AE e o ventrículo esquerdo (VE) existe a válvula auriculoventricular com duas cúspides (válvula bicúspide ou mitral) (figura 5). (Iaizzo 2005) (Tate 2001) (Williamson, Eric E., McGee 2008) (Carmona et al. 2013b)

Para distinguir as duas aurículas nas imagens obtidas por RM (figuras 2 e 3), é necessário atender às seguintes características anatómicas:

- A AD possui a chamada *crista terminalis*, que corresponde a uma porção de músculo liso originada pela união do seio venoso com a AD e que se prolonga postero-lateralmente na parede desta;
- O apêndice da AD tem forma triangular;
- A AE tem uma abertura estreita para o apêndice auricular esquerdo;
- A AE tem uma parede de tecido muito mais liso do que a AD, tornando-as facilmente distinguíveis. (Williamson, Eric E., McGee 2008) (Salustri et al. 2010)

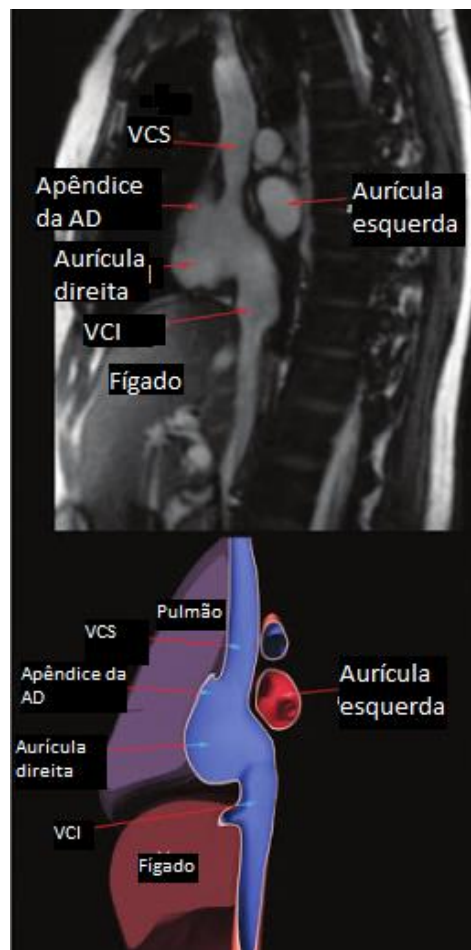


Figura 2: Anatomia cardíaca na RM (plano sagital) com destaque para a aurícula direita. (adapt. (Williamson, Eric E., McGee 2008))

Os dois ventrículos estão separados pelo septo interventricular. O VD, localizado na superfície do diafragma, superior ao fígado, dirige o sangue para o tronco pulmonar enquanto o VE, com forma de elipse e com uma parede mais espessa que o VD, bombeia para a artéria aorta. A parede do VE vai diminuindo ligeiramente de espessura à medida que se aproxima do ápex. (Tate 2001) (Williamson, Eric E., McGee 2008)

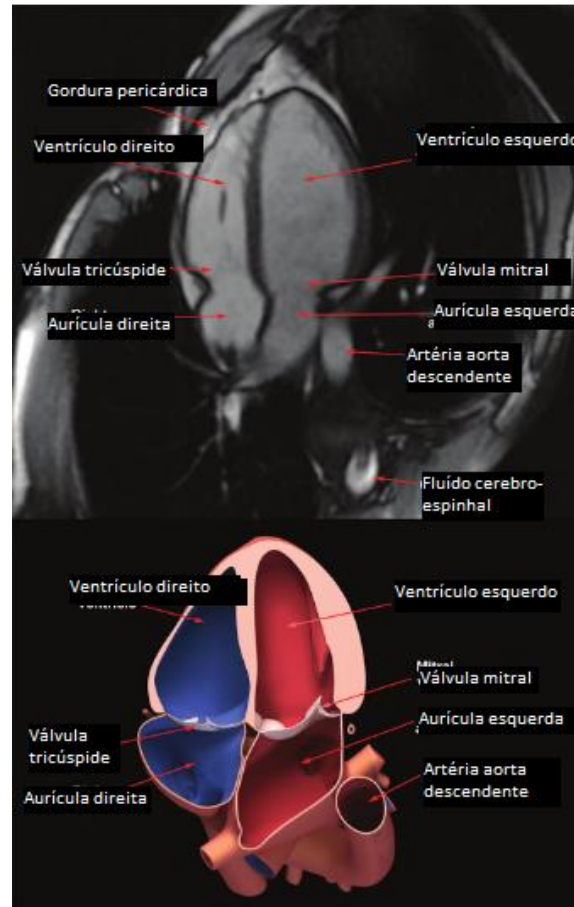


Figura 3: Anatomia cardíaca na RM (imagem quatro câmaras cardíacas) evidenciando aurículas, ventrículos e válvulas auriculo-ventriculares (adap. (Williamson, Eric E., McGee 2008))

Para distinguir os dois ventrículos nas imagens obtidas por RM (figura 4), é necessário atender a algumas características anatômicas:

- As válvulas auriculoventriculares estão conectadas aos ventrículos (válvula tricúspide liga-se ao VD e a válvula bicúspide liga-se ao VE);
- O VD tem um anel de tecido muscular enquanto o VE tem um anel de tecido fibroso junto à válvula bicúspide.

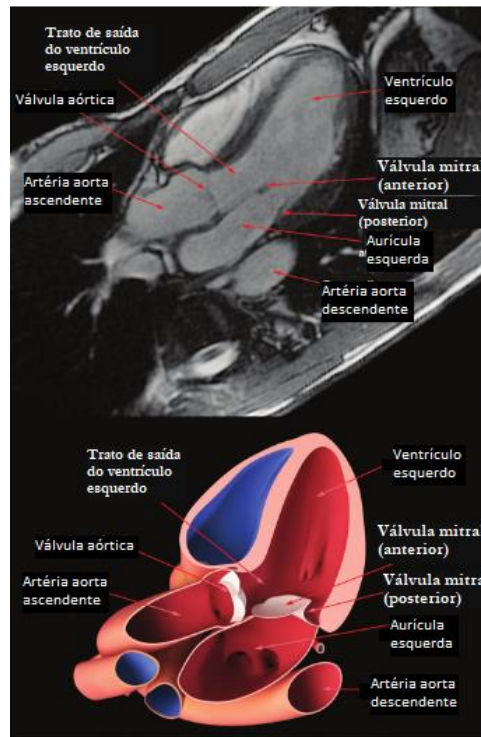


Figura 4: Anatomia cardíaca na RM, evidenciando o ventrículo esquerdo na sua maior extensão (adap. (Williamson, Eric E., McGee 2008))

Enquanto ao lado direito do coração está associada uma baixa pressão sanguínea devido ao retorno do sangue venoso, o lado esquerdo tem uma maior espessura de miocárdio do que no lado oposto para bombear grande quantidade de sangue, capaz de suprir todo o sistema arterial. (Williamson, Eric E., McGee 2008)

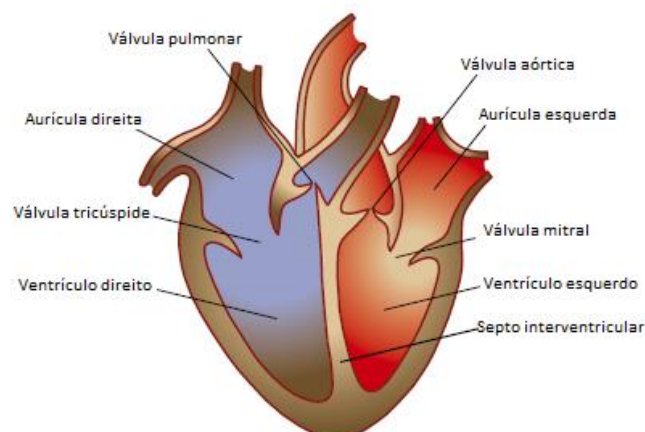


Figura 5: Cavidades e válvulas cardíacas (adap. (Shah et al. 2009))

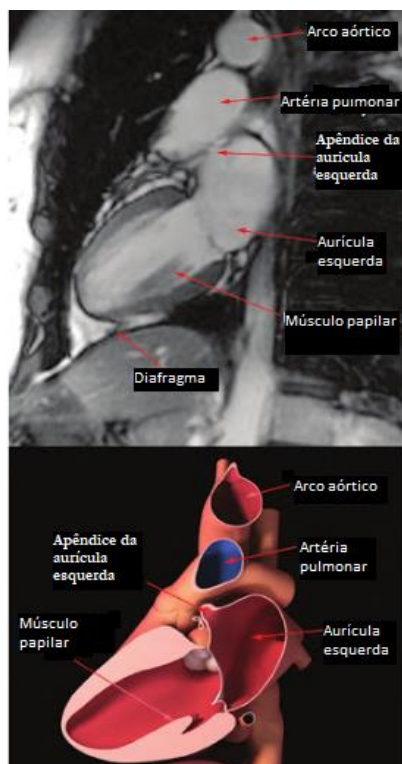


Figura 6: Anatomia cardíaca na RM, evidenciando AE (adap. Williamson, Eric E., McGee 2008)

O revestimento do coração está confinado ao pericárdio (figura 7). Este é constituído por uma camada externa de tecido conjuntivo fibroso elástico (pericárdio fibroso) que impede a excessiva distensão deste órgão fixando-o no mediastino, e por uma camada interna de epitélio pavimentoso (pericárdio seroso). A parte do pericárdio seroso que reveste o pericárdio fibroso denomina-se pericárdio parietal e a parte que reveste a superfície do coração designa-se pericárdio visceral. Em conjunto, a cavidade visceral e a cavidade parietal formam a cavidade pericárdica onde está alojado o líquido pericárdico que lubrifica e reduz a fricção devido aos movimentos cardíacos no pericárdio. (Tate 2001)

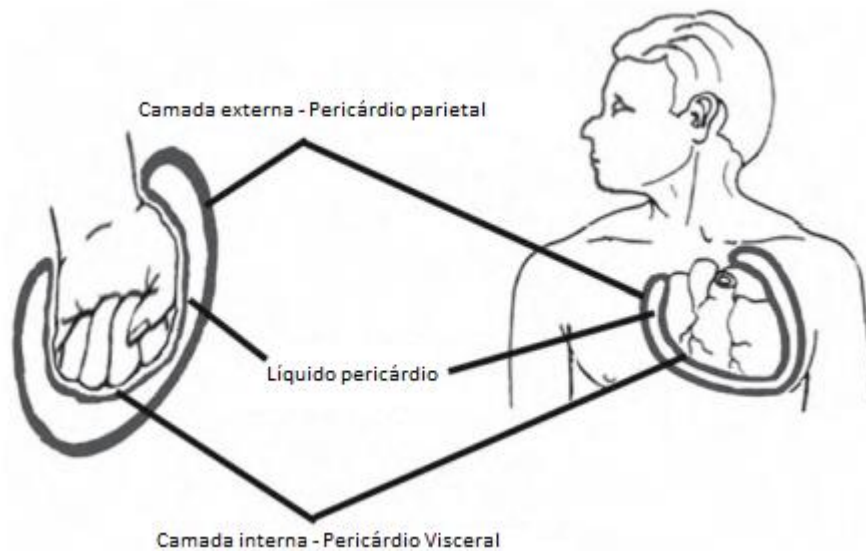


Figura 7: Constituição do pericárdio (adap. (Iaiçço 2005))

O coração é revestido por três camadas de tecido:

- Epicárdio, membrana que reveste a região externa;
- Miocárdio, camada de grande espessura da região média constituída por células musculares cardíacas cuja função é permitir a capacidade contráctil deste órgão propulsor de sangue;
- Endocárdio, reveste a região interna do coração que, devido à fina camada de tecido conjuntivo que a constitui, permite facilmente o fluxo de sangue pelo coração. (Tate 2001)

3.1.2 Vasos sanguíneos

O sistema cardiovascular é, no geral, constituído por cinco grupos de vasos sanguíneos (artérias, arteríolas, capilares, vénulas e veias) que não só transportam o sangue a todo o corpo como fazem o retorno do mesmo ao coração, mantendo a pressão arterial regulada e a encaminhar o sangue para zonas metabolicamente mais ativas. À medida que se afastam do coração, os vasos sanguíneos diminuem de tamanho e aumentam o seu calibre quanto mais próximo do coração estiverem (figura 8). (Moini 2012)

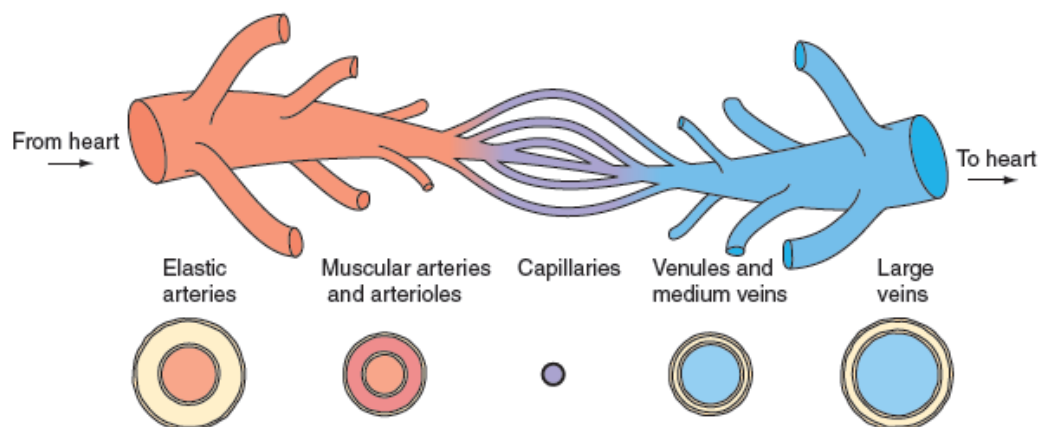


Figura 8: Calibre dos vasos sanguíneos e sua relação com a proximidade/afastamento ao coração (adap. (Moini 2012))

As artérias têm uma grande espessura para suportarem a elevada pressão sanguínea. Da artéria de maior calibre, a artéria aorta, o sangue oxigenado proveniente do ventrículo esquerdo é bombeado a todas as partes do corpo até se ramificar em arteríolas, com progressiva diminuição da pressão sanguínea. Das arteríolas, o sangue passa para os capilares onde ocorrem as trocas gasosas, processo este facilitado neste local pela parede fina dos capilares. Aqui o sangue arterial é convertido em sangue venoso. Este faz o percurso inverso para retornar ao coração, mas desta vez transportado por vênulas e veias. À medida que se aproximam do coração, as veias tornam-se menos numerosas, a sua parede mais espessa e com maior diâmetro. As vênulas são as responsáveis pela ligação dos capilares às veias. A velocidade de circulação do sangue diminui desde que sai das artérias até atingir os capilares (figura 9), onde a pressão e a velocidade são menores e onde a rede de capilares é extensa para ocorrerem as trocas gasosas. (Moini 2012) (Tate 2001)

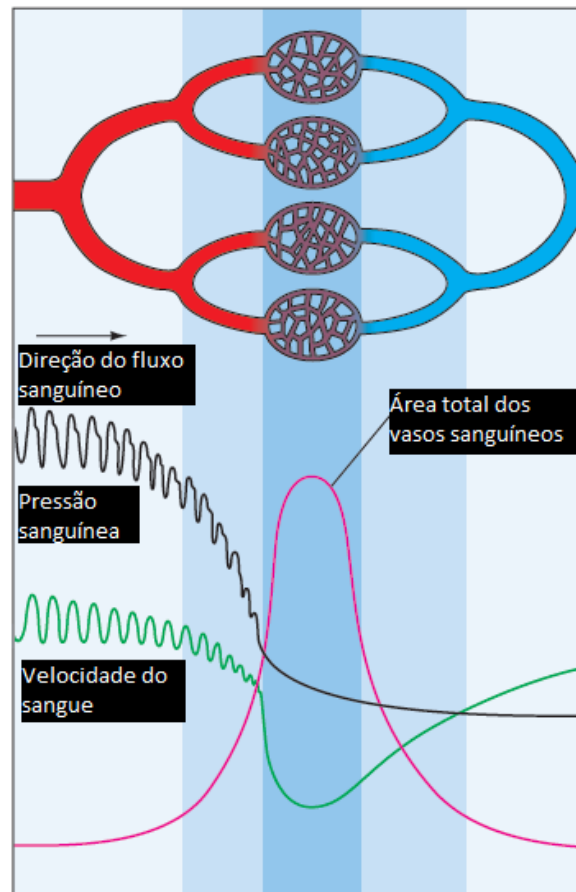


Figura 9: Representação da pressão sanguínea na rede de vasos sanguíneos (adap. (Moini 2012))

3.1.3 Irrigação sanguínea cardíaca

Duas grandes artérias saem do coração para enviar sangue para regiões distintas: a artéria aorta e o tronco pulmonar. A primeira é responsável pelo transporte de sangue do VE para todo o corpo enquanto a segunda encaminha o sangue do VD para os pulmões. (Tate 2001)

As artérias que irrigam o tecido cardíaco são a artéria coronária esquerda e direita que se localizam dentro dos sulcos coronários e interventriculares que estão à superfície do coração. A artéria coronária direita é, geralmente, de menor tamanho em relação à artéria coronária esquerda e irriga uma parte menor do coração. A artéria coronária esquerda dá origem à artéria interventricular anterior ou artéria DA e à artéria circunflexa esquerda. A artéria DA cria anastomose com um ramo da artéria coronária direita: a artéria descendente posterior (DP). A artéria DA prolonga-se inferiormente no sulco interventricular anterior, irrigando dois terços do septo interventricular, o ápice e grande parte da região anterior dos ventrículos direito e esquerdo. A artéria circunflexa esquerda tem um ramo importante denominado ramo marginal que irriga a parede lateral do ventrículo esquerdo enquanto o ramo circunflexo da artéria coronária esquerda irriga a parte posterior da AD e a região superior do VE. Ao invés, a artéria coronária direita estende-se pela região posterior do coração ao longo do sulco coronário. Os ramos que dela

emergem irrigam a parede lateral do VD e são eles a artéria DP, a artéria marginal direita e a artéria do nódulo sino-auricular. A artéria DP encaminha o sangue para o terço posterior do septo interventricular e ao nódulo auriculoventricular; a artéria marginal irriga para parte do VD, a parede inferior do VE e a artéria DP; a artéria do nódulo sino-auricular irriga a AD e o nódulo sino-auricular (figura 10). Os grandes vasos aqui descritos ramificam-se em artérias de menor calibre e arteríolas que irrigam o tecido do miocárdio. (Tate 2001) (Shah et al. 2009)

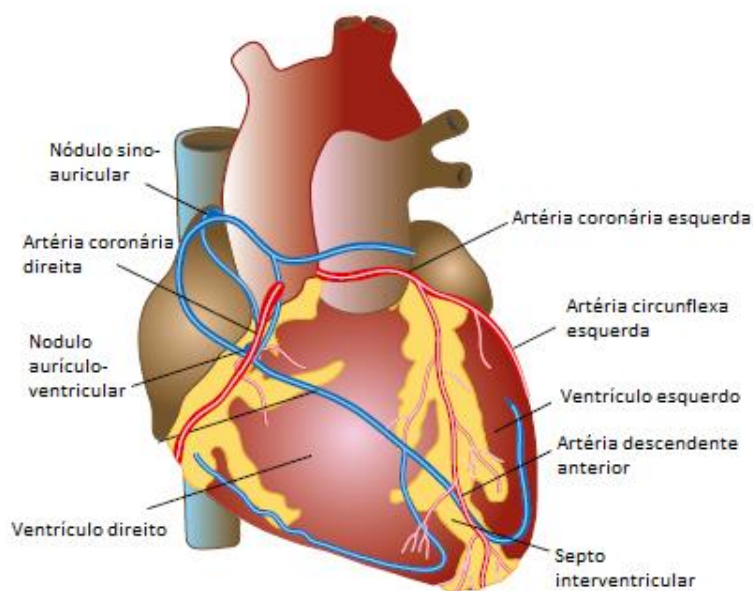


Figura 10: Principais artérias coronárias e respectivos ramos (adap. (Shah et al. 2009)

Com origem na palavra latina “*Corona*” (cujo significado remete para os principais vasos em torno da artéria interventricular e sulcos auriculoventriculares), o circuito arterial coronário é o responsável pelo transporte de sangue ao miocárdio. (Carmona et al. 2013b)

O circuito arterial coronário pode ser dividido em duas partes: a primeira parte, denominada sistema coronário extramural, constituída pelas artérias principais do coração suprarreferidas (artéria coronária esquerda e direita, existindo uma terceira artéria em 50% da população, a artéria *conus*, ramo da artéria coronária direita); a segunda parte, designada por sistema coronário intramural engloba uma rede de vasos sanguíneos com origem nas artérias principais do coração. (Carmona et al. 2013b)

Da artéria coronária direita emergem três ramos principais: ramo marginal agudo, ramo do nó auriculoventricular (nódulo AV) e a artéria DP (figuras 11 e 13). (Carmona et al. 2013b) (Smithuis & Willems 2008)

