

Prevalência de Isquemia Induzida por Estresse Mental

Prevalence of Induced Ischemia by Mental Distress

Gustavo Borges Barbirato^{1,2}, Renata Félix², Jader Cunha de Azevedo², Patrícia Lavatori Corrêa², Antônio Claudio Lucas de Nóbrega^{1,2}, Alexandre Coimbra², André Volschan², Evandro Tinoco Mesquita^{1,2}, Hans Fernando Rocha Dohmann², Cláudio Tinoco Mesquita^{1,2}

Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antonio Pedro¹; Hospital Pró-Cardíaco – PROCEP², Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: A cintilografia miocárdica com estresse mental parece induzir isquemia através de uma fisiopatologia particular quando comparada com a cintilografia, utilizando o estresse físico ou farmacológico.

Objetivo: Avaliar a prevalência de isquemia miocárdica induzida por estresse mental, em pacientes com dor torácica e cintilografia com estresse convencional normal, utilizando 99mTc-Sestamibi.

Métodos: 22 pacientes foram admitidos com dor torácica na emergência, ou foram encaminhados ambulatorialmente ao serviço de medicina nuclear da nossa instituição, onde realizaram cintilografia miocárdica de estresse e repouso sem alterações isquêmicas. Então, foram convidados a realizar uma fase adicional com indução de estresse mental através do conflito de cores (Stroop Color Test) com o objetivo de detectar isquemia miocárdica. Dois cardiologistas e médicos nucleares realizaram a análise cega dos dados perfusionais e consequente quantificação através do SDS (Summed Difference Score), pontuando os segmentos com alteração perfusional após o estresse mental e comparando com a imagem de repouso. A presença de isquemia miocárdica foi considerada com SDS ≥ 3 .

Resultados: A prevalência de isquemia miocárdica induzida por estresse mental foi de 40% (9 pacientes positivos). Nos 22 pacientes estudados não houve diferença estatística quanto ao número de fatores de risco, alterações hemodinâmicas induzidas pelo estresse mental, uso de medicações, sintomas apresentados, presença ou ausência de doença coronariana e variações da fração de ejeção e volume sistólico final do Gated SPECT.

Conclusão: Em uma amostra selecionada de pacientes com dor torácica e cintilografia miocárdica convencional normal, a pesquisa de isquemia miocárdica induzida pelo estresse mental através de cintilografia pode ser positiva em até 40% dos casos. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(3):321-327)

Palavras chave: Isquemia miocárdica, prevalência, estresse traumático.

Abstract

Background: The myocardial radionuclide imaging with mental distress seems to induce ischemia through a particular physiopathology when compared to radionuclide imaging with physical or pharmacological distress.

Objective: To assess the prevalence of induced myocardial ischemia by mental distress in patients with thoracic pain and radionuclide imaging with normal conventional distress, with 99mTc-Sestamibi.

Methods: Twenty-two patients were admitted with thoracic pain at emergency or were referred to the nuclear medicine service of our institution, where myocardial radionuclide imaging of distress or rest without ischemic alterations was carried out. The patients were, then, invited to go through an additional phase with mental distress induced by color conflict (Strop Color Test) with the objective of detecting myocardial ischemia. Two cardiologists and nuclear physicians performed the blind analysis of perfusional data and consequent quantification through Summed Difference Score (SDS), punctuating the segments that were altered after mental distress and comparing it to the rest period image. The presence of myocardial ischemia was considered if SDS ≥ 3 .

Results: The prevalence of mental distress-induced myocardial ischemia was 40% (9 positive patients). Among the 22 studied patients, there were no statistical differences with regard to the number of risk factors, mental distress-induced hemodynamic alterations, usage of medications, presented symptoms, presence or absence of coronary disease and variations of ejection fraction and final systolic volume of Gated SPECT.