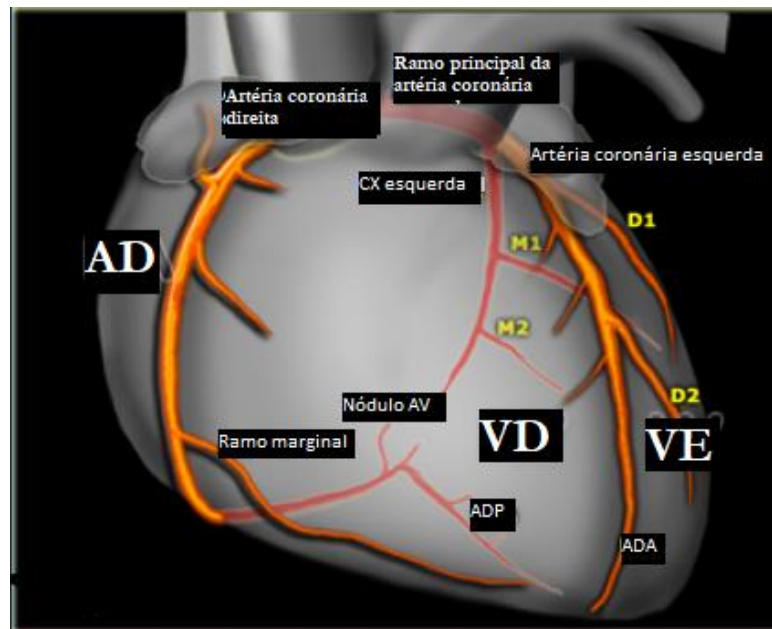


Figura 11: Projeção anterior das artérias coronárias e respectivos ramos (adap. (Smithuis & Willems 2008))

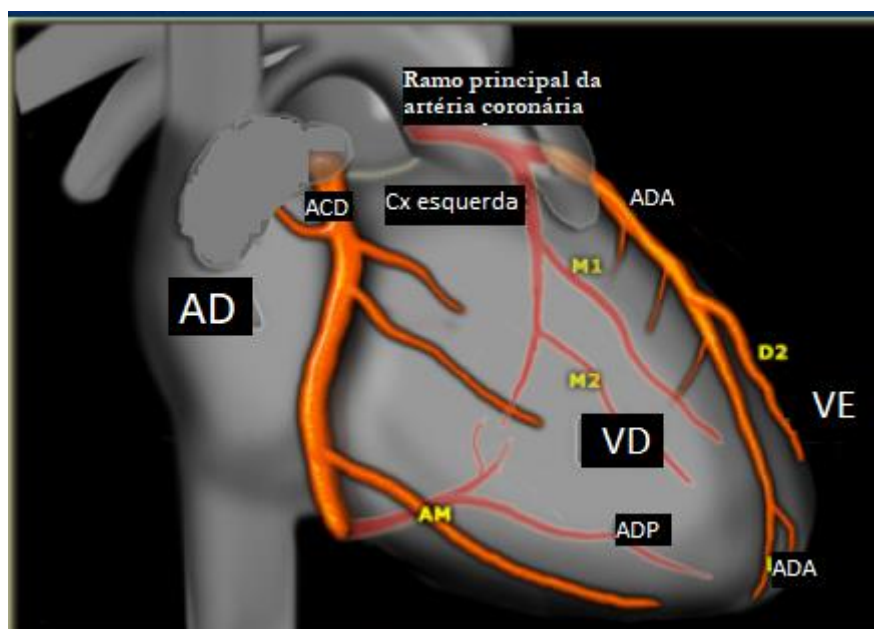


Figura 12: Projeção oblíqua anterior direita das artérias coronárias e respectivos ramos (adap. (Smithuis & Willems 2008))

A artéria coronária esquerda tem dois ramos principais: a artéria DA e a artéria circunflexa (Cx). A artéria DA tem os ramos diagonais (D1, D2) e septais. A artéria circunflexa emerge os ramos marginais (M1, M2) (figuras 11 e 12). (Carmona et al. 2013b) (Smithuis & Willems 2008)

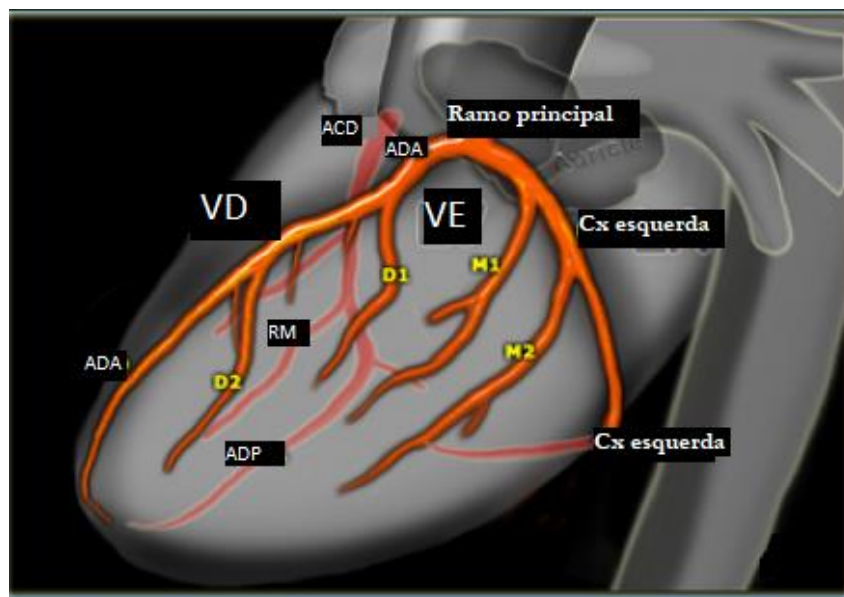


Figura 13: Projeção lateral das artérias coronárias e respectivos ramos (adap. (Smithuis & Willems 2008))

3.2 Doenças cardiovasculares

Por doenças cardiovasculares (DCV) subentendem-se todas as patologias do coração e sistema circulatório correspondente, entre as quais se podem destacar doenças nas artérias coronárias, angina de peito, hipertensão arterial, ataque cardíaco e doenças cerebrovasculares. (BHF 2018a) (WHO 2018a)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) refere, nos seus últimos dados, a morte de 17,1 milhões de pessoas por ano devido a doença cardiovascular, o correspondente a 31% do total de mortes no planeta. (WHO 2018a)

No relatório das estatísticas europeias *European Cardiovascular Disease Statistics 2017* publicado no ano de 2017 pela *European Heart Network* (EHN), as doenças cardiovasculares são responsáveis por 3,9 milhões de mortes na Europa (45%), sendo que só na União Europeia esse valor fica acima de 1,8 milhões (37%). A maioria dos países da Europa assiste, atualmente, ao decréscimo da mortalidade por DCV, contudo o número de casos por DCV tem aumentado, com o registo de 11,3 milhões e 6,1 milhões de novos casos respetivamente na Europa e na União Europeia, no ano de 2015. Neste mesmo ano, registam-se mais de 85 milhões de pessoas a viver com DCV na Europa e 49 milhões na União Europeia nas mesmas condições. A nível económico, as DCV são fonte de despesa para a comunidade europeia no valor aproximado de 210 mil milhões de euros por ano. (Wilkins et al. 2017)

A mortalidade por DCV atingiu, maioritariamente, o sexo masculino no ano de 2014 (tabela 7). (Mehta et al. 2015)

3.2.1 O caso português

Portugal é um dos países da Europa que vê os seus mais recentes dados estatísticos publicados no referido relatório, cujos valores numéricos importa salientar (tabela 3).

*Tabela 3: Número total de óbitos em Portugal por causa de morte e sexo, ano 2014**

Causa de morte	Número de mortes	
	Sexo masculino	Sexo feminino
Doença cardíaca isquémica	4178	3278
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	5117	6691
Outras DCV (inclui todas as doenças circulatorias, exceto doença cardíaca isquémica e AVC)	5279	7743
Cancro do estômago	1382	911
Cancro colo-retal	2200	1608
Cancro pulmão	3084	853
Cancro da mama	22	1664
Outro tipo de cancro	9246	5772
Doenças respiratórias	6308	5856
Lesões e envenenamento	3151	1667
Todas as restantes causas	13 531	15 678
Total	53 498	51 721

*Adap. Wilkins et al. 2017

Não obstante o elevado número de mortalidade, também as DCV provocam elevados danos no que concede à morbilidade dos pacientes. Ao falar de morbilidade, é necessário estabelecer a distinção de três conceitos: incidência, prevalência e número de anos perdidos por doença (DALY's). (Wilkins et al. 2017)

A incidência da doença corresponde ao número de novos casos registados na população num dado período de tempo. A nível Europeu no ano de 2015, o número de casos com DCV rondou os 11,3 milhões (5,4 milhões no sexo masculino e 5,8 milhões no sexo feminino), sendo que deste valor total quase metade eram casos novos de doença cardíaca isquémica, com um valor ligeiramente superior de casos no sexo masculino (2,97 milhões) do que no sexo feminino (2,78 milhões). Os AVC's contabilizam cerca de 14% do número de novos casos na Europa por DCV (1,6 milhões de novos casos), com 880 mil casos registados no sexo feminino e 680 mil novos casos no sexo masculino. Na União Europeia o cenário é semelhante: cerca de 6,1 milhões de novos casos de DCV foram registados, metade deles associados a doença cardíaca isquémica (1,6 milhões ocorreram no sexo masculino e 1,4 milhões no sexo feminino) e 10% diagnosticados com AVC (286 mil novos casos no sexo masculino e 340 mil novos casos no sexo feminino) (tabela 4). (Wilkins et al. 2017) (Shortliffe, Edward H., Cimino 2014)

A incidência de doença isquémica cardíaca é superior à incidência de qualquer tipo de cancro. (Carmona et al. 2013b)

*Tabela 4: Incidência das DCV's em Portugal, na União Europeia e na Europa, ano 2015**

Causa	Incidência em Portugal, ano 2015		União Europeia		Europa	
	Sexo masculino	Sexo feminino	Sexo masculino	Sexo feminino	Sexo masculino	Sexo feminino
DCV	56 222	64 992	3,061,198	3,063,270	5,441,564	5,842,358
Doença cardíaca isquémica	25 999	30 219	1,628,032	1,438,020	2,968,582	2,784,341
AVC	7174	8 034	286 314	339,869	675 872	879,493

*Adap. (Wilkins et al. 2017)

A prevalência da doença corresponde ao número de indivíduos que vivem atualmente com algum tipo de doença cardiovascular ou que já tiveram algum evento relacionado no passado. No ano de 2015, a prevalência da doença atingia 85 milhões de pessoas (41,2 milhões de casos no sexo masculino e 44,1 milhões de casos no sexo feminino), sendo que perto de 30 milhões desses casos foram diagnosticados com doença cardíaca isquêmica (17 milhões de casos no sexo masculino e 13 milhões de casos no sexo feminino). Quanto à realidade da União Europeia, no ano de 2015 havia registo de 49 milhões de pessoas com DCV (24,3 milhões de casos no sexo masculino e 24,6 milhões de casos no sexo feminino) e, mais uma vez, deste valor, 13,2 milhões de casos referiam-se a doença cardíaca isquêmica (7,7 milhões de casos no sexo masculino e 5,5 milhões de casos no sexo feminino), ou seja um elevado número de casos registados (tabela 5). (Wilkins et al. 2017) (Shortliffe, Edward H., Cimino 2014)

*Tabela 5: Prevalência das DCV em Portugal, na União Europeia e na Europa, ano 2015**

Causa	Prevalência em Portugal, ano 2015		União Europeia		Europa	
	Sexo masculino	Sexo feminino	Sexo masculino	Sexo feminino	Sexo masculino	Sexo feminino
Doenças cardiovasculares	460,471	508,465	24,297,499	24,571,804	41,240,109	44,089,112
Doença cardíaca isquêmica	137,002	131,422	7,727,071	5,481,737	16,980,048	13,306,789
AVC	37,677	38,632	1,805,621	1,962,924	3,465,250	4,399,956

*Adap. (Wilkins et al. 2017)

Por último, faz-se referência ao conceito de DALY's que é obtido pela soma de anos de vida perdidos por morte prematura ou por incapacidade, sendo que um DALY é o equivalente a um ano de vida perdido com saúde. Também neste conceito, as DCV surgem como a principal causa de anos de vida perdidos na Europa, contabilizando-se 64,7 milhões de DALY's em 2015. Em ambos os sexos, a doença cardíaca isquêmica é a responsável por maior número de DALY's no continente Europeu. Na União Europeia foram perdidos 26 milhões de DALY's, dos quais 13,2 milhões desses anos perdidos foram devidos a doença cardíaca isquêmica. No sexo feminino, o número de anos perdidos deveu-se, sobretudo, a DCV enquanto no sexo masculino o mesmo não se verifica: as doenças cancerígenas provocaram maior perda de anos de vida nos homens, com uma diferença de apenas 1% em relação à perda de anos de vida por DCV (tabela 6). (Wilkins et al. 2017) (WHO 2018b)

*Tabela 6: DALY'S por 100,000 habitantes em Portugal, na União Europeia e na Europa, ano 2015**

Causa	DALY's por 100,000 habitantes em Portugal, ano 2015		União Europeia		Europa	
	Sexo masculino	Sexo feminino	Sexo masculino	Sexo feminino	Sexo masculino	Sexo feminino
Doença cardíaca isquêmica	1,272	571	2,087	900	3,619	1,687
AVC	1,113	680	825	588	1,457	1,033
Outras doenças cardiovasculares	204	156	269	189	270	181

*Adap. (Wilkins et al. 2017)

Tabela 7: Número de mortes com idade inferior a 75 anos, por causa de morte e sexo, ano 2014*

Causa de morte	Número de mortes	
	Sexo masculino	Sexo feminino
Doença cardíaca isquémica	1919	583
AVC	1348	832
Outras DCV (inclui todas as doenças circulatórias, exceto doença cardíaca isquémica e AVC)	5,279	805
Cancro do estômago	727	375
Cancro colo-retal	1012	617
Cancro pulmão	2011	488
Cancro da mama	10	864
Outro tipo de cancro	4640	2471
Doenças respiratórias	1299	526
Lesões e envenenamento	2082	693
Todas as restantes causas	4979	2612
Total	21 374	10 866

*Adap. (Wilkins et al. 2017)

Uma outra métrica importante de avaliar em casos de DCV é o número de anos potenciais de vida perdidos (APVP). Esta medida determina o número de anos que o indivíduo não vive por morte prematura, ou seja, que deve ser evitável. Esse valor numérico é obtido pela soma do número de óbitos em cada idade e multiplicando-o pelo número de anos para viver (neste caso, o limite estabelecido foi 75 anos). (Wilkins et al. 2017) (INE 2018)

Pela análise dos dados do banco de dados da OMS, as DCV contribuem em grande escala para o número de APVP e, dada a discrepância de valores entre os diferentes países da Europa, fazer-se-á referência apenas aos números de Portugal no ano de 2014 (tabela 8). (Wilkins et al. 2017)

Tabela 8: APVP em Portugal, por 100,000 habitantes*

Causa de morte	APVP (por 100,000 habitantes) em Portugal			
	n		%	
	Sexo masculino	Sexo feminino	Sexo masculino	Sexo feminino
Doença cardiovascular	827	304	17%	14%
Doença cardíaca isquémica	396	76	8%	3%
AVC	187	104	4%	5%
Todas as outras causas	4977	2202	-----	-----

*Adap. (Wilkins et al. 2017)

3.2.2 Perspetiva futura

Comparando as estatísticas do ano de 2010 com as perspetivas para o ano de 2030, conclui-se que o número de mortes por DCV tem tendência a aumentar, assim como a doença arterial coronária, à exceção desta última no sexo feminino, cuja tendência é uma ligeira descida na escala percentual (0,05%). O número de óbitos por AVC tende, igualmente, a aumentar até 2030 (tabela 9). Neste ano, a organização das nações unidas estima que a população mundial seja de 8,6 biliões de pessoas, e a morte por DCV atinja 33% destas. (United Nations DESA/Population Division 2017) (Kasper et al. 2015)

Tabela 9: Mortalidade associada a diferentes causas de morte por patologia do Sistema Cardiovascular em 2010 e perspetiva para 2030*

Causa de morte	2010	2030
Doença cardiovascular: total de óbitos anual	15,6 milhões	24,2 milhões
Doença cardiovascular: total de óbitos anual (%)	30%	32,5%
Doença arterial coronária (sexo masculino)	13%	14,9%
Doença arterial coronária (sexo feminino)	14%	13,1%
AVC (sexo masculino)	9,9%	10,4%
AVC (sexo feminino)	13%	11,8%

*Adap. (Kasper et al. 2015)

3.3 Etiologia e epidemiologia da isquemia cardíaca

A isquemia, palavra com origem no grego *ischein* que significa restrição e *haema* que significa sangue, é uma condição fisiológica na qual o aporte sanguíneo e, consequentemente, de oxigénio fica comprometido. No caso do órgão propulsor de sangue, esse fornecimento de sangue e oxigénio ao miocárdio não é o suficiente por redução do fluxo sanguíneo que deveria chegar ao tecido muscular, ou por aumento da quantidade de oxigénio ao mesmo, ou por ambas as situações, tornando-se a perfusão do miocárdio inadequada. Tal pode ocorrer por défice de uma ou mais artérias coronárias. (Kasper et al. 2015) (Falk et al. 2009) (AHA 2018) (Carmona et al. 2013a) (Guaricci et al. 2015)

Os danos no miocárdio serão nulos caso a isquemia seja reversível; ao invés, em casos de isquemia de longa duração, poderá ocorrer necrose celular e, consequentemente, enfarte agudo do miocárdio. (Carmona et al. 2013a)

É importante clarificar a ideia de que hipoxia e anóxia são conceitos diferentes de isquemia. Em situações de hipoxia o aporte de oxigénio ao tecido é reduzido, enquanto em anóxia é a ausência total de oxigénio mas com perfusão contínua do tecido. Em casos de isquemia, o que acontece é a redução de oxigénio que chega ao tecido que resultou de um nível de perfusão abaixo do esperado. (Carmona et al. 2013b)

Em muitos casos, a presença de doença arterial coronária não põe em causa o fluxo sanguíneo minimamente necessário, mas, se tal acontecer, significa que houve progresso da patologia ao longo dos anos e, consequentemente, surgem patologias coronárias, nomeadamente, a doença isquémica. A principal causa da doença coronária arterial é a aterosclerose. (Falk et al. 2009)

A incidência da doença tende a aumentar nas próximas décadas pelo predomínio de fatores não somente inerentes ao estilo de vida da sociedade, tais como sedentarismo, tabagismo, obesidade, diabetes tipo II, hipertensão arterial, mas também por fatores genéticos e ambientais como aumento da esperança média de vida e deslocamento da população para regiões urbanas, contribuindo em larga escala para o aumento da mortalidade e morbilidade. (Falk et al. 2009) (Kasper et al. 2015) (Elosua & Sayols-Baixeras 2017) (Mehta et al. 2015)

Um estudo da *Global Burden of Disease Study* estima que em 2020 a doença isquémica cardíaca continue a ser líder nas principais causas de morte em todo o mundo. (Falk et al. 2009) (Kasper et al. 2015)

A principal causa de morte na Europa tanto no sexo masculino como no sexo feminino é a doença isquémica cardíaca e o mesmo acontece na União Europeia, com 14% do total de mortes associada a doença isquémica cardíaca no sexo masculino face aos 12% no sexo feminino. (Wilkins et al. 2017)

O conhecimento científico da arquitetura genética da isquemia cardíaca evoluiu nos últimos dez anos, permitindo explicar de uma forma pormenorizada toda a fisiopatologia desta condição clínica. (Elosua & Sayols-Baixeras 2017)

Vários sistemas de classificação internacionais agruparam e codificaram a doença isquêmica do coração, como ilustrado na tabela 10.

*Tabela 10: Sistemas de classificação internacional para a doença isquêmica do coração**

Sistema de classificação internacional	Codificação
International Classification of Diseases (ICD-9) World Health Organisation, Geneva, Switzerland	410 Enfarte Agudo do Miocárdio 411 Outras formas agudas e subsequentes da doença isquêmica do coração 421 Enfarte do miocárdio antigo 413 Angina de peito 414 Outras formas de doença isquêmica do coração crônica
International Classification of Diseases (ICD-10) World Health Organisation, Geneva, Switzerland	120 Angina de peito 121 Enfarte Agudo do Miocárdio 122 Enfarte do miocárdio subsequente 123 Complicações decorrentes da doença isquêmica do coração 124 Outras formas de isquemia aguda cardíaca 125 Outras formas de doença isquêmica do coração crônica
Diseases Database (DiseaseDB) Medical Object Oriented Software Enterprises Ltd London UK	8695 Isquemia ou doença cardíaca isquêmica, isquemia do miocárdio, angina d peito, aterosclerose das artérias coronárias
eMedicine (WebMD) New York, USA	Med/1568 Angina de peito
Medical Subject headings (MeSH) Unite' State' National Library of Medicine Bethesda, Maryland, USA	D017202 Isquemia do miocárdio

*Adap. (Carmona et al. 2013b)

Na ausência de patologia, o miocárdio controla a quantidade de oxigênio que lhe chega de modo a que nunca ocorra uma perfusão inadequada às células do músculo (evitando, assim, a ocorrência de isquemia). A frequência cardíaca, a tensão na parede cardíaca e a contractilidade do miocárdio são fatores que auxiliam nesse processo. É durante a diástole que o sangue rico em oxigênio transportado pelas artérias coronárias atinge o miocárdio. Em condições adversas, como situações de *stress* ou de exercício físico intenso, um mecanismo de autorregulação é desencadeado para que os vasos sanguíneos se adaptem às alterações fisiológicas decorrentes da alteração da pressão arterial para que o miocárdio continue a receber as quantidades necessárias de oxigênio. (Kasper et al. 2015)

Sendo a aterosclerose a principal causa de isquemia, esta limita o aporte sanguíneo ao miocárdio pela redução do lúmen das artérias coronárias. Esta redução do lúmen arterial resulta não somente de uma obstrução mas também por um processo inflamatório associado, levando à formação de uma placa de aterosclerose constituída por gordura, células sanguíneas e elementos da parede dos vasos. (Silva 2017) (Lipton et al. 2002)

Considerada uma doença degenerativa e de progressão lenta, esta doença pode começar em idades jovens e progredir silenciosamente, sendo necessárias medidas de prevenção precoce,

nomeadamente ao nível dos fatores de risco modificáveis bem como a identificação de indivíduos com maior predisposição para a doença. (SPA 2018)

A aterosclerose desenvolve-se principalmente em zonas de maior turbulência, como é o caso das artérias coronárias epicárdias, mas de localização não uniforme, o que justifica a escolha da artéria DA para medição da intensidade de sinal na presença de isquemia neste vaso sanguíneo. (Kasper et al. 2015)

O local onde ocorre a obstrução pela placa de aterosclerose vai ditar a maior ou menor gravidade dos sinais e sintomas do paciente, sendo que uma obstrução ao nível do tronco da artéria coronária esquerda ou da artéria DA são de particular perigosidade. Um fenómeno típico na presença de constrição de um lúmen é a criação de circulação colateral, ou seja, vasos sanguíneos que suprirão o fluxo sanguíneo necessário ao miocárdio em repouso, mas que pode não ser tão eficaz em condições de *stress* ou de maior fluxo sanguíneo ao coração. (Kasper et al. 2015)

A aterosclerose não deve se encarada somente como um problema vascular mas também relacionada com alterações sanguíneas, ou seja, a sua origem é multifatorial. A maior parte das placas de aterosclerose não dão sinais de alerta durante toda a vida do paciente, sendo muitas vezes achados imagiológicos em exames de rotina. (Kasper et al. 2015) (Dweck et al. 2016)

Fatores de risco associados à aterosclerose, como valores elevados de lipoproteína de baixa densidade, baixa lipoproteína de alta densidade, tabagismo, hipertensão arterial e diabetes *mellitus* modificam o endotélio, ou seja, altera o tónus vascular, a manutenção da superfície anti-trombótica e o controlo da adesão e diapedese das células inflamatórias. A perda destes mecanismos leva à formação de um trombo no interior do lúmen e as interações entre as células sanguíneas ficam alteradas. (Kasper et al. 2015)

Espasmos, trombos e embolia nas artérias coronárias são igualmente fenómenos que podem limitar o fluxo sanguíneo. Anormalidades congénitas na origem da artéria DA são, muitas vezes, responsáveis por isquemia e enfarte do miocárdio nas crianças. (Kasper et al. 2015)

A isquemia transitória está associada à angina de peito enquanto a isquemia prolongada origina necrose do miocárdio e cicatrizes quer haja ou não historial de enfarte agudo do miocárdio. (Kasper et al. 2015)

A isquemia afetarà o equilíbrio mecânico, bioquímico e eletrolítico do miocárdio pois numa, situação normal, o miocárdio metaboliza ácidos gordos e glicose em dióxido de carbono e água e, na presença de isquemia não ocorre a oxidação dos ácidos gordos e a glicose é convertida em lactato, o que diminui o *pH* dentro das células. (Kasper et al. 2015)

3.3.1 Fatores de risco

De acordo com Carmona et al., não existe um fator de risco que isoladamente possa desencadear isquemia. Fatores genéticos e ambientais associados contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose que, posteriormente, contribuirá para a ocorrência de isquemia. Quanto mais fatores de risco o indivíduo estiver exposto, maior será a probabilidade de desenvolver doença nas artérias coronárias, nomeadamente isquemia. (Carmona et al. 2013b) (Galyean 1978) (BHF 2018b) (Elosua & Sayols-Baixeras 2017)

Entre os fatores de risco da isquemia distinguem-se os modificáveis e os não modificáveis. Os fatores de risco não modificáveis são a idade (risco aumenta com a idade), género (risco mais elevado no sexo masculino), histórico familiar e pessoal de doença cardíaca isquémica, diabetes

mellitus tipo I, hemocisteína elevada, fatores hemostáticos elevados, calvície e cabelos grisalhos (jovens do sexo masculino têm maior calvície e cabelos grisalhos) e ruga no lobo da orelha (sinal de Frank, indicativo de aterosclerose e doença coronária). Os fatores de risco modificáveis são o colesterol elevado, hipertensão arterial, obesidade, fumador ativo ou passivo, consumo de álcool em excesso, diabetes *mellitus* tipo II, sedentarismo, níveis reduzidos de antioxidantes, infecção, elevados níveis de *stress*, poluição do ar por dióxido de carbono, dióxido de azoto e dióxido de enxofre e consumo de anticoncepcionais orais. (ESC 2017) (Carmona et al. 2013b) (Galyean 1978) (Kasper et al. 2015) (BHF 2018b)

Um estudo de Mehta et al., sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de isquemia no sexo feminino identificou vinte fatores de risco que, na mulher, podem contribuir para a doença cardíaca isquêmica. Esses fatores de risco são a hipertensão arterial, hiperlipidemia, tabaco, diabetes, doença arterial periférica, patologia renal crônica, excesso de peso e obesidade, histórico familiar, síndrome metabólico, síndrome do ovário poliquístico, condições clínicas desenvolvidas na gravidez, perturbações do sistema auto-imune, radioterapia, apneia obstrutiva do sono, osteopenia/osteoporose, anemia, elevados níveis de proteína C-reativa, fatores relacionados ao estilo de vida (sedentarismo, nutrição), fatores psicossociais (*stress*, depressão, ansiedade, raiva, estado civil do indivíduo, estado socioeconômico, menopausa e terapia hormonal de substituição na menopausa. (Mehta et al. 2015)

No que diz respeito às manifestações clínicas de aterosclerose, alguns pacientes com aterosclerose ligeira apresentam quadros clínicos de enfarte agudo do miocárdio ou mesmo morte súbita, e existem casos de aterosclerose avançada com pouca sintomatologia associada. (SPA 2018)

3.3.2 Sinais e sintomas

A isquemia, frequentemente, causa dor de curta duração (2min-5min) a nível precordial denominada angina de peito, principalmente quando expostos a temperaturas mais baixas e em situações emocionais específicas. Essa dor pode, ainda, ocorrer em repouso com irradiação para o braço esquerdo e para a região esquerda do pescoço. Náuseas, vômitos, sudorese e ansiedade são outros sintomas referidos pelos pacientes, sendo que o sexo feminino tende a relativizar a presença destes sintomas, referindo muitas vezes somente cansaço e fraqueza. (AHA 2018) (Kasper et al. 2015) (Carmona et al. 2013b)

Um doente com angina de peito numa fase assintomática, o exame físico realizado pelo clínico pode ser negativo. Neste caso devem ser realizados exames para pesquisa de aterosclerose. A presença de xantomas no paciente é indicativa de um distúrbio no metabolismo dos lípidos e, portanto, há acumulação de lípidos na pele formando os xantomas. Este sinal é indicativo da presença de um fator de risco para aterosclerose. (Kasper et al. 2015) (Dwivedi & Jhamb 2010)

O desconforto proveniente da angina de peito e que poderá estar relacionado com a isquemia é identificável quando se pede ao doente que indique onde é a dor e a sensação da mesma e a resposta é a mão cerrada sobre o tórax (sinal de Levine), com irradiação para o ombro e braço esquerdos, região interescapular, raiz do pescoço, mandíbula dentes e até na região epigástrica. A título de curiosidade, a dor derivada de uma situação de isquemia cardíaca não irradia para o músculo trapézio. Essa irradiação é comum em situações de pericardite. (Kasper et al. 2015) (Marcus et al. 2007)

Pacientes com isquemia podem ser portadores de cardiomegalia e cardiomiopatia isquêmica. (Kasper et al. 2015)

A isquemia silenciosa pode ocorrer em indivíduos com antecedentes de ataque cardíaco e com diabetes *mellitus*, não provoca qualquer sinal ou sintoma no paciente, podendo o mesmo vir a sofrer um ataque cardíaco repentino. A isquemia silenciosa pode ser diagnosticada com recurso a teste de esforço que demonstrarão alterações no eletrocardiograma (ECG) ou ao uso de um monitor Holter que registrará o eletrocardiograma do paciente continuamente durante 24h-48h. (AHA 2018) (Kasper et al. 2015)

Em processos de isquemia, a contratilidade ventricular é afetada, provocando hipocinesia, acinesia e discinesia em casos graves, diminuindo a função do miocárdio. Em casos de isquemia de grandes proporções pode ocorrer insuficiência ventricular e regurgitação mitral caso o músculo papilar esteja envolvido. A angina de peito está maioritariamente associada à isquemia transitória. Em casos de isquemia de longa duração ocorre necrose e cicatrização do músculo cardíaco com ou sem enfarte agudo do mesmo. (Kasper et al. 2015) (Lipton et al. 2002)

3.3.3 Diagnóstico da isquemia

O diagnóstico de isquemia cardíaca pode ser efetuado tendo em conta o historial clínico do paciente bem como pela realização de exames físicos. Contudo, a Medicina tem hoje ao seu alcance diversos exames clínicos que ajudam os clínicos no diagnóstico precoce e preciso desta patologia cardíaca. (Kasper et al. 2015)

O exame à urina do paciente pode detetar condições patológicas que potenciam o aparecimento de aterosclerose, como a diabetes *mellitus* e patologia renal. (Kasper et al. 2015)

Elevados níveis de proteína C-reativa (entre 0 e 3 mg / dL) são indicativos de patologia cardíaca, servindo como marcador em casos de inflamação nos vasos sanguíneos com aterosclerose. (Kasper et al. 2015) (Lagrand et al. 1999)

Análises sanguíneas são úteis para medir a quantidade de lípidos, glicose, creatinina, quantidade de glóbulos vermelhos e verificar a função da tiróide. (Kasper et al. 2015)

Com a realização de raio-x de tórax não se deteta diretamente a isquemia cardíaca mas sim efeitos secundários da mesma, tais como cardiomegalia, aneurismas ou insuficiência cardíaca. Além disso, podem ser visíveis calcificações dos vasos sanguíneos pela acumulação de cálcio decorrente da aterosclerose (as placas de aterosclerose tendem a calcificar ao longo do tempo). Estas placas calcificadas podem ser estudadas e delimitadas pela realização de tomografia computadorizada. (Lipton et al. 2002) (Kasper et al. 2015) (De Filippo & Capasso 2016)

O ECG de 12 derivações é um exame muito realizado em contexto de urgência e como exame de rotina pela rapidez na sua execução e no baixo custo que lhe está associado. Em casos de isquemia cardíaca, ocorre alteração no segmento ST e da onda T. De salientar que este exame é muito dependente do operador, o que pode acarretar falhas no diagnóstico. (Kasper et al. 2015) (Vieira et al. 2010) (Ma et al. 2016)

O ECG de 12 derivações pode ser realizado antes, durante e após o doente realizar exercício físico (é pedido ao paciente que corra alguns minutos numa passadeira), estando sempre garantida a monitorização do paciente, nomeadamente os seus sintomas, o ECG e a pressão arterial. Em casos de isquemia ocorre uma depressão do segmento ST $>0,1\text{mV}$ abaixo da linha de base com uma duração superior a 0,08 segundos. Alterações ascendentes do segmento ST não são

consideradas como sinal da presença de isquemia. Anormalidades na onda T, na condução do ritmo cardíaco e arritmias ventriculares devem ser destacadas no exame mas não servem de diagnóstico de isquemia. Na presença de isquemia crônica, o ecocardiograma é útil na avaliação da extensão e da gravidade das anormalidades regionais ou globais do coração, assim como outras complicações estruturais e funcionais, como regurgitação mitral e, ainda, permite verificar a função contrátil do miocárdio após necrose dos tecidos. Em casos onde a cirurgia de revascularização é posta em prática, a realização de ecocardiograma com dobutamina permite verificar se há melhoria na função contrátil do ventrículo após o procedimento cirúrgico, bem como identificar regiões de acinesia ou discinesia. (Kasper et al. 2015) (Lipton et al. 2002) (Fihn et al. 2014)

A angiografia coronária, embora considerada um método invasivo, é um exame em que, através da injeção de um produto de contraste opaco no interior de um vaso sanguíneo, é possível o estudo anatômico do sistema vascular. É feita a punção de uma artéria (femoral ou radial) pela técnica de Seldinger com anestésico local e, após introdução do produto de contraste, são obtidas imagens fluoroscópicas dos vasos sanguíneos cardíacos. A angiografia coronária pode ser diagnóstica ou terapêutica. Caso seja terapêutica, um *stent* pode ser inserido no vaso danificado de forma a repor o normal fluxo sanguíneo do mesmo. (Fallis 2013)

Também a Medicina Nuclear, através da administração de um radiofármaco ao doente que tem na sua composição um radionuclídeo, permite o estudo cardíaco ao serem obtidas imagens por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou por tomografia por emissão de positrões (PET), visualizando-se a distribuição do radiofármaco no órgão em estudo. (Danad et al. 2017) (Al Moudi et al. 2011) (Angelidis et al. 2017)

A evolução tecnológica trouxe ao mercado da imagem médica novas técnicas não invasivas para o estudo da anatomia e, mais concretamente, dos vasos sanguíneos pela possibilidade de realização de Angio-TC e RMC. Com ambas as técnicas, é possível o estudo detalhado das lesões nas artérias coronárias. A principal desvantagem da Angio-TC perante a RMC é o uso de radiação ionizante da primeira. No entanto, a RMC é um exame de longa duração com tempos de espera de marcação consideráveis, além do movimento cardíaco que poderá condicionar a boa aquisição de imagens de diagnóstico. Este assunto será detalhado ao longo desta dissertação, nomeadamente no capítulo 5. (Kasper et al. 2015) (De Filippo & Capasso 2016) (Dweck et al. 2016)

No que diz respeito ao prognóstico da patologia em estudo, pacientes com isquemia cardíaca podem ter uma vida normal apesar da sua condição clínica, mesmo após enfarte agudo do miocárdio ou episódio de angina de peito. Contudo, e para tal, é fundamental seguir um plano tendo em conta os fatores de risco potenciadores de isquemia cardíaca. (Kasper et al. 2015)

4 Ressonância Magnética Nuclear

A RM é um fenômeno físico de troca de energia que ocorre quando a frequência periódica das ondas eletromagnéticas é igual à frequência de movimento dos corpos. Na área da imagem médica, a troca de energia ocorre entre núcleos de átomos de hidrogénio e ondas eletromagnéticas com origem em campos magnéticos (B_1) oscilatórios. A troca de energia ocorrerá sempre que a frequência oscilatória dos campos aplicados coincidir com a frequência de rotação dos núcleos de hidrogénio. No entanto, para que este fenómeno ocorra de forma controlada, os núcleos de hidrogénio devem estar alinhados e o responsável por esse alinhamento é o campo magnético. Pela distribuição de Boltzman, quanto maior for o campo magnético estático, mais prótons estarão alinhados paralelamente ao campo. O campo magnético externo (B_0) vai criar uma excitação aos prótons de hidrogénio alinhados naquele plano para que eles passem para o plano transversal. Assim sendo, uma certa quantidade de hidrogénios absorverá a energia das ondas eletromagnéticas externas e mudará de orientação em relação ao campo magnético. A “população de hidrogénios” que mudou de orientação assume um estado de energia e, posteriormente, irá libertar essa energia na forma de sinal de ressonância magnética. (Westbrook & Kaut 2000) (Hanson 2009) (McRobbie et al. 2006)

4.1 Princípios físicos

O hidrogénio é o núcleo ativo da ressonância magnética usado para obtenção das imagens uma vez que está amplamente distribuído nos tecidos biológicos e pelas suas características em responder a campos magnéticos externos como se fosse um íman. Constituído por um único próton que lhe confere um grande momento magnético (número atómico e de massa é 1), o hidrogénio tem tendência a alinhar o seu eixo de rotação quando sujeito a um campo magnético. Na presença de um campo magnético os seus momentos magnéticos alinham-se ao campo aplicado e alguns núcleos alinham-se paralelamente ao campo magnético (na mesma direção – *spin up*), enquanto outros se alinham em direção anti-paralela a esse campo magnético (na direção oposta – *spin down*) (figura 14). Esta é a chamada distribuição de Boltzman, em que existirá sempre um pequeno excesso de núcleos alinhados paralelamente. Outros elementos como o fósforo, o flúor e o sódio podem ser usados, porém a baixa constituição desses elementos no corpo humano inviabiliza o seu uso. (Westbrook & Kaut 2000) (Ballanger et al. 2005) (McRobbie et al. 2006) (Reiser et al. 2002) (Hanson 2009)



Figura 14: Alinhamento em relação ao campo magnético externo (adapt. (Mazzola 2009))

De salientar que somente os núcleos excedentes no estado de menor energia contribuem para o sinal em RM. (Ballanger et al. 2005)

O fenómeno da ressonância ocorre aquando da aplicação de um pulso de radiofrequência (RF), com frequência igual à de Larmor do hidrogénio. O valor da frequência de precessão é obtido pela equação de Larmor ($\omega = B_0 * \gamma$), sendo ω a frequência de precessão, B_0 a potência do campo magnético principal e γ a razão giromagnética (num campo de 1T, $\gamma = 42,56\text{MHz/T}$ para o hidrogénio). (McRobbie et al. 2006)

A consequência da ressonância é um vetor de magnetização efetiva no plano transversal que está em fase. No momento em que se cessa o pulso de RF, o vetor de magnetização efetiva passa novamente a sofrer influência de B_0 e procura realinhar-se com este. Mas, para tal, o vetor de magnetização efetiva tem de perder a energia que lhe foi dada pelo pulso de RF. A este processo de perda de energia pelo vetor chama-se relaxamento. No processo de relaxação, o vetor de magnetização efetiva volta a realinhar-se com B_0 . (Westbrook & Kaut 2000)

- **Recuperação:** grau de magnetização no plano longitudinal aumenta gradualmente. O vetor de magnetização efetiva liberta a energia de RF que absorveu e retorna a B_0 .
- **Dcaimento:** grau de magnetização no plano transversal diminui gradualmente
- **Recuperação T1:** recuperação da magnetização longitudinal
- **Dcaimento T2:** declínio da magnetização transversa causada pela interação e troca de energia entre núcleos vizinhos. (Westbrook & Kaut 2000) (Ballanger et al. 2005)

Uma sequência de pulsos, que resulta da combinação de pulsos de RF, sinais, períodos de recuperação e declínio, é definida por vários componentes para as diferentes ponderações, sendo os principais:

• **Tempo de Repetição (TR):** tempo que decorre entre a aplicação de um pulso de RF à aplicação do pulso de RF seguinte. O TR demarca o grau de relaxamento que pode ocorrer entre o fim de um pulso de RF e a aplicação do pulso seguinte (figura 15). O TR determina, assim, o grau de recuperação T1. A unidade de medida é o milissegundo (ms).

• **Tempo de Eco (TE):** tempo que decorre desde a aplicação do pulso de RF ao pico máximo de sinal induzido (onde é feita a leitura de sinal) (figura 15). O TE determina o grau de declínio T2. A unidade de medida é o ms.

• **Tempo de Inversão (TI):** tempo que decorre entre a aplicação do pulso de inversão de 180° e o primeiro pulso de 90° . Este tempo determinará a substância a ser saturada. É, desta forma, possível manipular ou anular o contraste de um determinado tecido antes de iniciar uma determinada sequência. A fórmula para cálculo do TI é dada pela expressão: $TI = T1 * \ln(2)$. A unidade de medida é o ms. (Westbrook & Kaut 2000)

- **Dcaimento T2 no tecido adiposo:** o tempo T2 no tecido adiposo é curto porque a troca de energia dos núcleos entre si é mais eficiente no hidrogénio do tecido adiposo.
- **Dcaimento T2 na água:** o tempo T2 na água é mais longo pela menor eficiência de troca de energia entre os núcleos de hidrogénio na água.
- Uma imagem por densidade de protões (DP) tem em conta a quantidade de protões por unidade de volume nos tecidos. Os tecidos com elevada densidade de protões tem um grande componente transversal de magnetização (sinal intenso) e os tecidos com baixa densidade de protões têm um pequeno componente transversal de magnetização (sinal fraco). (Ballanger et al. 2005)

*Tabela 11: Parâmetros básicos das ponderações T1, T2 e DP**

	T1	DP	T2
TR	<u>Curto</u> Impede a recuperação longitudinal de todas as moléculas, fazendo com que elas se diferenciem.	<u>Longo</u> Diminuir o contraste T1, através da recuperação longitudinal dos tecidos.	<u>Longo</u> Possibilita a recuperação longitudinal de todos os tecidos e as diferenças T1 na imagem são diminuídas.
TE	<u>Curto</u> Desfazamento das moléculas mínimo para o contraste T2 não se pronunciar muito na imagem.	<u>Curto</u> Desfazamento das moléculas mínimo, diminuindo o contraste T2.	<u>Longo</u> Mais tempo para o desfazamento transversal

*Adap. (Westbrook & Kaut 2000)

Cada tecido biológico é único e possui características diferentes em T1 e T2 (tabela 11). Em suma, substâncias cujas moléculas se movem livremente, como é o caso da água, tem tempos T1 mais longos e substâncias sólidas, como o osso, cujas moléculas são mais compactas têm tempos T1 mais curtos. Em situações de turbulência, como ocorre em regiões de bifurcação de artérias, não há tanta homogeneidade de campo, o que aumenta os efeitos T2* na imagem, e o sinal nesse local diminui derivado dessa contaminação por T2*. Este T2* é sempre inferior ao T2 e resulta de falta de homogeneidade do campo magnético principal que podem ser derivadas do próprio magneto ou provenientes de suscetibilidades magnéticas originárias dos tecidos ou de outros materiais colocados dentro do campo magnético. (McMahon et al. 2011)

À semelhança do que ocorre nas restantes modalidades imagiológicas, o produto de contraste em RM tem como objetivo aumentar a diferenciação entre tecidos, nomeadamente realçando lesões e tecidos justapostos com densidades semelhantes.