Conclusion: In a selected sample of patients with thoracic pain and normal myocardial radionuclide imaging, the research of myocardial ischemia induced by mental distress through radionuclide imaging may be positive in up to 40% of cases. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(3):301-307)

Key Words: Myocardial ischemia; prevalence; stress disorders, traumatic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Gustavo Borges Barbirato •

SQSW 303 Bl-C, Apto 504 – Sudoeste – 24220-300 – Brasília, DF – Brasil

E-mail: gbarbirato@cardiol.br, gbarbirato@yahoo.com.br

Artigo recebido em 13/10/08; revisado recebido em 04/02/09; aceito em 01/07/09.

Introdução

A cintilografia de perfusão miocárdica tem sido utilizada na prática médica como uma ferramenta importante para a pesquisa de isquemia miocárdica. O seu valor no diagnóstico de isquemia miocárdica foi amplamente estudado permitindo a sua utilização em pacientes admitidos nas unidades de emergência e ambulatorialmente¹. Entretanto, um grupo de pacientes pode referir dor torácica em situações especiais sem reprodução com a utilização dos métodos de estresse mais comumente estudados, como o estresse físico (através da esteira rolante) ou farmacológico (adenosina, dipiridamol ou dobutamina)². O estresse mental possui relação com dor torácica e o mecanismo fisiopatológico responsável por este sintoma parece depender da função endotelial dos pacientes³. Foram realizados inúmeros estudos que tinham como objetivo induzir estresse através de diferentes protocolos³⁻⁵. A associação de métodos de imagem acrescentou um valor adicional aos achados clínicos, eletrocardiográficos e hemodinâmicos obtidos pela indução do estresse mental. Pesquisas utilizando ecocardiograma e a ventriculografia radioisotópica, associadas ao estresse mental demonstraram ser este o causador de alterações na função ventricular^{5,6}. Estudos empregando a cintilografia de perfusão miocárdica durante o estresse mental confirmaram que as alterações contráteis eram acarretadas por alterações na perfusão.

A necessidade do diagnóstico de isquemia miocárdica nos pacientes com dor torácica é de vital importância para o melhor manejo clínico, controle dos fatores de risco e melhora da qualidade de vida dos mesmos. Nesta década foi descrita uma síndrome aguda desencadeada por estresse mental representada por dor torácica, supradesnívelamento do segmento ST no eletrocardiograma, elevação dos marcadores de necrose miocárdica e alterações peculiares da contratilidade miocárdica demonstrada nos achados ecocardiográficos e ventriculográficos. Esta síndrome denominada síndrome de takotsubo, caracteriza-se por uma redução da contratilidade nos segmentos miocárdicos apicais e hipercontratilidade dos segmentos basais do ventrículo esquerdo⁷. Outros estudos epidemiológicos sobre catástrofes naturais evidenciaram uma maior mortalidade por causas cardíacas quando comparados a outros períodos. Desta mesma maneira, pacientes submetidos ao estresse crônico apresentam uma propensão a desenvolver sintomas sugestivos de isquemia miocárdica como dor torácica e desenvolver doença aterosclerótica coronariana⁸. Indivíduos portadores de personalidade tipo D, representados por um padrão de ansiedade, depressão e uma tendência ao isolamento e inibição social, foram alvo de estudos realizados na década de 1990. Estes estudos demonstraram a relação entre esta população e doença cardíaca⁹.

Na prática clínica existe uma dificuldade na incorporação deste método na investigação de isquemia miocárdica. Pouco sabemos sobre a resposta dos indivíduos do nosso meio à indução do estresse, e esta carência de dados limita a investigação de isquemia induzida por estresse mental na nossa população. A segurança, reprodutibilidade e a prevalência de isquemia miocárdica nestes pacientes merecem a realização de maiores evidências. O presente estudo possui como objetivo, avaliar a prevalência de isquemia miocárdica induzida por estresse mental (conflito de cores), em pacientes

com dor torácica e cintilografia com estresse físico (através de esteira rolante) ou farmacológico (dipiridamol) com ausência de isquemia miocárdica.