4.2.1 Produto de contraste

O produto de contraste mais utilizado em RM, nomeadamente na RMC, tem como base o gadolínio e atua alterando as características T1 dos tecidos, uma vez que este produto possui características paramagnéticas. Desta forma, os tecidos surgirão com hipersinal em imagens com ponderação T1.

De salientar a existência de diferentes moléculas (lineares e cíclicos), sendo que em RMC o mais usado é o gadobutrol, um produto de contraste cíclico. Recentemente surgiram indicações para utilização de moléculas cíclicas por serem considerados mais seguros, sendo inclusive retirados do mercado alguns dos produtos de contraste lineares. (Infarmed 2017) (Hanson 2009) (Infarmed 2018)

4.2.2 Codificação espacial

É devida a alterações lineares de intensidade do campo B_0 provocadas pelo sistema de gradientes, colocados ao longo dos 3 eixos do espaço (x, y, z). A variação do gradiente apresenta-se em Gauss/cm ($1T = 10000G$). Aumentando a inclinação do gradiente, aumenta a variação linear. No isocentro do magneto, a intensidade de campo não é alterada pela ação dos gradientes. O sinal é lido pelo gradiente de frequência, também chamado de gradiente de leitura. O tempo de *sampling* é o tempo durante o qual este gradiente está ativo. Este sinal é de seguida armazenado no espaço k, que não é mais do que uma matriz formada por linhas e colunas, que é posteriormente reconstruído em imagem real após a aplicação da transformada de Fourier. (McRobbie et al. 2006) (McGowan 2008)

5 Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC é um método de aquisição de imagem não-invasivo cada vez mais usado para estudo da morfologia e fisiologia do sistema cardiovascular. Desde a aquisição das primeiras imagens cardíacas, em 1970, até à atualidade, a RMC tem sofrido evoluções significativas na sua técnica que permite o estudo cada vez mais pormenorizado de anormalidades globais ou regiões da parede cardíaca, espessura do ventrículo esquerdo, defeitos de perfusão, redução do fluxo nos vasos sanguíneos, entre outros. Em suma, a RMC assume-se com grande potencial no estudo da doença arterial coronária. Um dos grandes avanços na RMC é o estudo de pesquisa de isquemia cardíaca através da sequência de perfusão, nomeadamente na localização de segmentos viáveis e não viáveis e, inclusive, deteção de placas ateroscleróticas nas artérias epicárdicas. Permite, ainda, avaliar consequências fisiológicas decorrentes da isquemia através da avaliação de anormalidades na perfusão do miocárdio e de alterações sistólicas e diastólicas no metabolismo. A RMC é, assim, definida como uma modalidade de imagem primária no estudo da isquemia cardíaca. Contudo, a RMC não permite detetar alterações eletrocardiográficas em tempo real. (Doesch & Papavassiliu 2014) (McRobbie et al. 2006) (Reeder et al. 2001) (Kato et al. 2010) (Hundley et al. 2010) (Reiser et al. 2002) (Bettencourt & Nagel 2009) (Monmeneu Menadas et al. 2015)

Além da pesquisa de isquemia, a RMC permite uma avaliação das diferentes cardiomiopatias através de estudo morfológico, funcional e de viabilidade. No entanto, e sendo este o objetivo do estudo, o foco deste capítulo será direcionado para o estudo da isquemia por RMC.

5.1 Gating cardíaco

No momento em que o doente é posicionado para o exame de RMC, os elétrodos compatíveis com a RM são colocados e ligados ao dispositivo de leitura do ECG. O principal objetivo que lhes está confinado é reduzir artefactos e obter uma onda R que seja substancialmente maior que a onda T ou S (figura 16).

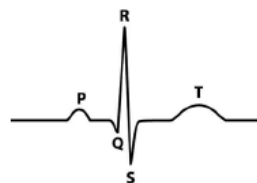


Figura 16: Obtenção da onda R. Na sístole há contração das aurículas (onda P) e a contração dos ventrículos é o complexo QRS. A onda T corresponde à diástole. (adap. (Sterkliniek 2018))

Este *gating* é fundamental para a realização do exame de RMC. A sincronização com o *gating*-ECG pode ser feita de duas formas:

- **Prospetivo:** o pulso de RF é iniciado num momento do ciclo cardíaco determinado pelo ECG;
- **Retrospectivo:** os pulsos de RF são aplicados continuamente, em simultâneo com o ECG.

As imagens adquiridas com *gating* prospectivo são, normalmente, obtidas em apenas uma fase do ciclo, que normalmente corresponde à fase em que o coração está em “repouso”, a diástole. Isto significa que são obtidos quando se deteta a primeira onda R e o estudo termina antes de ser detetada a próxima onda R. Este intervalo, conhecido por R-R, é medido em ms e é inversamente proporcional aos batimentos por minuto (bpm). Ao ser usado o *gating* prospectivo, o TR será determinado pelos bpm.

Durante o intervalo R-R existem três momentos relevantes (figura 17):

- ✓ **Trigger Delay:** tempo que decorre desde a deteção da onda R até ao início da aquisição da imagem;
- ✓ **Janela de aquisição:** tempo para a aquisição dos dados;
- ✓ **Trigger window:** tempo entre o término da aquisição de imagens e a ocorrência da próxima onda R. Este corresponde a 10%-15% do intervalo R-R. Este período de tempo é útil pois caso a onda R ocorra mais cedo ou mais tarde que o esperado, ela poderá ser detetada. As ondas R que ocorram fora do *trigger window* são excluídas.

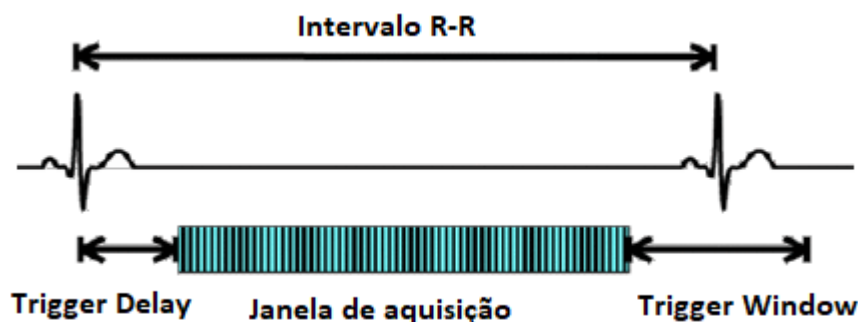


Figura 17: Intervalo R-R (adap. (Elster 2018))

Nas imagens adquiridas com *gating* retrospectivo, os dados são adquiridos durante o intervalo R-R. Como não existe *trigger window*, todo o ciclo cardíaco é captado, embora seja mais propenso a irregularidades do ciclo cardíaco. A conjugação dos dados do ECG com os tempos de aquisição nas diferentes fases permite construir um filme (sequências CINE). O tempo total de aquisição será, portanto, o tempo necessário para preencher o espaço K. (Elster 2018)

No estudo de pesquisa de isquemia, o *gating* usado é o prospectivo. São adquiridas três imagens por ciclo R-R, sendo o espaço K preenchido na sua totalidade em cada ciclo, o que nos permite três imagens estáticas mas dinâmicas no tempo.

Alguns inconvenientes estão associados ao uso do *gating*-ECG, nomeadamente:

- ✓ Os movimentos respiratórios podem alterar a posição dos elétrodos;
- ✓ Se os elétrodos não aderirem corretamente à pele, rever a colocação dos mesmos e garantir que a pele não está transpirada e está devidamente depilada;
- ✓ Em caso de obtenção de ondas R baixas, experimentar o uso de *gating* periférico.

5.2 Estudo de perfusão por RMC

Perfusão é o termo que corresponde ao aporte sanguíneo constante para os tecidos através dos capilares. No que respeita às unidades de medida, normalmente é expressa em mL/100g de tecido/min. Assim sendo, uma baixa perfusão corresponde a isquemia celular, enquanto elevados valores de perfusão estão associados a lesões hipervasculares, como é o caso da maioria dos tumores. (Jahng et al. 2014)

A Perfusão é uma avaliação hemodinâmica, que pode ser realizada através de técnicas ultra-rápidas com o objetivo de fornecer uma medida relativa ou absoluta da passagem de sangue arterial para órgãos ou tecidos. A sua aplicabilidade tem aumentado e é de grande importância no diagnóstico e conduta de certas situações clínicas. (McRobbie et al. 2006) (Jahng et al. 2014)

O estudo de perfusão por RMC surge no mercado da imagem médica no ano de 1990 e rapidamente grandes avanços na técnica de aquisição foram alcançados, tornando-a um método de eleição face aos métodos já existentes, pela elevada resolução espacial e ausência de exposição a radiação ionizante. (Reiser et al. 2002)

Uma meta-análise realizada para avaliar a performance do uso de RMC por perfusão no estudo da doença arterial coronária concluiu que este método apresenta uma elevada especificidade (80%) e sensibilidade (89%), e o uso do agente vasodilatador adenosina é mais sensível e específico do que o uso dipiramidol. (Hamon et al. 2010)

O maior desafio a superar na obtenção das imagens cardíacas é o artefacto derivado do movimento do coração, da respiração e do fluxo sanguíneo. Estes artefactos causam alterações na intensidade de sinal ao longo do tempo e um dos artefactos mais conhecidos derivado desta situação é o chamado *Ghosting*. O inconveniente do movimento cardíaco pode ser melhorado pela sincronização da imagem com o ECG do paciente (cada etapa de codificação de fase é realizada na mesma fase do ciclo cardíaco), ou pelo uso de um sensor periférico num dos dedos da mão ou do pé, denominado *gating* periférico. A sincronização com o ECG produz imagens de melhor qualidade, mas quando não é possível essa sincronização, o uso de *gating* periférico torna-se uma solução viável. (McRobbie et al. 2006)

As zonas onde a isquemia esteja presente apresentar-se-ão com um atraso na chegada de produto de contraste quando comparadas com zonas sem isquemia, indicativo de má perfusão nessa região. (McRobbie et al. 2006)

A passagem de produto de contraste pelo miocárdio é extremamente rápida, na ordem dos 10s ou menos. (McRobbie et al. 2006)

Na sequência de perfusão são obtidas cerca de 250 imagens. (Xue et al. 2009)

5.2.1 Sequência TrueFISP

A sequência usada na obtenção das imagens de perfusão na RMC é denominada TrueFISP, pelo elevado contraste entre o sangue e o miocárdio que produz. Esta faz parte da família gradiente eco (GE) e o seu nome genérico é Fully rewound GE. Descrita por Oppelt et al. em 1986, esta sequência apresenta denominações diferentes de acordo o fabricante. (McRobbie et al. 2006) (Fuchs et al. 2003) (Oppelt et al. 1986)

A sequência de pulsos GE pode ser classificada em GE coerente e GE incoerente. A diferença entre elas reside na restituição à fase da magnetização transversa. A sequência TrueFISP enquadra-se no grupo GE coerente e que será de seguida explicado.

A sequência TrueFISP é uma Steady-State ponderada em T1. Esta ponderação é conseguida com um pré-pulso de 90° que destrói a magnetização longitudinal do miocárdio, de modo a realçar a chegada do produto de contraste com a aplicação de um TI do miocárdio.

Na sequência de pulsos GE coerente é aplicado um pulso de RF. A restituição à fase ocorre pelo uso de um gradiente, ao invés da spin eco (SE) em que é usado um pulso de 180° para o mesmo efeito. Ao serem utilizados gradientes para a refazagem de spins, é possível utilizar tempos TR e TE curtos, o que torna esta técnica ultra-rápida e útil nos estudos cardíacos que requerem apneia respiratória. No processo de uma GE, há uma componente de magnetização transversal que permanece entre pulsos. Para eliminar esta magnetização residual, um rebobinador é aplicado após a leitura cuja função é reverter a inclinação do gradiente, favorecendo, assim, a restituição à fase da magnetização transversal. Na aplicação do pulso seguinte, a magnetização transversal já se encontrará novamente em fase. De salientar que esta magnetização transversal que permanece entre pulsos é fulcral para a produção de um forte sinal em tecidos com T2 longo, útil para diferenciar o sangue do miocárdio. (Reeder et al. 2001)

Na TrueFISP, os gradientes transversal e longitudinal são equilibrados e simétricos nos três eixos (X,Y e Z) ao longo de um TR e as variações de fase induzidas por fluxo rápidos e permanentes são eliminadas (figura 18). Isto garante um aumento da relação sinal-ruído (RSR). (McRobbie et al. 2006) (Reeder et al. 2001)

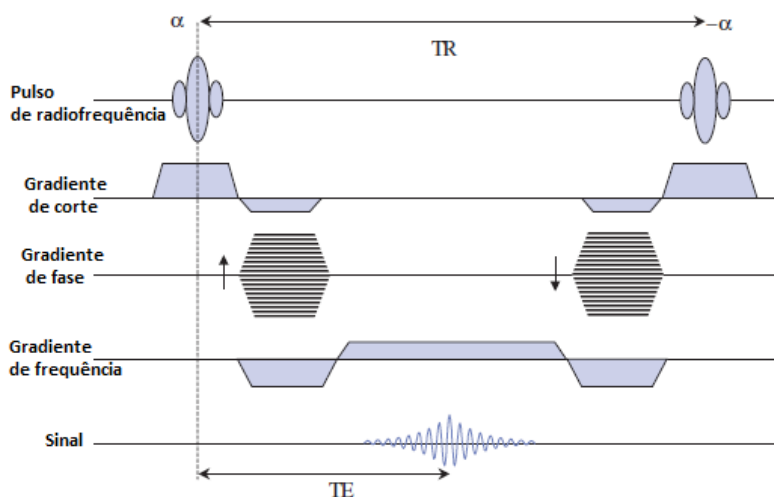


Figura 18: Distribuição dos gradientes ao longo de um TR na sequência TrueFISP (adap. (McRobbie et al. 2006))

Como a RSR é elevada nesta sequência, é possível aumentar a largura de banda, o que diminui o tempo de aquisição e, consequentemente, o TR. Como os movimentos moleculares do sangue não criam artefacto de fluxo pela arquitetura dos gradientes presente na TrueFISP, esta é uma das grandes vantagens desta sequência, além de que o contraste depende das propriedades T1 e T2 dos tecidos e não do fenómeno de entrada de fluxo de entrada no corte. Este facto garante uma boa qualidade de imagem mesmo em pacientes com débito cardíaco reduzido. Um pré-pulso pode ser usado para determinar qual o tempo T1 necessário para os gradientes transversal e longitudinal equilibrarem. (Reeder et al. 2001)

5.3 Estudo de perfusão em *stress* e em repouso

O estudo de perfusão em RMC é usado para avaliação de isquemia. Este é realizado sob efeito de *stress* farmacológico através de um agente vasodilatador que permite diferenciar áreas de hipoperfusão, indicativas de isquemia. Esta avaliação só é possível através de imagens adquiridas em ponderação T1 e com a administração de produto de contraste, de modo a avaliar a sua primeira passagem. No estudo da perfusão em *stress*, tem de ser administrado ao doente um agente farmacológico vasodilatador. Este permitirá o diagnóstico e prognóstico da isquemia. (Bettencourt & Nagel 2009) (Monmeneu Menadas et al. 2015)

Os agentes de *stress* mais usados são a adenosina (usado nos pacientes incluídos neste estudo) e o dipiridamole. Estes fármacos são considerados seguros e com baixa incidência de reações adversas. (Bettencourt & Nagel 2009) (ACC 2017)

A elaboração desta dissertação tem em conta o estudo da isquemia. Esta está presente quando ocorre a obstrução de uma artéria ou quando há enfarte. Há, por isso, falta de sangue oxigenado numa região específica. Tal implica que nos primeiros minutos após injeção de produto de contraste a região da isquemia esteja com falta de irrigação, mas mais tarde o sangue chegará por artérias acessórias (circulação colateral) (figura 19). (Shetty 2018)

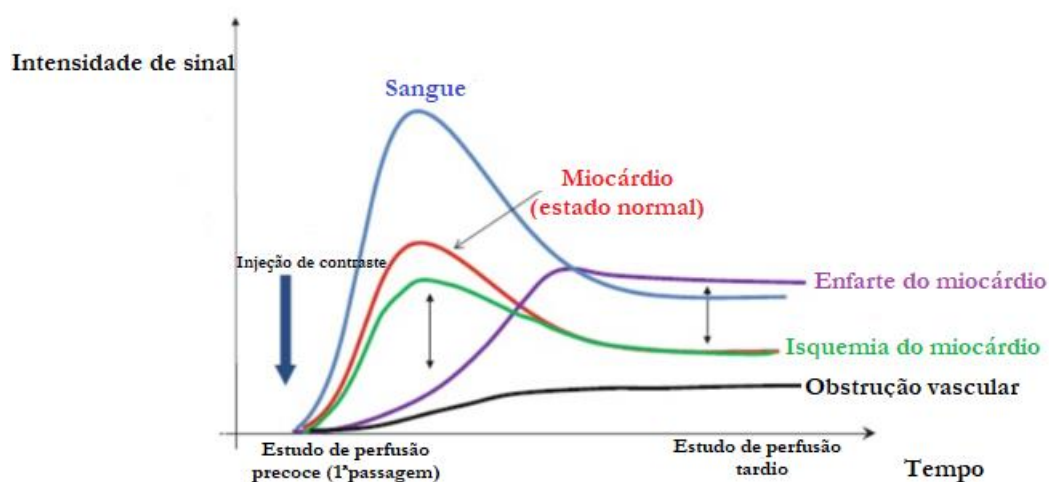


Figura 19: Variação da intensidade de sinal ao longo do tempo em isquemia e enfarte do miocárdio (adap. (Shetty 2018))

O estudo da perfusão em repouso é realizado de igual forma ao estudo de perfusão em *stress*, com a mesma sequência e administração de produto de contraste para avaliar a passagem do mesmo, contudo não é usado o fármaco vasodilatador. O estudo em repouso é realizado cerca de 3min após o estudo em *stress* devido ao tempo necessário para ocorrer o *washout* do contraste. (Ballanger et al. 2005)

5.3 Planeamento das imagens de RMC

A marcação de planos na RMC é realizada de acordo com a orientação do VE e, portanto, varia de paciente para paciente. A nomenclatura usada para a definição dos planos cardíacos é eixo longo horizontal (imagem de 4 câmaras), eixo longo vertical (imagem de 2 câmaras) e eixo curto (figura 20). (Lee 2006) (Hazirolan et al. 2007)

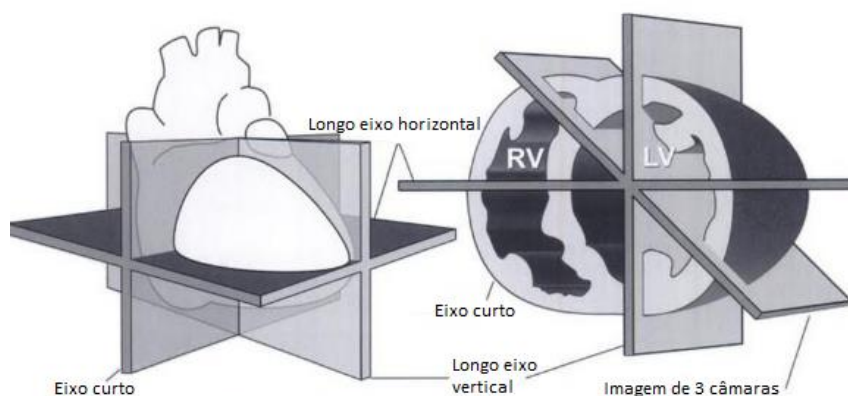


Figura 20: Representação da marcação dos planos em RM cardíaca e visualização das câmaras cardíacas. (adap. (Lee 2006))

Assumindo a existência de dois eixos longos (vertical e horizontal) e um eixo curto, é essencial entender a marcação desses planos no momento da realização da RMC para obtenção dessas imagens, tendo em conta diferentes regiões anatómicas:

- **Eixo longo:** linha que passa no centro da válvula mitral e o ápex do VE;
- **Eixo curto:** linha perpendicular ao maior eixo do VE. (Lee 2006)

Estes planos gerados pela marcação do eixo longo e eixo curto são obtidos, geralmente, por uma orientação oblíqua face aos convencionais planos axial, coronal e sagital.