Métodos

Foram selecionados prospectivamente 22 pacientes convidados (9 homens) a participar do estudo após a realização de cintilografia miocárdica para exclusão de isquemia. A idade média do grupo foi de 54,4 +/- 14,9 anos. Todos os pacientes possuíam queixa de dor torácica e imagem perfusional de estresse e repouso normal. Os exames foram realizados de novembro de 2005 a agosto de 2008 após autorização da sua inclusão em um protocolo de pesquisa mediante termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da instituição. Os dados dos pacientes foram incluídos em um banco de dados Access para análise estatística.

A cintilografia de perfusão miocárdica foi realizada utilizando ^{99m}Tc-tetrofosmin em repouso e sob estresse (físico ou farmacológico). Todas as imagens adquiridas foram sincronizadas com eletrocardiograma (gated). Quando realizado protocolo de um dia nas imagens iniciais, foram utilizadas atividades de 10 a 15 mCi e de 35 a 40 mCi nas imagens tardias. Quando realizado protocolo de dois dias, foram administrados 25mCi em cada fase. As imagens foram adquiridas em gama-câmara e-Cam Duet (Siemens, Erlangen) com cristais de NaI de 1 polegada, cerca de 45 a 90 minutos após a administração venosa do radiofármaco. As aquisições foram realizadas em dois detectores configurados a 90°, com matriz 64x64, 64 projeções de 25 segundos. Houve sincronização das imagens com o eletrocardiograma para a aquisição das imagens com gated (gated SPECT) com divisão do ciclo cardíaco em 8 intervalos. A reconstrução das imagens foi feita por retroprojeção filtrada, utilizando filtro Butterworth com corte de 0,5 e ordem de 5. As imagens foram dispostas em três eixos: eixo curto transversal, eixo longo vertical e eixo longo horizontal. Os cortes tomográficos foram analisados com a divisão do miocárdio em 17 segmentos¹.

O processamento das imagens da função ventricular foi realizado pelo software *Quantitative Gated SPECT (QGS)* com reconstrução tridimensional do ventrículo esquerdo para avaliação da função ventricular, com análise da fração de ejeção, volumes ventriculares, contratilidade e espessamento miocárdicos. Foi realizada também a quantificação do defeito reversível através da análise semi-quantitativa. O modelo de segmentação utilizado foi o de 17 segmentos. Cada segmento recebeu uma pontuação de 0 a 4 em termos de redução da captação do radiotraçador sendo: 0 = captação normal do radiotraçador; 1 = hipocaptação equivocada; 2 = hipocaptação moderada; 3 = grave hipocaptação do radiotraçador e 4 = ausência de captação detectável do radiotraçador naquele segmento⁹. Foram derivados os escores somados de estresse (SSS, do inglês *Summed Stress Score*) que é o somatório da pontuação de todos os 17 segmentos do exame de estresse; escore somado de repouso – SRS (*Summed Rest Score*) e o SDS (*Summed Difference Score*, que é a diferença entre o SSS e o SRS) que quando ≥ 3 foi considerado como positivo para isquemia e < 3 negativo isquemia.

O protocolo de estresse mental utilizado foi o Stroop "color test" ou conflito de cores, que consiste do estímulo visual

contínuo sendo o mecanismo cognitivo utilizado o de atenção direta onde o indivíduo deve direcionar a atenção, inibir ou parar uma resposta para dizer ou fazer outra. Neste teste, são apresentadas aos voluntários, telas sucessivas onde deve ser dito em voz alta a cor da letra da palavra visualizada. É possível manter um trabalho mental constante através da manipulação da velocidade de apresentação dos estímulos. Por exemplo: Para a palavra, **VERMELHO**, deve ser dito "AZUL". O "Stroop Color Test" possui uma boa aceitação, reprodutibilidade e exequibilidade. Associado ao teste, realizamos estímulo auditivo com um fone e monitoramos o paciente com a mensuração da pressão arterial contínua não invasiva, ECG e quanto à presença dos sintomas. O teste possui como inconveniente a necessidade de um acesso venoso periférico pérvio e infusão contínua de solução fisiológica.