Apesar das vantagens inerentes à ecocardiografia, algumas limitações como o fato de ser dependente do operador e ter uma janela acústica limitada em certos pacientes, alguns segmentos infero-basais são difíceis de estudar por este método imagiológico. Nos pacientes que tenham sido submetidos a intervenção cirúrgica a nível ventricular, a ecocardiografia não é tão precisa quanto a RMC. Além disso, na RMC é possível avaliar sempre o eixo curto independentemente da geometria cardíaca e todo o funcionamento do miocárdio pode ser estudado. (Hazirolan et al. 2007) (Edalat 2012)

Para a obtenção das imagens do estudo de perfusão é necessário obter imagens de dois eixos longos (imagem de 2 câmaras e imagem de 4 câmaras) para o planeamento dos três cortes em eixo-curto.

➤ Eixo curto

A obtenção de imagens de RM no eixo curto é particularmente importante na elaboração do presente estudo, uma vez que serão nestas realizadas as medições de intensidade de sinal. É possível planejar a marcação de mais de três cortes, mas no estudo em causa apenas foram obtidas três imagens do eixo curto: basal, média e apical. A imagem basal inclui as câmaras cardíacas e está próxima de grandes vasos sanguíneos enquanto a imagem apical, por norma, apenas inclui ventrículo esquerdo. (Williamson, Eric E., McGee 2008)

A marcação dos planos de corte é feita nas imagens do eixo longo de duas e quatro câmaras previamente obtidas. As imagens dos dois eixos longos são colocadas em sístole. O planeamento inclui 5 cortes, onde o mais basal fica no limite do VE e o mais apical no ápex do VE (figura 21). Posteriormente, elimina-se os cortes das extremidades permanecendo os 3 cortes centrais que englobam a localização basal, média e apical (figura 22).

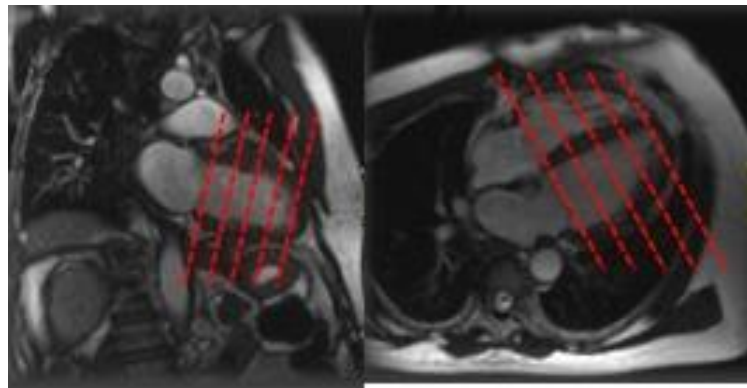


Figura 21: Planeamento de 5 cortes no eixo longo

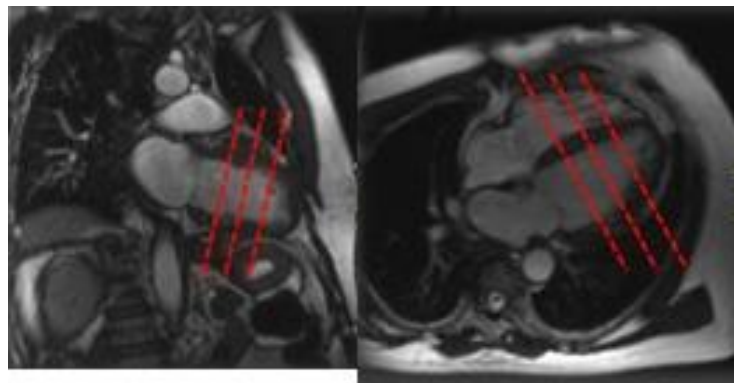


Figura 22: Planeamento de 3 cortes no eixo longo

5.4 Modelo de 17 segmentos para estudo das artérias coronárias na RMC

Para definição dos territórios das artérias coronárias que apresentam isquemia nesta dissertação será tido em conta o modelo de 17 segmentos estipulado pela *American Heart Association* (AHA) para avaliação do miocárdio e do VE.

As *guidelines* publicadas pela AHA referem que qualquer modalidade imagiológica cardíaca deve definir, orientar e mostrar a imagem do coração de acordo com o longo eixo do VE e planos orientados a 90° em relação a este, uma vez que o uso exclusivo do longo eixo não permite transpor as aurículas, ventrículos e territórios do miocárdio irrigados pelas principais artérias coronárias e, com recurso a planos a 90° a este, é possível visualizar as cavidades cardíacas e o fluxo sanguíneo para o miocárdio pelos respetivos vasos sanguíneos (figura 23). (Cerqueira et al. 2002)

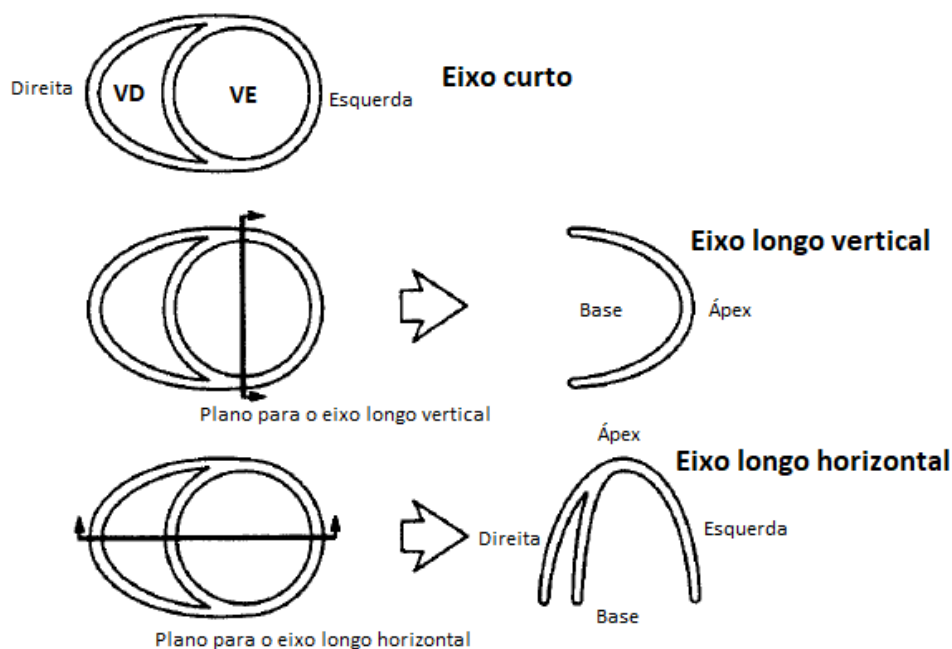


Figura 23: Orientação dos planos cardíacos para imagens por SPECT, PET, TC e RM cardíacas (adap. (Cerqueira et al. 2002))

O número de segmentos para efetuar a divisão das regiões arteriais coronárias nem sempre foi homogêneo, uma vez que para tomografia computadorizada (TC) e RMC houve propostas de segmentação entre 48 até 144 segmentos, o que na prática clínica não é viável. (Cerqueira et al. 2002)

No ano de 2002, a AHA publica o seu modelo de segmentação do VE com nomenclatura universal que permite o seu uso em várias modalidades imagiológicas, permitindo correlacionar umas com as outras e mais facilmente localizar e comparar regiões anatómicas. É o modelo de segmentação mais usado pelos investigadores. Os termos basal, médio e apical definem a localização ao longo do longo eixo do ventrículo, desde a base até ao ápex. (Williamson, Eric E., McGee 2008) (Peng et al. 2016)

Esta divisão foi estabelecida após um estudo que envolveu 102 pacientes adultos sem doença cardíaca que foram sujeitos a autópsia com o objetivo de se avaliar de forma mais precisa a massa e o tamanho do miocárdio. O coração foi dividido em terços basais, médios e apicais de forma perpendicular ao eixo longo do VE. Os resultados obtidos estabeleceram que 42% da massa total estava confinada ao segmento basal, 36% para o segmento médio e 21% para o segmento apical. (Cerqueira et al. 2002)

O modelo de 17 segmentos da AHA segue a lógica do estudo supra-descrito com valores de massa próximos dos apresentados, estabelecendo valores de massa de 35% tanto para o

segmento basal como para o segmento médio e de 30% para o segmento apical. (Cerqueira et al. 2002) (Williamson, Eric E., McGee 2008)

Este modelo divide o coração em segmentos de acordo com o eixo longo do ventrículo e uma circunferência de 360° (figura 24). A designação atribuída aos segmentos no longo do eixo longo do ventrículo desde a base até ao ápex é de basal, médio e apical. A nível circunferencial, os cortes na localização basal e média são divididos em seis segmentos, cada um de 60°, tendo como designação (dependendo da localização) anterior, anterior-septal, inferior, infero-septal, infero-laterais e antero-laterais. (Cerqueira et al. 2002) (Peng et al. 2016)

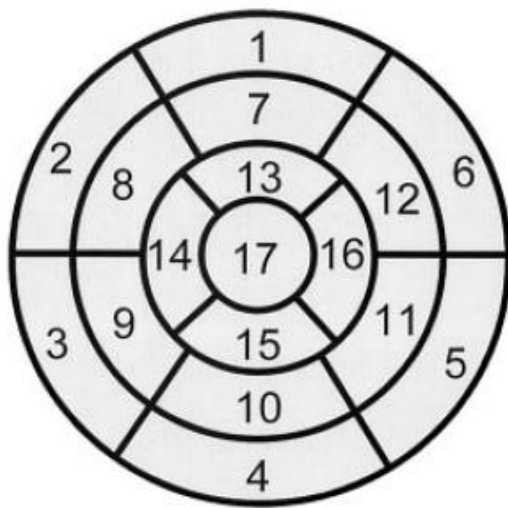


Figura 24: Modelo de 17 segmentos da AHA (adapt. (Cerqueira et al. 2002))

- 1- Segmento basal anterior
- 2- Segmento antero-septal
- 3- Segmento infero-septal
- 4- Segmento basal inferior
- 5- Segmento basal infero-lateral
- 6- Segmento basal antero.lateral
- 7- Segmento médio anterior
- 8- Segmento médio antero-septal
- 9- Segmento médio infero-septal
- 10- Segmento médio inferior
- 11- Segmento médio infero-lateral
- 12- Segmento médio antero-lateral
- 13- Segmento apical anterior
- 14- Segmento apical septal
- 15- Segmento apical inferior
- 16- Segmento apical lateral
- 17- Ápex

Os segmentos 1 e 7 correspondem à localização da parede anterior cardíaca, tanto na base como na região média do coração, daí a sua designação de segmento basal anterior e segmento médio anterior, respetivamente. O septo interventricular divide o VD do VE e, nessa região, é atribuída a designação de segmento anterior e inferior (segmentos 2, 3, 8 e 9). A região basal engloba os segmentos de 1 a 6. A região média segue a mesma lógica da região basal, com numeração de 7 a 12. Da base até ao ápex, o coração é uma estrutura que afunila, diminuindo o diâmetro à medida que se aproxima do ápex e, portanto, a região apical apenas necessita da divisão em quatro segmentos (segmentos 13, 14, 15 e 16). Por último, o segmento 17 corresponde ao ápex do coração, representado pelo músculo miocárdio e livre de qualquer cavidade cardíaca. (Cerqueira et al. 2002) (Peng et al. 2016)

A identificação dos segmentos nas imagens por RMC é feita nos cortes ao longo do eixo curto. (Cerqueira et al. 2002)

Na aquisição de imagens de perfusão no estudo por RMC, o eixo longo do VE é dividido em três parcelas iguais e três imagens são obtidas: uma do segmento basal, outra do segmento médio e uma última do segmento apical. A espessura de corte para esse estudo deve ser selecionada de acordo com a resolução da modalidade imagiológica em causa, sendo que de acordo com *Society*

for *Cardiovascular Magnetic Resonance* esse valor é de 8mm. (Cerqueira et al. 2002) (Kramer et al. 2013) (Williamson, Eric E., McGee 2008)

Cada uma das três maiores artérias cardíacas é responsável por irrigar segmentos apresentados no modelo da AHA (figura 25). Esses vasos sanguíneos são a artéria DA (segmentos 1, 2, 7, 8, 13, 14 e 17), a artéria coronária direita (segmentos 3, 4, 9, 10 e 15) e a artéria circunflexa esquerda (segmentos 5, 6, 11, 12 e 16). A distribuição da irrigação sanguínea por cada um desses vasos sanguíneos pelos diferentes segmentos está representada nas figuras 25 e 26. Esta distribuição nem sempre é linear e o segmento 17 é o que apresentada maior variabilidade na artéria que o irriga, podendo ser qualquer uma das três referidas. (Cerqueira et al. 2002) (Peng et al. 2016)

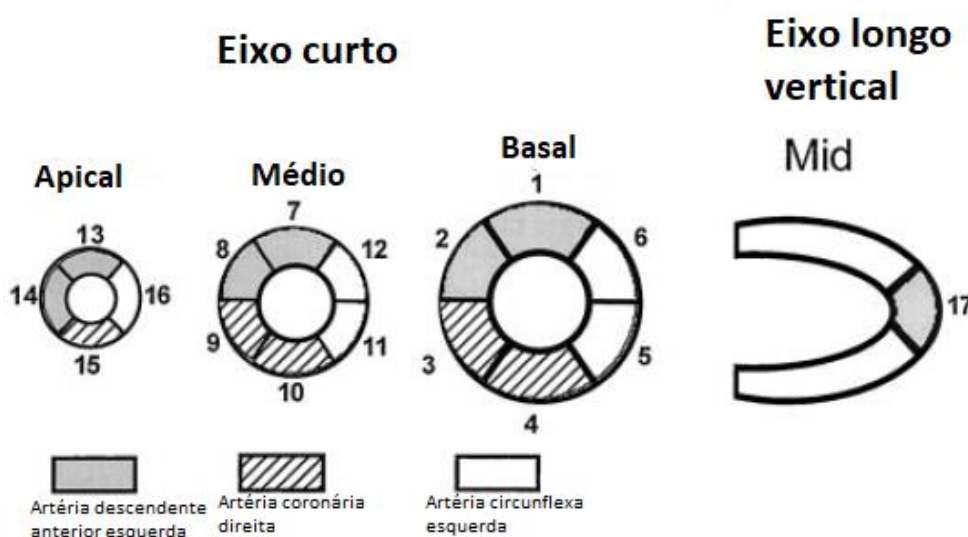


Figura 25: Territórios das artérias coronárias no modelo de 17 segmentos da AHA (adap. (Cerqueira et al. 2002)

O segmento 17 quase nunca é estudado em perfusão sob *stress* em campos de 1,5T, pois apenas são adquiridas três imagens em eixo curto no ciclo R-R. Em campos de 3T, e se a frequência cardíaca permitir, podem ser obtidas as três imagens em eixo curto e uma em eixo longo para visualização do segmento 17.

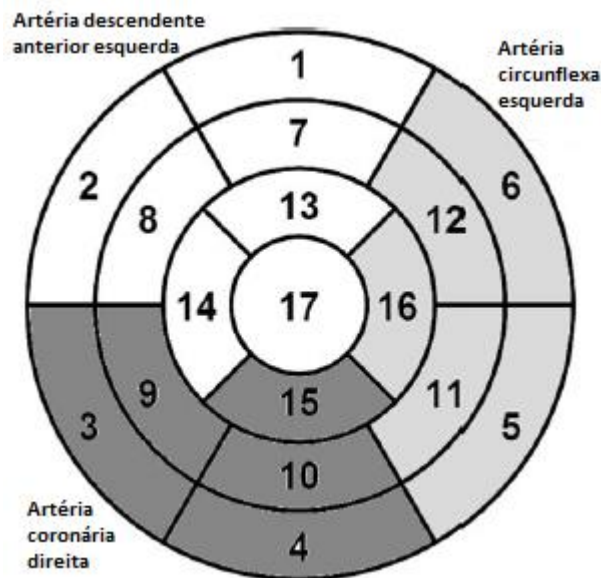


Figura 26: Território das artérias coronárias no modelo de 17 segmentos da AHA numa perspectiva circunferencial (adap. (Kaster et al. 2012))

5.5 Correção do movimento (*MoCo*)

Em física, ao movimento por definição corresponde a mudança de posição de um objeto ao longo do tempo. A mecânica clássica é o ramo da física que estuda o movimento. (Lopes 2006)

Em RM, o movimento é particularmente importante face a outras modalidades de aquisição de imagem principalmente devido ao tempo de exame associado, uma vez que este sendo na ordem de alguns minutos, é praticamente impossível o paciente não se movimentar nesse intervalo de tempo. Tal facto acarreta artefactos de movimento nas imagens de RM. (Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks 2015)

O movimento proveniente dos pacientes é maioritariamente de natureza fisiológica e, como tal, podemos distinguir entre:

- **Movimentos involuntários periódicos** (movimentos cardíaco, respiratório e peristáltico, fluxo sanguíneo e movimento do líquido cefalorraquidiano);
- **Movimentos involuntários súbitos** (espirrar, tossir, bocejar, deglutição, movimento dos olhos);
- **Movimentos involuntários** (desconforto no posicionamento, crianças cuja tendência ao movimento é maior...).(Godenschweiger et al. 2016) (Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks 2015)

A correção do movimento respiratório pode ser feita de forma prospetiva ou retrospectiva. As técnicas de correção prospetiva são executadas em tempo real (no momento da aquisição da imagem) onde o movimento é estimado antes do preenchimento do espaço K, ajustando-se parâmetros de aquisição. O espaço K é um conceito abstrato que não é mais do que uma matriz constituída pelos eixos de coordenadas X (eixo da fase) e Y (eixo da frequência), sendo que cada linha desta matriz é preenchida por um eco obtido numa sequência de pulsos durante o exame de RM. Cada ponto desta matriz corresponde a uma intensidade de sinal e a uma posição no tempo

(cada posição representa a amplitude do sinal recebido num dado instante.) Assim, o sistema de coordenadas é fixo durante a aquisição. Este tipo de correção tenta solucionar o problema desde o início do exame. Ao invés, a correção de movimento retrospectivo implica um conjunto de métodos para manipular o espaço K após a aquisição de imagens, ou seja, no pós-processamento. (Godenschweiger et al. 2016) (Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks 2015) (White et al. 2010) (Henningsson & Botnar 2013)

A empresa *Siemens*, em 2009, propôs um algoritmo não supervisionado com o intuito de solucionar a problemática do movimento cardíaco e respiratório nos exames de perfusão da RMC.

Embora não pormenorizada, procede-se, de seguida, à explicação dos princípios básicos do funcionamento do *software* de pós-processamento *MoCo*. A descrição do desenvolvimento do *software* foi publicada por Xue et al.. A validação dos dados foi efetuada com a realização de RM de perfusão em 2 equipamentos de 1,5T (*Siemens MAGNETOM Espree* e *Avanto*) numa amostra de 40 pacientes de 3 instituições distintas, perfazendo um total de 260 séries de perfusão das quais:

- 74 séries de perfusão com a sequência TurboFLASH
- 12 séries de perfusão com a sequência TrueFISP
- 174 séries de perfusão com a sequência GRE-EPI

Foram adquiridos no mínimo 3 cortes em cada segmento do miocárdio (basal, médio e apical) e inicialmente adquiridas duas imagens por densidade de prótons para permitir corrigir a falta de homogeneidade devido à bobine de superfície. Nas imagens de perfusão, a densidade de prótons é constante pela anatomia do miocárdio e caso haja mudança de sinal nas imagens por densidade de prótons pode estar associada à falta de homogeneidade referida. (Xue et al. 2009)

O algoritmo proposto é não-supervisionado e, por forma a maximizar o uso clínico do mesmo, este lida com as diferentes posições dos cortes basal, médio e apical e não com a anatomia do miocárdio. (Xue et al. 2009)

Há quatro etapas a destacar no processo de *MoCo*, ilustradas na figura 27.

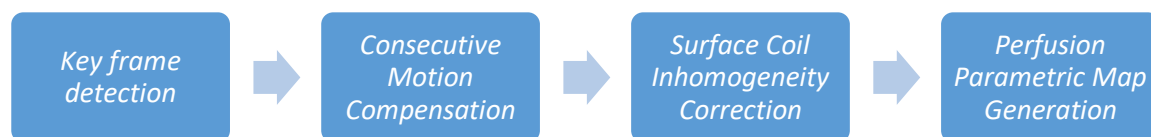


Figura 27: Etapas do processo *MoCo* da Siemens

➤ **Key-Frame Detection**

A escolha inicial é o *frame* que contém o pico máximo de contraste no miocárdio em relação aos tecidos adjacentes. Essa imagem, tendo em conta o movimento das que lhe são subjacentes, será corrigida. É selecionada outra imagem com nível de contraste semelhante à inicialmente escolhida e é efetuado o processo de correlação cruzada em que dois sinais são dados como *input* para produzir um terceiro sinal (*output*). Além de avaliar a similaridade entre sinais, a correlação cruzada é útil para calcular e representar graficamente as correlações entre duas séries temporais em diferentes períodos de tempo, como acontece na perfusão por RMC. A correlação cruzada aumenta com a passagem do *bólus* de contraste ao longo do tempo. (Xue et al. 2009)

➤ *Consecutive Motion Compensation*

A compensação do movimento inicia-se na imagem *key frame* previamente escolhida e prossegue para as imagens na vizinhança (cada imagem é alinhada pela imagem anterior previamente transformada). O processo repete-se com vários registos 2D-2D até toda a série de imagens de perfusão ser corrigida. Os autores consideram este processo como uma extensão do método clássico de fluxo ótico. (Xue et al. 2009)

➤ *Surface Coil Inhomogeneity Correction*

Para corrigir a intensidade das imagens registadas como *key frame*, o algoritmo proposto usa o algoritmo Expectation-Maximization (EM) e as curvas B-Spline Free Form Deformation (BFFD). (Xue et al. 2009)

O algoritmo EM pode ser dividido em duas etapas: etapa E e etapa M. Na etapa E, o algoritmo procura a máxima semelhança entre os dados, podendo ser usado um filtro Kalman ou outro para suavizar a imagem, e na etapa M é feito o *update* dos dados da etapa anterior. Apartir daí pode classificar o tecido em:

- *Background*
- Tecidos com elevada intensidade de sinal
- Tecidos com baixa intensidade de sinal

Esta classificação é útil porque o contraste das imagens de densidade de prótons não permitem distinguir os tecidos da forma que aqui foi efetuada. Com esta classificação, pode excluir-se todos os pixels em *background*, pois estes não precisam de ser incluídos nos cálculos computacionais que se seguem. (Xue et al. 2009)

O objetivo da Free Form Deformation (FFD) é modelar determinadas deformações arbitrárias que surgem, neste caso, na imagem. Objetos com deformação, como por exemplo uma imagem de ressonância com artefacto de movimento, podem ser computacionalmente manipulados. Para tal, seriam manipulados determinados pontos de controlo. No entanto, no caso do *MoCo* é usada a B-spline que resulta de uma função polinomial (neste caso é usada a de terceiro grau - cubic B-Spline) que usa coeficientes reais em vez de pontos de controlo. No entanto, os autores optaram por não usar o valor do ponto de controlo obtido na etapa M por considerarem levar à solução de um sistema linear para cada *pixel* na imagem. Assim sendo, é estimado um “bias-free” por uma fórmula matemática para estimar o sinal real em cada *pixel*. (Xue et al. 2009)

Pela análise da figura 28, constata-se uma variação significativa na intensidade de sinal ao longo do tempo: à esquerda, seleção de um ponto com défice de perfusão; à direita, gráfico da variação da intensidade de sinal a longo do tempo nesse *pixel*.

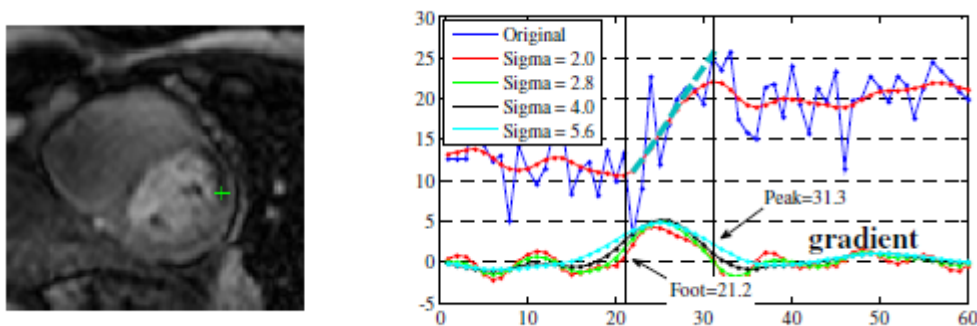


Figura 28: Estimativa de perfusão numa imagem obtida por RM cardíaca (adap. (Xue et al. 2009))

➤ *Perfusion Parametric Map Generation*

Numa etapa final, os autores desenvolveram um algoritmo para gerar mapas de perfusão (figura 30) para cada *pixel* na imagem. Tendo como referência a curva inicial de intensidade de sinal, são obtidas novas curvas de intensidade de sinal pelo processo de convolução com filtros gaussianos. Para cada caso clínico foram criados quatro mapas paramétricos, um para cada parâmetro analisado: *upslope* (SLOPE), *time-to-peak* (TTP), *peak time* (PT) e *area-under-curve* (AUC) (figura 29). A *area-under-curve* pode ser calculada entre o ponto no início do aumento da intensidade de sinal (t_i) até ao seu pico máximo (t_p). (Xue et al. 2009)

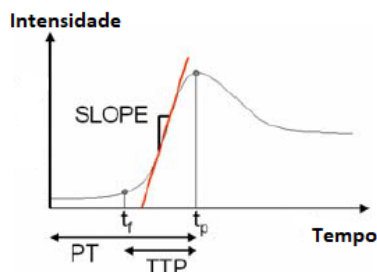


Figura 29: Curva de intensidade de sinal ao longo do tempo e parâmetros analisados (adap. (Xue et al. 2009))

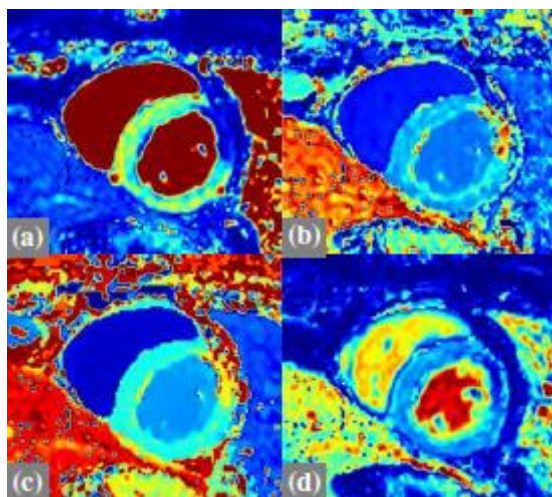


Figura 30: Exemplo de mapa de perfusão (adap. (Xue et al. 2009))

As séries de perfusão foram avaliadas e classificadas de acordo com o movimento que apresentavam, constatando-se que 35% não tinha movimento significativo, mas o mesmo não acontecia com os restantes 65%. (Xue et al. 2009)

Para avaliar quantitativamente a aplicação do *MoCo*, os autores selecionaram 30 séries das que classificaram como tendo movimento significativo e procederam à medição dos seguintes valores:

- Movimento relativo a partir do ponto central do VE na direção antero-inferior;
- Movimento relativo a partir do ponto central do VE na direção lateral-septal;
- A relação de sobreposição do miocárdio;

- Distância entre os contornos do miocárdio.

Estas medidas estão sumarizadas na figura 31. Pela observação dos valores constata-se significativa redução do movimento após aplicação da técnica *MoCo*. (Xue et al. 2009)

	T_{A-I} [mm]		T_{S-L} [mm]		<i>Dice ratio</i>		<i>MBE</i> [mm]	
	original	moco	original	moco	original	moco	original	moco
Média	3.97	1.39	6.68	1.12	0.56	0.87	3.84	1.29
Desvio padrão	3.26	1.03	4.69	0.83	0.20	0.04	3.19	1.24

moco: motion correction

Figura 31: Medidas estatísticas para avaliação quantitativa antes e após aplicação de *MoCo* (adap. (Xue et al. 2009))

Todo o processamento para um estudo de perfusão com três séries (segmento basal, médio e apical) aplicando o *MoCo* demora menos de um minuto. (Xue et al. 2009).

Em 2011, parte dos mesmos autores envolvidos no estudo inicial que conduziu ao lançamento no mercado da técnica *MoCo* fizeram uma nova publicação com o objetivo de avaliar a qualidade das imagens com *MoCo* e a *performance* no diagnóstico, concluindo que as imagens da série de perfusão após processamento com *MoCo* tinham qualidade classificada como de boa a excelente. (Shanbhag et al. 2011)

6 Avaliação qualitativa do *MoCo*

Para dar a conhecer o modo como o estudo será levado a cabo, é necessário definir as características metodológicas do estudo.

6.1 Materiais

Os casos clínicos foram recolhidos do sistema de arquivo de imagens médicas PACS (*Picture Archiving and Communication System*) do Hospital Privado de Alfena cujo pedido de autorização à comissão de ética, tendo em conta o Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de abril de 2016 relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE (Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados) se encontra no anexo A. Garantir-se-á a ocultação da identificação dos exames dos pacientes usados neste estudo.

Dos casos clínicos diagnosticados com isquemia na base de dados fornecida pelo Dr. Nuno Bettencourt, apenas foram incluídos no estudo aqueles efetuados a partir de 6 de outubro de 2016, data em que a ferramenta de pós-processamento de imagem *MoCo* foi instalada nesta unidade. Assim sendo, a lista inicial facultada continha 565 registos de exames de 3/05/2015 a 7/03/2018. Foram excluídos 180 casos por datarem anteriormente 6 de outubro de 2016 pela razão supracitada. Dos restantes 385 registos, foram incluídos 12 casos. Na tentativa de aumentar a amostra, uma segunda lista datada entre 8 de março de 2018 e 10 de maio de 2018 com 30 casos foi facultada, sendo incluídos mais 6 casos. Assim sendo, a amostra total recolhida foi de 18 casos. Na importação dos casos clínicos do sistema de arquivo para o sistema de armazenamento ocorreu um erro em 5 dos casos, ficando a amostra reduzida a 13 casos.

A análise estatística com os valores resultantes dessas medições foi realizada com recurso ao *software* de análise estatística *IBM SPSS Statistics 24*.

As medições de intensidade de sinal foram efetuadas no Hospital Privado de Alfena com o *software Syngo MR D14* da Siemens.

6.2 Métodos

Quanto à abordagem metodológica, o estudo que se apresenta é observacional e teve como unidade de análise indivíduos com isquemia positiva no território da artéria DA. A amostra é, assim, considerada não probabilística e por conveniência. Uma vez que foram feitas medições de

intensidade de sinal para se obter uma conclusão através desses valores, trata-se de um estudo retrospectivo. Quanto ao período de seguimento, este estudo é transversal.

O estudo iniciou-se com as medições em territórios com isquemia e no interior da câmara cardíaca em imagens pela marcação de ROI's após a aquisição pela técnica de perfusão durante uma RMC e na mesma imagem e no mesmo local mas após aplicação de pós-processamento com *MoCo*. Este pós-processamento é definido durante o planeamento da sequência TrueFISP. É neste momento que o Técnico de Radiologia define se quer usar *MoCo* ou não. A primeira medição foi sempre efetuada na sequência sem *MoCo*, sendo definidos dois ROI's: o primeiro na câmara cardíaca e o segundo na porção com isquemia. A avaliação qualitativa da porção com isquemia na sequência de perfusão foi efetuada pelo Dr. Nuno Bettencourt, clínico experiente na área da RMC. A imagem escolhida foi aquela na qual é maior o efeito de hipoperfusão na isquemia. Seleccionada essa imagem, marcou-se o ROI nos dois locais referidos. Todos os ROI's utilizados tinham uma área de $0,23 \text{ cm}^2$ (o que corresponde a 5 pixéis incluídos nessa área seleccionada). Procedeu-se à obtenção da *mean curve* em cada um dos casos para permitir observar e concluir sobre a variação da intensidade de sinal ao longo do tempo. Nesta análise temporal, seleccionou-se a imagem que tinha sido previamente definida como sendo aquela onde é maior o efeito de hipoperfusão. Nessa imagem foi possível quantificar a intensidade de sinal nos dois ROI's. O mesmo processo foi repetido para a sequência com *MoCo*, cuja medição foi efetuada na mesma imagem seleccionada na sequência sem *MoCo*.

Uma vez que estamos perante uma dimensão da amostra inferior a 30 casos clínicos, foi necessário averiguar se os dados seguem uma distribuição normal. Assim, procedeu-se à verificação da normalidade pelo teste não paramétrico *Shapiro-Wilk* e pela definição da hipótese nula (H_0) e da hipótese alternativa (H_1):

- ✓ **H_0 :** os dados seguem uma distribuição normal;
- ✓ **H_1 :** os dados não seguem uma distribuição normal.

Após a realização do teste da normalidade, iniciou-se o teste de hipóteses com o teste t para amostras emparelhadas com a definição da hipótese nula (H_0) e da hipótese alternativa (H_1):

- ✓ **H_0 :** não há diferenças significativas na quantificação da intensidade de sinal com e sem algoritmo de correção de movimento;
- ✓ **H_1 :** H_0 não é verdadeira.

O nível de significância (α) usado foi de 0,05. Com os resultados obtidos foi possível determinar o *p-value* e retirar conclusões.

6.3 Resultados

Para testar a normalidade dos dados em ambos os grupos definidos (sem *MoCo* e com *MoCo*) nos dois ROI's efetuados, foi realizado o teste não paramétrico *Shapiro-Wilk*. Para o caso do ROI na câmara cardíaca, os resultados se encontram na tabela 12.

Tabela 12: Teste de *Shapiro-Wilk* (*p-value*) para o ROI na câmara cardíaca

Grupo	Shapiro-Wilk (<i>p-value</i>)
Sem <i>MoCo</i>	0,613
Com <i>MoCo</i>	0,605

O histograma com análise da distribuição normal e o gráfico Q-Q dos grupos sem e com *MoCo* do ROI colocado na câmara cardíaca encontram-se representados nas figuras 32, 33, 34 e 35.

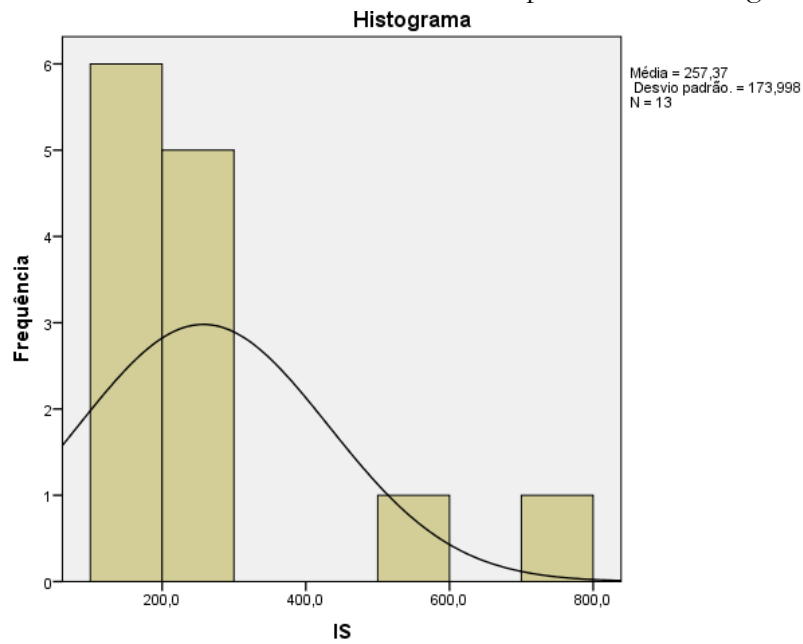


Figura 32: Histograma referente ao ROI na câmara cardíaca (sem *MoCo*)

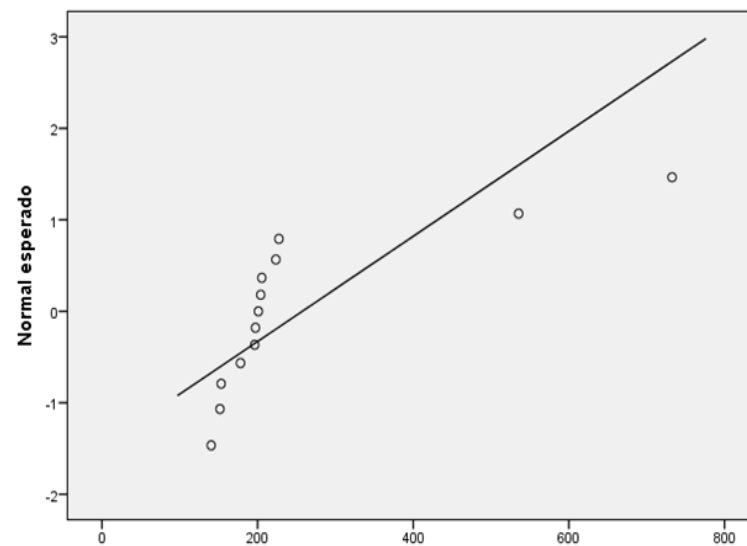


Figura 33: Gráfico Q-Q para o ROI na câmara cardíaca (sem *MoCo*)

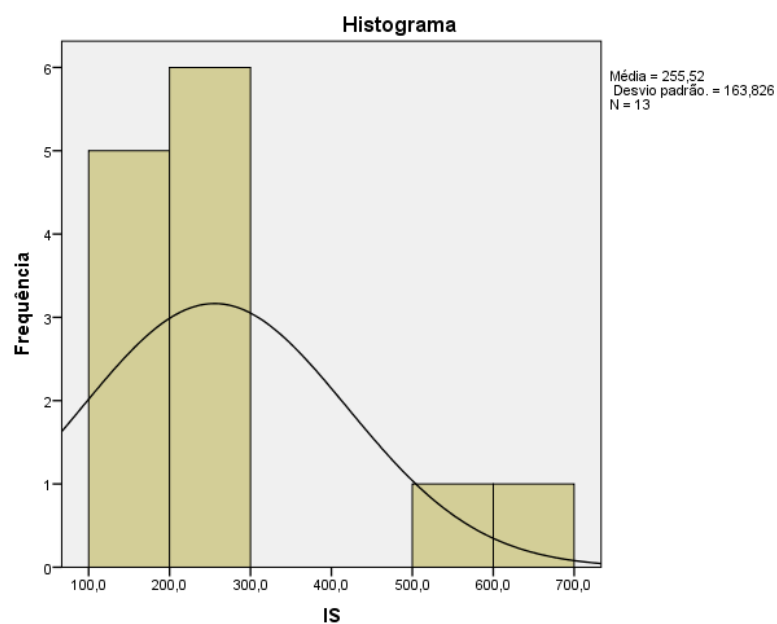


Figura 34: Histograma referente ao ROI na câmara cardíaca (com MoCo)

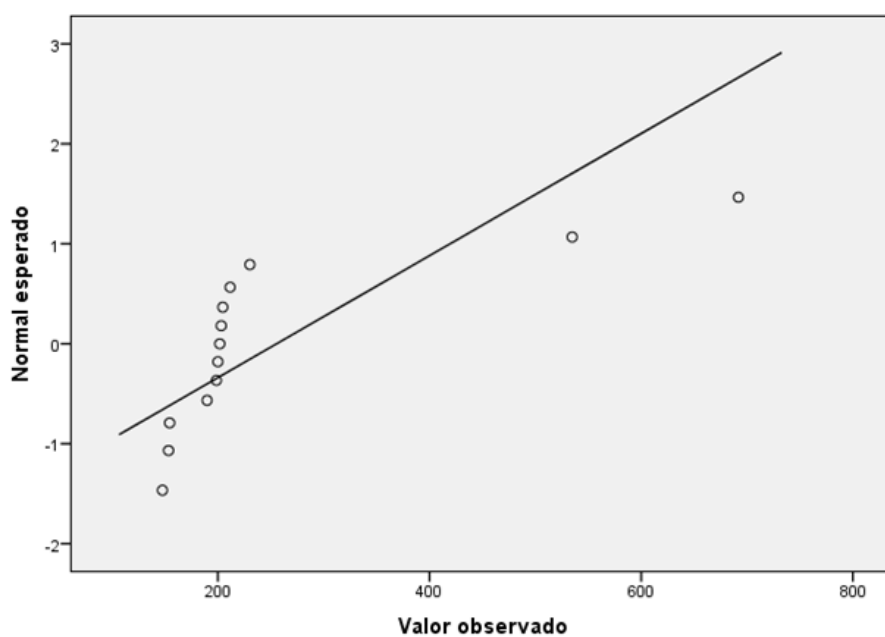


Figura 35: Gráfico Q-Q para o ROI na câmara cardíaca (com MoCo)

Para testar a normalidade dos dados em ambos os grupos definidos (sem *MoCo* e com *MoCo*) no ROI nos segmentos com isquemia foi, igualmente, realizado o teste não paramétrico *Shapiro-Wilk* cujos resultados se encontram na tabela 13.

Tabela 13: Teste de *Shapiro-Wilk* (*p-value*) para o ROI nos segmentos com isquemia

Grupo	Shapiro-Wilk (<i>p-value</i>)
Sem <i>MoCo</i>	0,821
Com <i>MoCo</i>	0,834

O histograma com análise da distribuição normal e o gráfico Q-Q dos grupos sem e com *MoCo* do ROI colocado nos segmentos com isquemia encontram-se representados nas figuras 36, 37, 38 e 39.