O paciente assume a posição sentada na frente da tela de um computador onde realiza o conflito de cores. O teste inicia-se após 4 minutos de repouso em posição sentada. O teste de conflito possui duração cinco minutos e os pacientes recebem por via endovenosa o ^{99m}Tc-Sestamibi no minuto 2,5. Durante todo o teste são realizadas monitorização eletrocardiográfica contínua de 12 derivações por eletrocardiograma digital (ECG98®, HW, Brasil) e monitorização hemodinâmica cardiovascular não-invasiva, por finamômetro digital versão 1.22 (FMS BV®, Holanda). O finamômetro permite a monitorização dos parâmetros hemodinâmicos batimento a batimento. As variações máximas de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica foram utilizadas para análise. Após a realização do estresse tem início a fase de recuperação por cinco minutos adicionais. A imagem é adquirida entre uma e duas horas após o término do estresse sensorial.

As imagens foram avaliadas por médicos nucleares experientes de modo cego. Os resultados dos exames cintilográficos foram disponibilizados para os médicos encarregados do tratamento dos pacientes. Para propósito deste estudo, as imagens foram dicotomizadas em positivas ou negativas para isquemia do miocárdio. Estudos demonstrando defeitos perfusionais com SDS ≥ 3 foram considerados positivos. Todos os demais estudos foram considerados⁷. Os pacientes com infarto prévio ou com história de doença aterosclerótica coronariana não foram excluídos. O tempo médio entre a realização do estresse convencional e o estresse mental foi de 32 dias.

Foi realizada a análise dos dois subgrupos do SDS mental (≥ 3 e < 3) sob o ponto de vista dos deltas do teste referentes à pressão sistólica (Delta PS), pressão diastólica (Delta PD) e frequência cardíaca (Delta FC) para avaliação da associação entre as alterações hemodinâmicas no estresse mental e sua associação com isquemia.

Foi empregado para comparação de dados numéricos o teste não paramétrico de Mann-Whitney; e para comparações de proporções (dados categóricos) foi aplicado o teste exato de Fisher. Foi utilizado método não paramétrico, pois as variáveis não apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) devido à dispersão dos dados e ao tamanho da amostra em estudo. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software estatístico SAS® System, versão 6.04.

Resultados

Foram avaliados 22 pacientes com dor torácica encaminhados pela emergência do Hospital Pró-Cardíaco ou ambulatorialmente, todos com quadro de dor torácica e cintilografia com estresse físico (20 pacientes) ou farmacológico (2 pacientes), com ausência de isquemia do período de novembro de 2005 até agosto de 2008. Os pacientes foram convidados a realizar a cintilografia com estresse mental e comparação com a imagem de repouso. As variáveis hemodinâmicas do estresse convencional e do estresse mental foram analisadas e descritas na Tabela 1.

Todos os pacientes apresentavam dor torácica, entretanto, eles foram divididos quanto à característica da dor em típica, atípica e não coronariana. Outros sintomas referidos pelos pacientes também foram descritos conforme a Tabela 2.

Análise dos fatores de risco e a relação com isquemia

Com o objetivo de identificar a população com maior probabilidade de apresentar estresse mental positivo, foi analisada a frequência (n) e o percentual (%) dos fatores coronarianos segundo o SDS mental (≥ 3 e < 3) e o

Tabela 1 – Frequência das principais características clínicas

Características clínicas	n	%
Sexo masculino	9	40,9
Idoso	6	27,3
HAS	16	72,7
DM	4	18,2
Dislipidemia	16	72,7
Sedentarismo	17	77,3
Obesidade	10	45,5
Menopausa	5	22,7
DAC Prévia	6	36,6

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; DM - Diabetes Mellitus; DAC - Doença Arterial Coronária.

Tabela 2 – Frequência dos sintomas na amostra estudada

Sintomas	n	%
DT Típica	5	22,7
DT Atípica	14	63,6
DT não coronariana	3	13,6
Dispnéia	1	4,5
Cansaço	6	27,3
Palpitações	6	27,3

DT - Dor Torácica

correspondente nível descritivo (*p* valor) do teste exato de Fisher, conforme a Tabela 3.