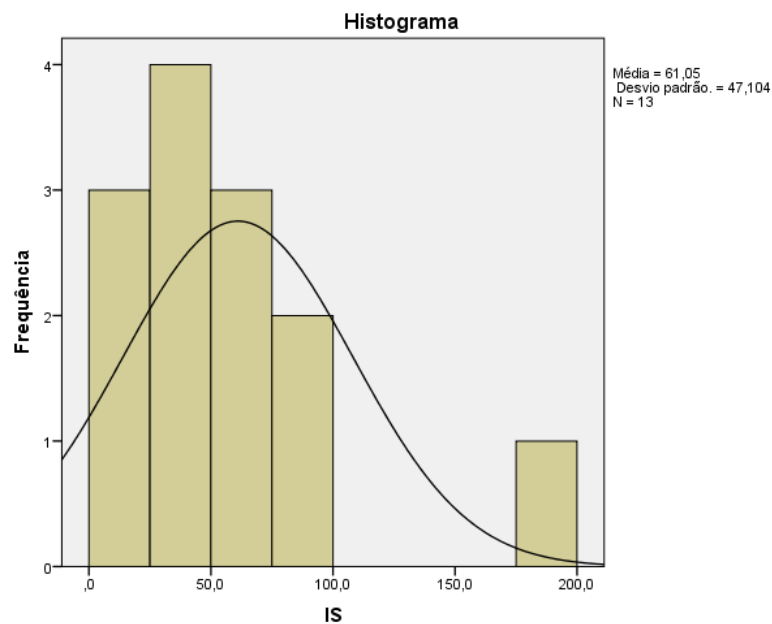


Figura 36: Histograma referente ao ROI nos segmentos com isquemia (sem *MoCo*)

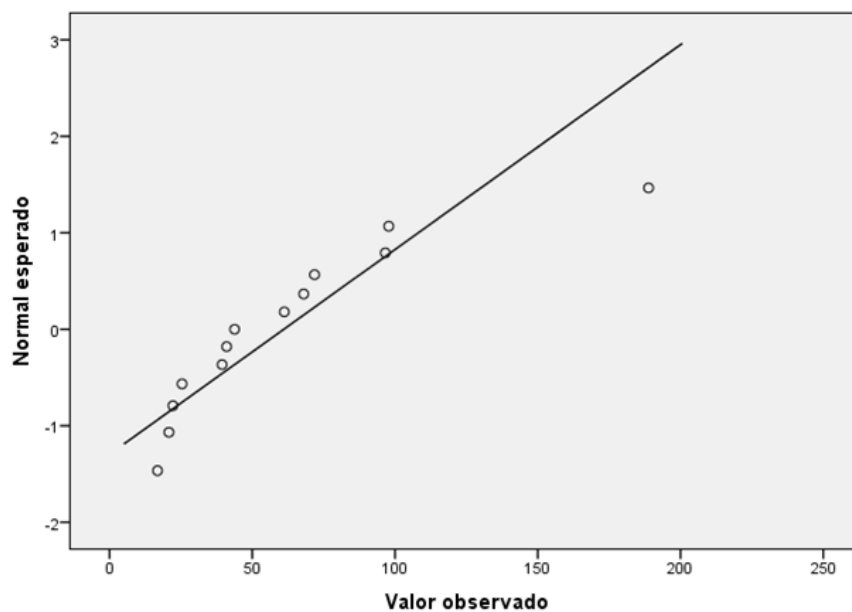


Figura 37: Gráfico Q-Q para o ROI nos segmentos com isquemia (sem MoCo)

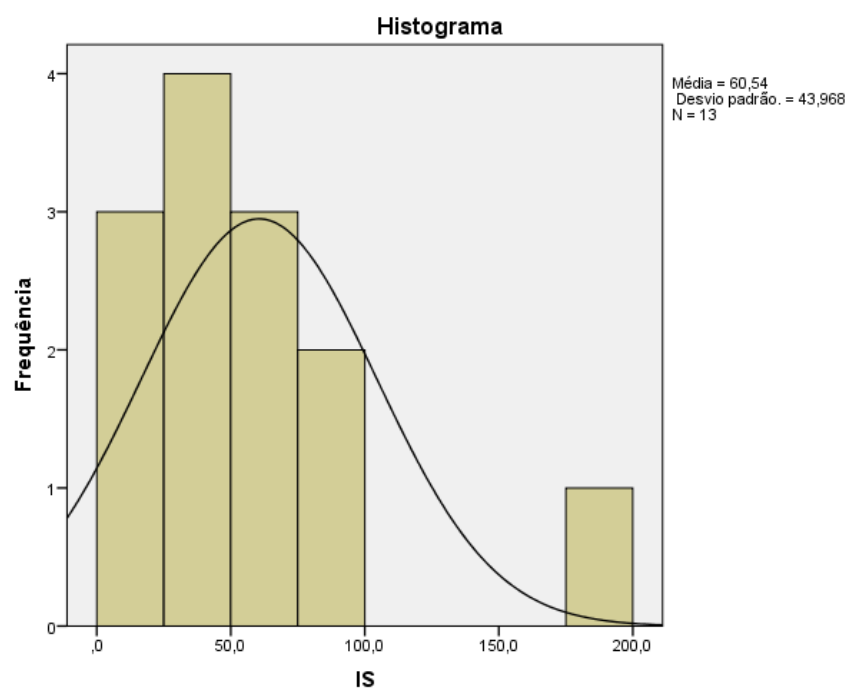


Figura 38: Histograma referente ao ROI nos segmentos com isquemia (com MoCo)

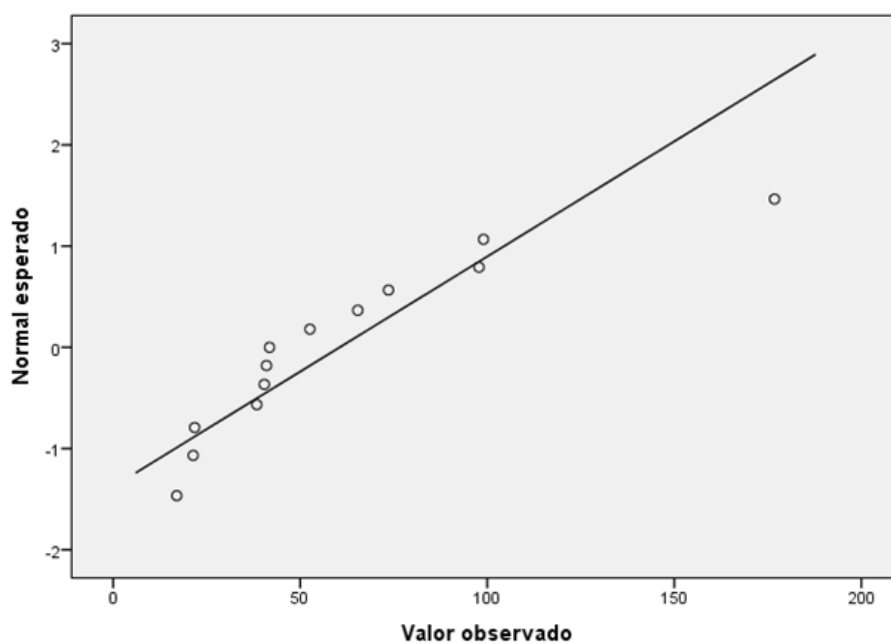


Figura 39: Gráfico $Q-Q$ para o ROI nos segmentos com isquemia (com MoCo)

Após ser efetuado o teste à normalidade, foi realizado o teste t para amostras emparelhadas, cujos resultados métricas descritivas obtidas encontram-se na tabela 14 para os dados do ROI na câmara cardíaca e na tabela 15 para os dados do ROI nos segmentos com isquemia.

Tabela 14: Estatística descritiva para o ROI na câmara cardíaca

-----		Sem MoCo	Com MoCo
<i>n</i>		13	13
<i>p-value</i>		0,649	
Média		257,3	255,5
Intervalo de confiança a 95%	Limite inferior	152,2	156,5
	Limite superior	362,5	354,5
Mediana		201	201,8
Desvio padrão		173,9	163,8
Valor mínimo		140,4	147,6
Valor máximo		732,6	691,8
Amplitude		592,2	544,2

Tabela 15: Estatística descritiva para o ROI nos segmentos com isquemia

-----		Sem MoCo	Com MoCo
<i>n</i>		13	13
<i>p-value</i>		0,777	
Média		61	60,5
Intervalo de confiança a 95%	Limite inferior	32,5	33,9
	Limite superior	89,5	87,1
Mediana		43,8	41,8
Desvio padrão		47,1	43,9
Valor mínimo		16,8	17,0
Valor máximo		188,8	176,8
Amplitude		172,0	159,8

Com o conhecimento do segmento onde era mais evidente o hipossinal induzido pela isquemia miocárdica e o número da imagem da sequência de perfusão onde foi efetuada a medição (tabela 16) obteve-se o histograma para se conhecer a frequência desses valores (figura 40) e calculou-se a percentagem relativa aos segmentos com isquemia (basal, médio e apical).

Tabela 16: Segmentos com isquemia no estudo e respetivo número da imagem alvo de medição de intensidade de sinal

Paciente	Segmento com isquemia	Número da imagem alvo de medição de intensidade de sinal
1	Médio	29
2	Apical	30
3	Apical e médio (medição no médio)	28
4	Basal	24
5	Médio	21
6	Basal	23
7	Basal e médio (medição no médio)	41
8	Basal	26
9	Médio	33
10	Apical	20
11	Médio	30
12	Basal	30
13	Basal	22

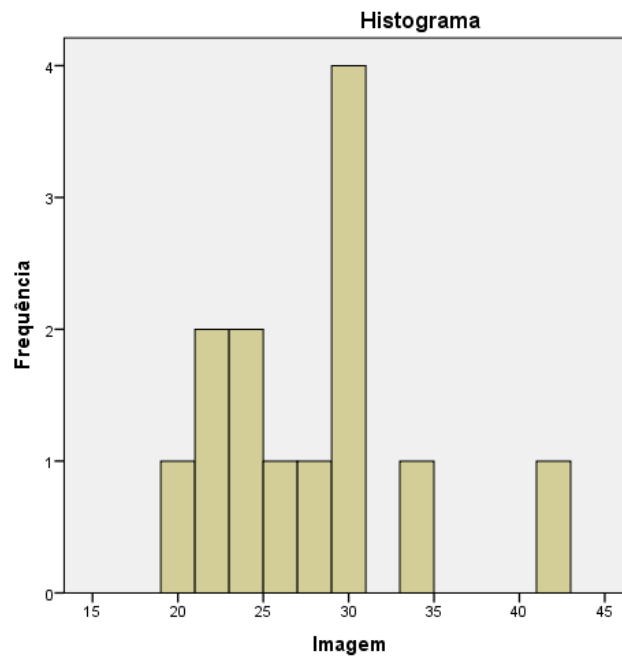


Figura 40: Histograma da distribuição do número da imagem alvo de medição da intensidade de sinal

A título exemplificativo, as figuras 41 e 42 ilustram a *mean curve* obtida sem *MoCo* e com *MoCo*, respectivamente. Estes gráficos permitem visualizar e quantificar a variação da intensidade de sinal nas diferentes imagens da sequência de perfusão ao longo do tempo. A linha vertical branca nos gráficos representa a imagem onde foi efetuada a medição. A linha vermelha corresponde ao ROI na cavidade do miocárdio enquanto a linha amarela corresponde ao ROI colocado no segmento com isquemia.

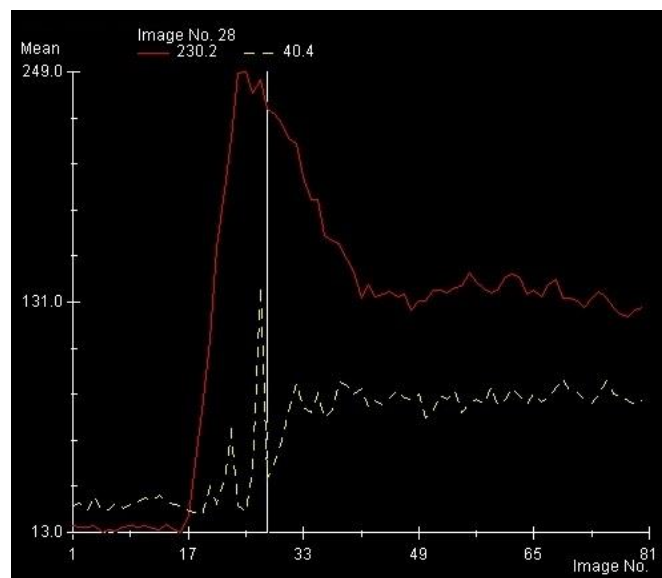


Figura 41: Exemplo de mean curve (sem MoCo)

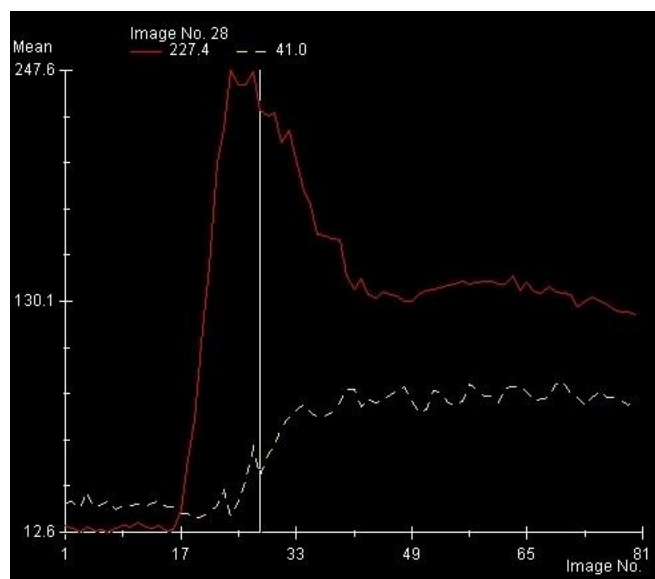


Figura 42: Exemplo de mean curve (com MoCo)

6.4 Discussão dos resultados

Os resultados obtidos permitiram retirar conclusões estatísticas sobre a avaliação qualitativa do uso da ferramenta *MoCo*.

Estabeleceu-se a comparação entre dois grupos, sem *MoCo* e com *MoCo*, tanto no segmento com isquemia como no interior da câmara cardíaca de modo a perceber se existem diferenças estatisticamente significativas. Para testar a normalidade dos dados realizou-se o teste de *Shapiro-Wilk* e deste concluiu-se que os dados seguem uma distribuição normal uma vez que quer para o grupo sem *MoCo* quer para o grupo com *MoCo* (p -value é superior a α como representado nas tabelas 12 e 13). Assim sendo, não há evidências estatísticas para rejeitar H_0 , logo pressupõe-se que os dados em ambos os grupos seguem uma distribuição normal. Desta forma, foi possível aplicar o teste t para amostras emparelhadas, cujos resultados estão nas tabelas 14 e 15. Como p -value é superior a α em ambos os grupos comparados, conclui-se que não existem diferenças estatisticamente significativas, logo não há evidências para rejeitar H_0 , embora isso não signifique que H_0 seja verdadeira. Em suma, não há diferenças significativas na quantificação da intensidade de sinal com e sem algoritmo de correção de movimento.

Pela análise dos parâmetros estatísticos verifica-se a proximidade dos valores da média em ambos os grupos analisados. Apesar desta semelhança de valores, uma vez que a média é afetada por valores extremos pode-se optar por analisar a mediana que não é afetada por esses valores. A mediana em ambos os grupos tem igualmente valores muito próximos, o que corrobora a conclusão tirada pelo teste estatístico supra-referido. Como a média é superior à mediana em todos os casos analisados, pode concluir-se que há alguma assimetria dos dados. Os valores do intervalo de confiança a 95% obtidos permitem concluir e verificar com 95% de certeza que o valor da média se encontra dentro dos limites superiores e inferiores presentes nas tabelas 14 e 15. O desvio padrão

é mais elevado no grupo do ROI na câmara cardíaca do que no grupo com o ROI no segmento com isquemia. Tal significa que no primeiro caso os dados estão mais dispersos da média enquanto no segundo caso os dados estão agrupados em torno da média. Daqui se conclui uma maior homogeneidade de valores de intensidade de sinal nas medições nos segmentos com isquemia. A amplitude entre o valor máximo e mínimo é elevada em ambos os grupos pela existência de *outliers*.

A representação gráfica pelo histograma e pelo gráfico Quantil-Quantil (Q-Q) permitiu aferir dados relevantes à análise estatística.

No grupo da marcação do ROI na câmara cardíaca, os histogramas quer no grupo sem *MoCo* como com *MoCo* apresentam uma distribuição assimétrica à direita. As concentrações dos valores em torno da média encontram-se nesse local. Em ambos os histogramas é perceptível a existência de dois *outliers*.

No grupo da marcação de ROI nos segmentos com isquemia verifica-se uma maior concentração de valores em torno da média quando comparada com o grupo anterior, o que vai de encontro a uma distribuição normal ou Gaussiana. Tanto no grupo sem *MoCo* como no grupo com *MoCo* se verifica a existência de um *outlier*.

Como o tamanho da amostra é pequeno ($n=13$), há barras ausentes no histograma que não surgem por não existirem pontos de dados associados ao valor dessa barra.

A análise com recurso a gráfico Q-Q foi efetuada para se entender a distribuição do conjunto de dados. Como o número da amostra é pequeno, os dados encontram-se mais dispersos da reta $y=x$, como é o caso do conjunto de dados da marcação de ROI nos segmentos com isquemia. Se a amostra aumentasse, os pontos estariam mais perto da bisetriz dos quadrantes ímpares.

No caso do conjunto de dados da marcação do ROI nos segmentos com isquemia, os gráficos Q-Q demonstram uma distribuição próxima da reta $y=x$, o que confere com o teste de normalidade efetuado. Verifica-se, em todos os gráficos analisados, a existência de *outliers*.

Na tabela 16 encontra-se registado o segmento com isquemia no qual foi colocado o ROI para medição de intensidade de sinal, por forma a perceber o segmento maioritariamente atingido com isquemia no conjunto de dados deste estudo. Quase todos os pacientes apresentavam isquemia detetável em apenas um dos cortes estudados. Contudo, em dois casos estava presente a referida patologia em dois cortes. Nestes dois casos, optou-se pela medição no corte médio por ser aqui o local com maior evidência de hipoperfusão. Em termos percentuais, foram registados 46,15% dos casos com isquemia na porção média, 38,46% com isquemia na porção basal e 15,38% com isquemia na porção apical. Esta preferência pelo corte médio-ventricular é justificada por ser o corte mais sistólico dos 3 planos de eixo curto adquiridos. A sequência de perfusão é programada de forma a otimizar a sensibilidade do corte médio-ventricular que, ao ser adquirido durante a sístole, apresenta uma maior espessura de miocárdio, otimizando a deteção de isquemia e do seu gradiente transmural. (Falk et al. 2009)

Anotou-se ainda o número da imagem na sequência de perfusão em vídeo na qual foi efetuada a marcação dos ROI's. Da análise da tabela de frequências obtidas com recurso ao referido *software* estatístico conclui-se que em média a medição foi efetuada na imagem 27, sendo o valor da mediana 28. A maior parte das medições foi efetuada na imagem 30, sendo esse o valor da moda. Pela análise do histograma da figura 40 verifica-se que numa das sequências de perfusão a medição foi realizada na imagem 41, valor mais disperso da média. Tal fenómeno pode ser explicado pela resposta hemodinâmica do paciente, demorando mais tempo até à imagem de maior evidência de hipoperfusão.

No anexo C encontram-se imagens ilustrativas da marcação dos dois ROI's mencionados na metodologia do estudo.

As imagens 41 e 42 representam, respetivamente, a *mean curve* obtida sem e com *MoCo*, sendo perceptível a menor flutuação no gráfico com *MoCo* quando comparado com a *mean curve* sem *MoCo* devido à correção do movimento efetuada pelo algoritmo de pós-processamento.

7 Conclusão

7.1 Discussão

O movimento normal do coração do ser humano provoca o movimento da parede lateral do ventrículo esquerdo, movimentando-se no plano da imagem. Se a isto se juntar o artefacto proveniente da não colaboração respiratória por parte dos pacientes, a imagem na sequência de perfusão sofre, inevitavelmente artefactos. (F. Khalifa., G. M. Beache., A. Firjani., K. C. Welch., G. Gimel'jarb. 2012)

O movimento durante a aquisição de dados na RM, que degrada a qualidade da imagem, continua a ser um dilema na área do diagnóstico. O *MoCo* da *Siemens* demonstrou ser uma ferramenta computacional útil ao serem obtidos resultados estatísticos que demonstram não haver diferenças significativas nas medições efetuadas antes e depois da aplicação do algoritmo de correção de movimento. O uso da ferramenta *MoCo* não acarreta tempo de exame. O reconstrutor de imagem *Imager* processa a série de perfusão durante uns segundos até surgir a sequência com *MoCo*. Como vantagens do uso do *MoCo*, após o estudo desta dissertação, destaca-se a possibilidade de adquirir dados continuamente e permitir a correção de movimentos fisiológicos complexos, como é o caso do movimento cardíaco, melhorando a qualidade de imagem em situações onde a presença de artefacto poderia ser a causa de perda de informação de diagnóstico. A existência de boas técnicas de *MoCo* podem, assim, auxiliar na execução de exames em pacientes que sofrem de ansiedade, com demência, claustrofobia e bebés, evitando o uso de sedação e anestésicos nos mesmos. O desafio da correção de movimento implica conhecer idealmente o movimento de cada *pixel* em cada ponto no tempo. Como tal é difícil de conseguir, as técnicas *MoCo* são uma alternativa disponível.

O protocolo utilizado nos pacientes foi igual em todos os pacientes, contudo existem alterações hemodinâmicas próprias do metabolismo de cada paciente. As alterações dos valores da intensidade de sinal são, por isso, devidas à resposta hemodinâmica do organismo do paciente ao fármaco vasodilatador. O território da artéria DA é um dos mais afetado pela isquemia, daí ser o usado no estudo em causa.

A vantagem de usar o ROI é estimar a intensidade de sinal numa determinada região, sem que a medição seja alterada por valores de regiões vizinhas. O ROI usado poderia ter maior área e incluía mais pixéis, contudo se assim fosse poderia ser incluído tecido saudável e com isquemia no mesmo ROI, o que alterava os valores da medição. (White et al. 2010)

A isquemia não é quantificável, contudo a hipertrofia do miocárdio e as aurículas já o são. Com o mapa dos segmentos da AHA é possível aferir qual dos segmentos está afetado. (Cerqueira et al. 2002)

A avaliação qualitativa por clínicos experientes para detetar qual a sequência sem e com *MoCo* não faz sentido nesta dissertação um vez que o exame é em vídeo e não haveria dúvida de qual seria a série sem e com *MoCo*.