Análise dos resultados das imagens cintilográficas

A análise semi-quantitativa da perfusão miocárdica pelos escores derivou os seguintes valores: média dos escores somados após estresse mental (SSS) foi de 3,4 +/- 4; média de escore em repouso de 0,2 +/- 0,7; e média de escore diferencial (SDS) de 3,2 +/- 4. Dos 22 pacientes estudados 8 pacientes (40,1%) apresentaram imagem de estresse mental positiva para isquemia (SDS \geq 3). De acordo com a presença de isquemia durante o estresse mental foram avaliados o número de fatores de risco, a variação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre o estresse mental e o repouso (Δ FE), assim como a variação do volume sistólico final (Δ VSF) através do Gated SPECT. Estas variáveis não apresentaram

diferenças significativas quando comparadas de acordo com o SDS, conforme demonstrado na Tabela 4.

Análise dos dados hemodinâmicos do estresse mental

Os pacientes demonstraram respostas hemodinâmicas mensuráveis ao estresse mental. Os valores de deltas correspondem às variações máximas entre as medidas do repouso e durante o estresse conforme aferido batimento a batimento pelo finamômetro. A Tabela 5 fornece a média e o desvio padrão (DP) das variações hemodinâmicas (deltas) do teste segundo o SDS mental (\geq 3 e $<$ 3), e o nível de significância.

Para ilustrar o valor da técnica demonstramos as imagens cintilográficas de um dos pacientes incluídos no estudo. Trata-se de uma paciente de 67 anos, feminina, com desconforto retroesternal opressivo associado a vertigens no momento da

Tabela 3 – Distribuição dos fatores de risco de acordo com a presença de isquemia durante estresse mental

Fator de Risco	SDS mental \geq 3		SDS mental $<$ 3		p valor
	n	%	n	%	
Sexo masculino	4	50,0	5	35,7	0,41
Idade \geq 65 anos	3	37,5	3	21,4	0,36
HAS	5	62,5	11	78,6	0,36
DM	1	12,5	3	21,4	0,53
Dislipidemia	7	87,5	9	64,3	0,25
Obesidade	2	25,0	8	57,1	0,15
Menopausa	3	37,5	2	14,3	0,23
Tabagismo	0	0,0	1	7,1	-

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; DM - Diabetes Mellitus; SDS - "summed difference score".

Tabela 4 – Distribuição da idade, fatores de risco e dados funcionais do ventrículo esquerdo de acordo com a presença de isquemia durante estresse mental

Variável	SDS mental	n	Média	DP	p valor
Idade	\geq 3	8	52,1	21,1	0,86
	$<$ 3	14	55,6	10,8	
Número de FR	\geq 3	8	3,6	1,6	0,80
	$<$ 3	14	3,9	1,5	
Delta FE	\geq 3	8	-2,6	4,8	0,56
	$<$ 3	14	-1,2	5,9	
Delta VSF	\geq 3	8	-0,4	3,7	0,63
	$<$ 3	14	-0,8	3,9	

FR - fatores de risco; SDS - "summed difference score"; Delta FE - variação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo da fase pós-estresse para o repouso; Delta VSF - variação do volume sistólico final do ventrículo esquerdo da fase pós-estresse para o repouso; DP - desvio padrão.

Artigo Original

admissão na sala de emergência. A paciente era hipertensa, diabética, dislipidêmica, obesa, sedentária e encontrava-se em tratamento de síndrome do pânico. Realizou cintilografia miocárdica com estresse, com dipiridamol que foi negativa para isquemia (Figura 1). Realizou nova cintilografia 3 dias após a primeira, com estresse mental, que demonstrou uma extensa área de defeito reversível no septo interventricular, na parede anterior, na parede inferior e no ápice do ventrículo esquerdo (Figura 2). A paciente foi encaminhada para realização de cinecoronariografia que revelou uma lesão de 40% na artéria descendente anterior em sua porção média.

Discussão

Nosso estudo demonstrou uma prevalência de alterações perfusionais, induzidas pelo estresse sensorial em 40% dos casos, de uma amostra selecionada de pacientes com episódios de dor torácica em repouso e com cintilografia de perfusão negativa por métodos convencionais.

A presença de isquemia miocárdica induzida por estresse sensorial não se mostrou associada a nenhum fator de risco isoladamente ou de modo conjunto, bem como não se correlacionou com alterações hemodinâmicas ou eletrocardiográficas observadas durante o estresse sensorial. Embora o número de casos tenha sido relativamente limitado, estes dados estão de acordo com o estudo de Kop e cols.¹⁰ e, coletivamente, estes achados sugerem que a adição desta técnica na prática clínica pode ser útil na determinação de um subgrupo de pacientes com isquemia miocárdica não detectável, através das técnicas habituais de investigação.

A detecção de isquemia miocárdica pela cintilografia com estresse físico ou farmacológico tem sólida confirmação de valor através de dados da literatura. Em recente revisão sobre o tema a cintilografia miocárdica foi considerada com uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 89% para detecção de doença coronariana obstrutiva. Ainda mais relevante é seu valor prognóstico, que em uma análise

Tabela 5 – Comportamento das variáveis hemodinâmicas de acordo com a presença de isquemia durante o estresse mental

Variável	SDS mental	n	Média	DP	p valor
Delta PS	≥3	8	35,3	13,1	0,27
	< 3	14	41,9	16,7	
Delta PD	≥3	8	23,5	8,9	0,26
	< 3	14	27,5	8,7	
Delta FC	≥3	8	19,5	7,9	0,56
	< 3	14	20,0	17,8	

SDS - "summed difference score"; Delta PS - variação da pressão arterial sistólica durante o estresse; Delta PD - variação da pressão arterial diastólica durante o estresse; Delta FC - variação da frequência cardíaca durante o estresse; DP - desvio padrão.

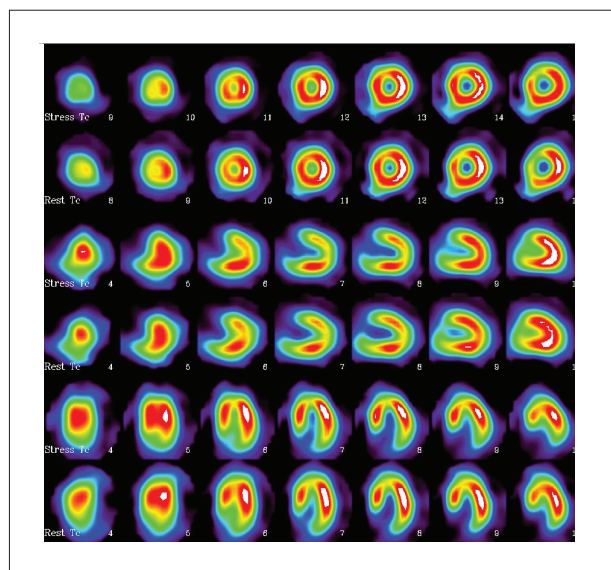


Fig. 1 – Cintilografia miocárdica de repouso e estresse com dipiridamol. Observa-se distribuição homogênea do radiotraçador no miocárdio em ambas as fases.

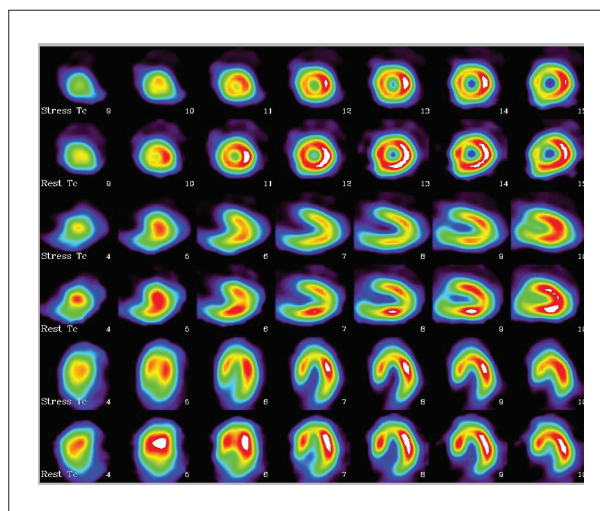


Fig. 2 – Cintilografia miocárdica de repouso e estresse mental com "Stroop color test". Diferentemente da imagem da Figura 1, há um extenso defeito de perfusão na fase de estresse englobando o septo interventricular, a parede anterior, a parede inferior e o ápice do ventrículo esquerdo. A quantificação do SDS (summed difference score) foi de 14.