Um artefacto de retro-reconstrução foi já detetado na sequência com *MoCo*, que surge como distorção da anatomia cardíaca. As imagens referentes ao artefacto encontram-se no anexo B.

A procura de uma tecnologia económica, segura e não invasiva poderá garantir que a RMC se torne um dos pilares da geração de imagens cardíacas. (Reiser et al. 2002)

7.2 Trabalho futuro

Novos estudos devem ser desenvolvidos para incluir não só uma amostra maior com pacientes colaborantes e não colaborantes como também para comparar técnicas específicas que estejam a ser implementadas no mercado da imagem médica cardíaca de modo a aferir a precisão e exatidão dos algoritmos na reconstrução da imagem.

Atualmente, a ferramenta de *MoCo* se não for selecionada no momento da aquisição, não poderá ser aplicada *à posteriori*. Assim sendo, no futuro o ideal seria o desenvolvimento de um aplicativo móvel (*app*) ou um *plug in* que permita a aplicação do algoritmo *MoCo* após a aquisição de imagem.

Referências

- ACC, 2017. American College of Cardiology. *Is Stress CMR Ready for Prime Time?* Available at: <https://www.acc.org/> [Accessed August 20, 2018].
- AHA, 2018. American Heart Association. *Silent Ischemia and Ischemic Heart Disease*. Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/TreatmentofaHeartAttack/Silent-Ischemia-and-Ischemic-Heart-Disease_UCM_434092_Article.jsp#.Wwa6pUgvzIW [Accessed May 31, 2018].
- Angelidis, G. et al., 2017. SPECT and PET in ischemic heart failure. *Heart Failure Reviews*, 22(2), pp.243–261.
- Ballanger, M. et al., 2005. *Advanced Magnetic Image in Resonance Processing Imaging*.
- Bettencourt, N. & Nagel, E., 2009. Diagnosing ischemia with vasodilatory stress cardiac magnetic resonance: the benefit of a comprehensive approach. *Revista Española de Cardiología*, 62(4), pp.350–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19401119>.
- BHF, 2018a. British Heart Foundation. Available at: <https://www.bhf.org.uk/heart-health/conditions/cardiovascular-disease> [Accessed April 27, 2018].
- BHF, 2018b. British Heart Foundation. *Coronary heart disease*. Available at: <https://www.bhf.org.uk/heart-health/conditions/coronary-heart-disease> [Accessed May 31, 2018].
- Carmona, F. et al., 2013a. Biomarkers of Cardiac Ischemia. In D. C. Gaze, ed. *Ischemic Heart Disease*. IntechOpen, pp. 1–23.
- Carmona, F. et al., 2013b. Introduction to Ischemic Heart Disease. In D. C. Gaze, ed. *Ischemic Heart Disease*. IntechOpen, pp. 1–12.
- Cerqueira, M.D. et al., 2002. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 15(5), pp.463–467. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089473170223206X>.
- Comte, A. et al., 2004. Realignment of myocardial first-pass MR perfusion images using an automatic detection of the heart-lung interface. *Magnetic Resonance Imaging*, 22(7), pp.1001–1009.
- Danad, I. et al., 2017. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiology*, 2(10), pp.1100–1107.
- Doesch, C. & Papavassiliu, T., 2014. Diagnosis and management of ischemic cardiomyopathy: Role of cardiovascular magnetic resonance imaging. *World journal of cardiology*, 6(11), pp.1166–74. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4244614&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25429329%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4244614>.
- Dweck, M.R. et al., 2016. Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance in Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(20), pp.2201–2216.
- Dwivedi, S. & Jhamb, R., 2010. Cutaneous markers of coronary artery disease. *World journal of cardiology*, 2(9), pp.262–9.
- Edalat, F., 2012. NIH Public Access. , 40(6), pp.1301–1315.
- Elosua, R. & Sayols-Baixeras, S., 2017. The Genetics of Ischemic Heart Disease: From Current Knowledge to Clinical Implications. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 70(9), pp.754–762. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S188558571730289X>.

- Elster, A., 2018. MRI Questions. *Questions and Answers in Magnetic Resonance Imaging*. Available at: Questions and Answers in Magnetic Resonance Imaging.
- ESC, 2017. European Society of Cardiology. *Male-pattern baldness and premature greying associated with risk of early heart disease*. Available at: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/male-pattern-baldness-and-premature-greying-associated-with-risk-of-early-heart-disease> [Accessed May 31, 2018].
- F. Khalifa., G. M. Beache., A. Firjani., K. C. Welch., G. Gimel'jarb., A.E.-B., 2012. A NEW NONRIGID REGISTRATION APPROACH FOR MOTION CORRECTION OF CARDIAC FIRST-PASS PERFUSION MRI. , (502), pp.1665–1668.
- Falk, E., Shah, P.K. & Feyter, P.J. de, 2009. *Ischemic Heart Disease*, MANSON Publishing.
- Fallis, A., 2013. *Merrill's Atlas of Radiographic Position*,
- Fihn, S.D. et al., 2014. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines, a. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(18), pp.1929–1949.
- De Filippo, M. & Capasso, R., 2016. Coronary computed tomography angiography (CCTA) and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in the assessment of patients presenting with chest pain suspected for acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*, 4(13), p.255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958724/?tool=pubmed%5Cnhttp://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.06.30>.
- Fuchs, F., Laub, G. & Othomo, K., 2003. TrueFISP - Technical considerations and cardiovascular applications. *European Journal of Radiology*, 46(1), pp.28–32.
- Galyean, J.R. 3rd, 1978. Risk factors for coronary heart disease. *Southern medical journal*, 71(6), pp.694–704.
- Godenschweger, F. et al., 2016. Motion correction in MRI of the brain. *Phys Med Biol*, 28(10), pp.1304–1314.
- Guaricci, A.I. et al., 2015. Diagnosis and prognosis of ischemic heart disease: the framework of cardiac magnetic resonance. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, 16(10), pp.653–62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798902>.
- Hamon, M. et al., 2010. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12, p.29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20482819>.
- Hanson, L.G., 2009. Introduction to Magnetic Resonance Imaging Techniques, Educational material. <Http://Www.Drcmr.Dk:8080/37>, pp.1–48.
- Hazirolan, T. et al., 2007. Comparison of short and long axis methods in cardiac MR imaging and echocardiography for left ventricular function. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 13(1), pp.33–38.
- Hedley, M., Yan, H. & Rosenfeld, D., 1991. Motion Artifact Correction in MRI Using Generalized Projections. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 10(1), pp.40–46.
- Henningsson, M. & Botnar, R.M., 2013. Advanced respiratory motion compensation for coronary MR angiography. *Sensors (Switzerland)*, 13(6), pp.6882–6899.
- Hundley, W.G. et al., 2010. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(23), pp.2614–2662.
- Iaizzo, P.A., 2005. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*, Humana Press Inc.
- INE, 2018. Instituto Nacional de Estatística; Statistics Portugal. Available at: <http://smi.ine.pt/Conceito/Detalhes/6215> [Accessed April 30, 2018].
- Infarmed, 2018. *Agentes de contraste que contêm gadolínio : restrição de utilização Avaliação das vacinas contra o papilomavírus humano : exemplo de intervenção do Provedor de Justiça Europeu*,

- Infarmed, 2017. *Restrição da utilização de agentes de contraste de estrutura linear que contêm gadolínio.pdf*,
 Jahng, G.H. et al., 2014. Perfusion magnetic resonance imaging: A comprehensive update on principles and techniques. *Korean Journal of Radiology*, 15(5), pp.554–577.
- Kasper, D. et al., 2015. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed., McGraw Hill Education.
- Kaster, T. et al., 2012. Accuracy of low-dose rubidium-82 myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease using 3D PET and normal database interpretation. *Journal of Nuclear Cardiology*, 19(6), pp.1135–1145.
- Kato, S. et al., 2010. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: A national multicenter trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(12), pp.983–991. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.071>.
- Kramer, C.M. et al., 2013. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15(1), pp.1–10.
- Lagrand, W.K. et al., 1999. Current Perspective. *Cardiovascular Research*, pp.96–102.
- Lee, V.S., 2006. *Cardiovascular MRI: Physical Principles to Practical Protocols*, Lippincott Williams&Wilkins.
- Lipton, M.J. et al., 2002. Imaging of ischemic heart disease. *European Radiology*, 12(5), pp.1061–1080.
- Lopes, A.O., 2006. *Introdução à Mecânica Clássica*, Edusp.
- Lopes, N. & Costa, T., 2018. Ampola digital. *Spin Eco*. Available at: <https://ampoladigital.wordpress.com/2017/01/23/spin-eco/> [Accessed September 1, 2018].
- Ma, Y. et al., 2016. Three-Dimensional Visualization of Myocardial Ischemia Based on the Standard Twelve-Lead Electrocardiogram. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2016.
- Marcus, G.M. et al., 2007. The Utility of Gestures in Patients with Chest Discomfort. *American Journal of Medicine*, 120(1), pp.83–89.
- Mazzola, A. a, 2009. Ressonância magnética : princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional Magnetic resonance : principles of image formation and applications in functional imaging. *Revista Brasileira de Física Médica*, 3(1), pp.117–129.
- McGowan, J.C., 2008. Basic Principles of Magnetic Resonance Imaging. *Neuroimaging Clinics of North America*, 18(4), pp.623–636. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2008.06.004>.
- McMahon, K.L., Cowin, G. & Galloway, G., 2011. Magnetic Resonance Imaging: The Underlying Principles. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 41(11), pp.806–819. Available at: <http://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2011.3576>.
- McRobbie, D.W. et al., 2006. *MRI from picture to proton*,
- Mehta, P.K., Wei, J. & Wenger, N.K., 2015. Ischemic heart disease in women: A focus on risk factors. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 25(2), pp.140–151.
- Mesquita, E.T., Souza Júnior, C.V. de & Ferreira, T.R., 2015. Andreas Vesalius 500 years - A Renaissance that revolutionized cardiovascular knowledge. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, pp.260–265. Available at: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1678-9741.20150024>.
- Milles, J. et al., 2008. Fully Automated Motion Correction in First-Pass Myocardial Perfusion MR Image Sequences. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 27(11), pp.1611–1621. Available at: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4580128/>.
- Mitchell, M.J. & King, M.R., 2007. NIH Public Access. , (1), pp.1–23.
- Moini, J., 2012. *Phlebotomy: Principles and Practice*, Jones & Bartlett Learning.
- Monmeneu Menadas, J. V et al., 2015. Pharmacological stress cardiovascular magnetic resonance: feasibility and safety in a large multicentre prospective registry. *European heart journal cardiovascular Imaging*, (August), p.jev153. Available at: <http://ehjcm.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/ehjci/jev153%5Cnpapers3://publication/doi/10.1093/ehjci/jev153>.
- Al Moudi, M., Sun, Z. & Lenzo, N., 2011. Diagnostic value of SPECT, PET and PET/CT in the

- diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, 7(2).
- Oppelt, A. et al., 1986. FISP — a new fast MRI sequence. *Electromedica*, 54, pp.15–18. Available at: http://mri-q.com/uploads/3/2/7/4/3274160/oppelt_fisp_1986.pdf.
- Pedersen, H. et al., 2010. A unifying model of perfusion and motion applied to reconstruction of sparsely sampled free-breathing myocardial perfusion MRI. *2010 7th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, ISBI 2010 - Proceedings*, pp.752–755.
- Peng, P. et al., 2016. A review of heart chamber segmentation for structural and functional analysis using cardiac magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 29(2), pp.155–195.
- Reeder, S.B. et al., 2001. Advanced cardiac MR imaging of ischemic heart disease. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 21(4), pp.1047–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11452080>.
- Reiser, M., Semmler, W. & Hricak, H., 2002. *Magnetic Resonance Tomography* 3rd ed., Springer.
- Salustri, A. et al., 2010. Prominent crista terminalis mimicking a right atrial mass: Case report. *Cardiovascular Ultrasound*, 8(1), p.47. Available at: <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/8/1/47>.
- SAÚDE, P., 2008. O Nosso Corpo Volume II – A pele. *Guia De O Portal Saúde*, II, pp.1–16.
- Schmidt, J.F.M. et al., 2014. Iterative k-t principal component analysis with nonrigid motion correction for dynamic three-dimensional cardiac perfusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 72(1), pp.68–79.
- Shah, S. et al., 2009. The heart: Anatomy, physiology and exercise physiology. *Integrating Cardiology for Nuclear Medicine Physicians: A Guide to Nuclear Medicine Physicians*, pp.3–22.
- Shanbhag, S.M. et al., 2011. Image quality and diagnostic accuracy of inline motion-corrected (moco) first-pass stress myocardial perfusion images. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 13(Suppl 1), p.O12. Available at: <http://jcmr-online.com/content/13/S1/O12>.
- Shetty, S., 2018. SlidePlayer. *Cardiac mri - Basic and role in coronary artery disease*. Available at: <https://slideplayer.com/slide/5797259/#> [Accessed September 8, 2018].
- Shortliffe, Edward H., Cimino, J.J., 2014. *Biomedical Informatics* 4th ed., Springer.
- Silva, P.M., 2017. Fundação Portuguesa de Cardiologia. *Aterosclerose*. Available at: <http://www.fpcardiologia.pt/aterosclerose/> [Accessed May 31, 2018].
- Smithuis, R. & Willems, T., 2008. Radiology Assistant. *Coronary anatomy and anomalies*. Available at: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p48275120e2ed5/coronary-anatomy-and-anomalies.html> [Accessed May 24, 2018].
- SPA, 2018. Sociedade Portuguesa de Aterosclerose. *Aterosclerose - O que é?* Available at: <http://www.spaterosclerose.org/aterosclerose-o-que-e.html> [Accessed May 31, 2018].
- Sterkliniek, 2018. DKNW. *ECG*. Available at: <https://dknw.nl/ecg/> [Accessed September 8, 2018].
- Su, H.R. et al., 2010. MRI motion artifact correction based on spectral extrapolation with generalized series. *Proceedings - International Conference on Image Processing, ICIP*, pp.1133–1136.
- Tate, S.S., 2001. *Anatomia e Fisiologia* 3ª., LUSODIDACTA.
- Tretbar, S.H. et al., 2013. MR-compatible ultrasound research platform for motion tracking to reduce motion induced artifacts in MR imaging. *IEEE International Ultrasonics Symposium, IUS*, (3), pp.553–556.
- United Nations DESA/Population Division, 2017. World Population Prospects. , I. Available at: <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2017-revision.html>.
- Vieira, J. et al., 2010. Manual Básico De Eletrocardiograma. , pp.1–68.
- Westbrook, C. & Kaut, C., 2000. *Ressonância Magnética Prática* Second., Guanabara Koogan.
- White, N. et al., 2010. PROMO: Real-time prospective motion correction in MRI using image-

- based tracking. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(1), pp.91–105.
- WHO, 2018a. World Health Organisation. *Cardiovascular Disease*. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ [Accessed April 27, 2018].
- WHO, 2018b. World Health Organisation. *Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY)*. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ [Accessed April 29, 2018].
- Wilkins, E. et al., 2017. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. *European Heart Network, Brussels*, p.192. Available at: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.
- Williamson, Eric E., McGee, K., 2008. *Mayo Clinic Guide to Cardiac Magnetic Resonance Imaging* Second., Mayo Foundation for Medical Education and Research.
- Wollny, G. et al., 2008. A new similarity measure for non-rigid breathing motion compensation of myocardial perfusion MRI. *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, (Mi)*, pp.3389–3392. Available at: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4649933/>.
- Wollny, G. et al., 2010. Exploiting quasiperiodicity in motion correction of free-breathing myocardial perfusion MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(8), pp.1516–1527.
- Wollny, G. et al., 2008. Non-rigid motion compensation in free-breathing myocardial perfusion magnetic resonance imaging. *2008 Computers in Cardiology*, pp.465–468. Available at: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=4749079>.
- Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks, and D.S.H., 2015. HHS Public Access. *Anal Chem.*, 25(4), pp.368–379.
- Xue, H. et al., 2009. Unsupervised inline analysis of cardiac perfusion MRI. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 5762 LNCS(PART 2), pp.741–749.

Anexos

Anexo A - Autorização da comissão de ética

Declaração

Eu, JOSE MIGUEL PEREIRA, diretor clínico do serviço de Imagiologia do Hospital Privado de Alfena, autorizo a recolha de imagens do nosso arquivo de imagem de pacientes diagnosticados com isquemia no território da artéria descendente anterior, do período compreendido entre 6 de outubro de 2016 e 30 de maio de 2018, a aplicar na dissertação intitulada “Quantificação da diferença entre sinais de Ressonância Magnética Cardíaca em estudos de Perfusão com e sem algoritmos de correção de movimento” da aluna Teresa Cristina da Rocha Moreira âmbito do unidade curricular Dissertação do 2º ano do Mestrado em Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ano letivo 2017/2018.

Os dados recolhidos são confidenciais e em momento algum os pacientes serão identificados, sendo garantida a ocultação da identificação dos exames dos pacientes usados no estudo, tendo em conta o Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de abril de 2016 relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE (Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados). Ainda de acrescentar que será garantido, sob compromisso de honra, que o funcionamento da instituição não será posto em causa.

Alfena

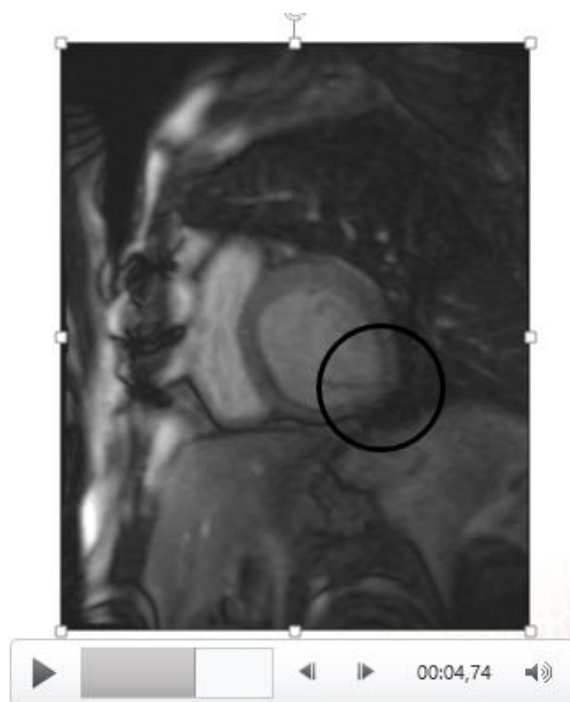


Anexo B- Artefacto de reconstrução do *MoCo*

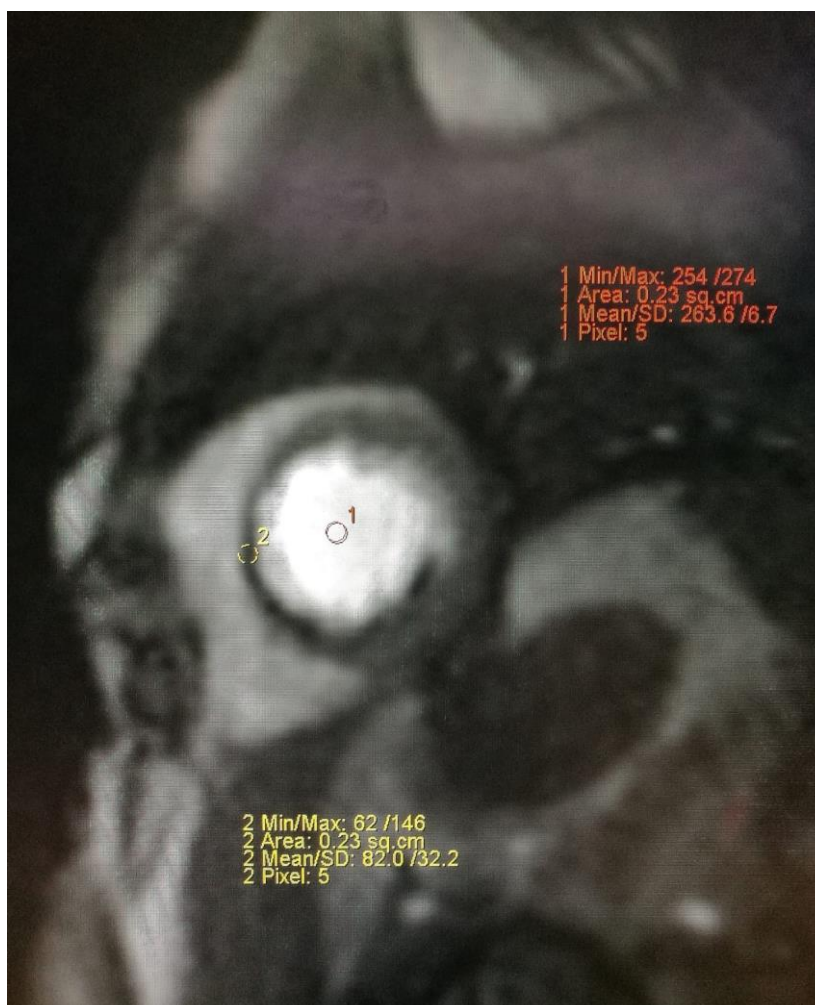
Imagem da sequência sem *MoCo*:



Imagem da sequência com *MoCo* (artefacto de reconstrução rodeado a negro):



Anexo C – Marcação de ROI (exemplo)



SEDE ADMINISTRATIVA

FACULDADE DE **MEDICINA**

FACULDADE DE **CIÊNCIAS**