de 16 estudos, com um total de 20.983 pacientes com cintilografia normal e um seguimento médio de 28 meses, observou uma taxa de infarto ou óbito cardíaco de 0,7% ao ano, que é similar a da população de assintomáticos¹¹. Apesar da excelente acurácia da cintilografia de perfusão miocárdica, alguns pacientes com doença coronariana estabelecida podem apresentar isquemia apenas durante o estresse sensorial. Ramachandruni e cols.¹² demonstraram que o estresse sensorial foi capaz de provocar isquemia em 29% dos pacientes com DAC e cintilografia de estresse negativo¹. Hassan e cols.¹³ encontraram uma prevalência de isquemia durante o estresse sensorial um pouco menor (19%), entretanto os seus critérios para isquemia foram mais rígidos (SDS >4) do que o de outros estudos. Comparando o atual estudo com os outros citados, observamos que há uma maior prevalência de isquemia na nossa amostra. Os motivos para esta maior prevalência são: (1) no nosso estudo foram incluídos apenas pacientes com dor torácica, enquanto outros estudos incluíam pacientes assintomáticos; (2) não foram excluídos pacientes com DAC prévia; (3) foi empregado um critério mais sensível para isquemia induzida pelo estresse mental (SDS \geq 3), pois mesmo autores que empregaram critérios mais rígidos, como Hassan e cols.¹³, concordam que limiares menores devem ser empregados na prática clínica, em virtude da menor magnitude da isquemia provocada pelo estresse mental.

Em pacientes com dor torácica relacionada ao estresse mental, a disfunção endotelial parece ser o principal fator presente¹⁴. Vasoconstrição epicárdica e disfunção microvascular do leito arterial coronariano têm sido sugeridas como os mecanismos de base para a isquemia induzida pelo estresse sensorial¹⁵. As respostas hemodinâmicas ao estresse sensorial são associadas à vasoconstrição paradoxal dos vasos coronarianos doentes, mas não necessariamente com lesões obstrutivas significantes. Kop e cols.¹⁶ demonstraram a vasoconstrição de coronárias epicárdicas durante o estresse sensorial e esta vasoconstrição não teve relação com a presença de fatores de risco convencionais como dislipidemia ou hipertensão, achado similar ao do nosso estudo¹⁶. A combinação de aumento do duplo produto com uma redução da oferta de oxigênio para o miocárdio é determinante da isquemia neste subgrupo de pacientes.

O valor prognóstico adverso da isquemia induzida pelo estresse sensorial está documentado em artigos recentes¹⁷. Pacientes com doença coronariana estabelecida e alterações isquêmicas induzidas pelo estresse sensorial tem até 3 vezes mais eventos cardíacos adversos do que pacientes coronarianos que não demonstram alterações durante o estresse mental¹⁸. Specchia e cols. acompanharam por 51 meses: 61 pacientes com isquemia por estresse mental e 211 sem isquemia induzida por estresse mental. Os grupos não apresentavam diferenças na gravidade da DAC ou na função ventricular esquerda. Ao final do seguimento 65% dos pacientes com estresse mental positivo foram revascularizados comparados com apenas 38% dos controles¹⁹. Mais recentemente o seguimento dos pacientes do estudo PIMI²⁰ foi publicado demonstrando uma taxa de eventos adversos de 16% entre pacientes com isquemia induzida por estresse mental, em comparação com apenas 6% nos

pacientes sem isquemia induzida por estresse mental. Não existem dados de prognóstico disponíveis sobre o impacto da isquemia induzida pelo estresse mental em pacientes sem DAC até o momento. Além das características únicas associadas ao estresse sensorial, parece que os pacientes com isquemia induzida por este mecanismo se beneficiam de abordagens individualizadas no tratamento. Blumenthal e cols.²¹ avaliaram pacientes com isquemia miocárdica durante o estresse mental e concluíram que atividades físicas e terapia cognitiva para redução do estresse emocional foram superiores ao tratamento farmacológico isolado na melhora dos marcadores de risco coronariano.

A disfunção endotelial é um dos principais mecanismos envolvidos na isquemia secundária ao estresse mental. O endotélio vascular coronariano é o mediador da vasodilatação secundária à liberação de óxido nítrico, após estímulo simpático. Os indivíduos com disfunção endotelial têm perda desta capacidade vasodilatadora, tanto durante uma descarga adrenérgica aguda (estresse agudo), como em situações de estresse crônico¹⁹. O estresse está associado a uma redução na síntese de óxido nítrico (NO) aumentando a degradação de NO, captação de LDL, formação de formas reativas de O₂, expressão das moléculas de adesão vascular 1 (VCAM-1), moléculas de adesão intracelular 1 (ICAM-1), quimioatratantes 1 (MCP-1), citocinas (TNF- α , interleucina-6) e secreção de moléculas pró-trombóticas²¹. Associada às alterações funcionais, o estresse afeta o citoesqueleto endotelial provocando mudanças estruturais permanentes das células. Estas alterações estruturais combinadas com apoptose celular endotelial também promovida pelo estresse ocasionam uma maior permeabilidade endotelial para o LDL circulante e células inflamatórias (monócitos, linfócitos T e mastócitos). A estagnação sanguínea encontrada posteriormente nas regiões de fluxo sanguíneo reduzido facilita a infiltração de LDL e células inflamatórias na camada íntima do vaso¹².

O incremento do estresse tensional é indentificado por vários mecanorreceptores como integrina, canais iônicos, receptores tirosina quinase e proteína G. Estes funcionam como gatilho desencadeando uma cascata de eventos com moléculas sinalizadoras que resultam na ativação de NF- κ B ou AP-1. Esta transcrição é associada com elementos sensíveis ao estresse localizados em vários genes pró-aterogênicos lhes causando "up-regulation". Estes genes estimulam a liberação de potentes vasoconstritores como endotelina 1 (ET-1), moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1), quimioatratantes e citocinas, enzimas oxidativas, NADPH, xantina oxidase, fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e enzimas de degradação matricial. ET elevado pode ocasionar injúria endotelial direta aumentando a permeabilidade endotelial ao LDL e mediadores inflamatórios circulantes²¹.

O estudo apresentado não foi desenhado para definir a população com maior propensão a desenvolver isquemia induzida por estresse mental e sim avaliar a frequência com que indivíduos com dor torácica e exames prévios normais podem responder com isquemia induzida por estresse mental. Estudos prévios demonstram a dificuldade em definir como os pacientes respondem ao estresse^{2,13}. Esta limitação pode estar relacionada com fatores sociais assim como alterações próprias do indivíduo quanto a sua

capacidade intrínseca de reagir ao estresse. Recentemente foram demonstrados que certos tipos de polimorfismo do receptor β estão associados a respostas anormais hemodinâmicas e vasodilatadoras quando estes indivíduos são submetidos ao estresse mental^{10,14-16}. Como pacientes com estresse mental positivo devem ser tratados de maneira individualizada, conforme sugerido por Blumenthal e cols.²¹, podemos especular que a realização de testes que possam detectar a presença de isquemia induzida por estresse mental possa ser empregada quando houver suspeita desta condição, em especial nos portadores de DAC prévia, mesmo na presença de cintilografia miocárdica com estresse convencional negativa^{19,21}.

Em conclusão, neste estudo foi analisada a prevalência da cintilografia com ^{99m}Tc-Tetrofosmin em repouso com estresse sensorial nos pacientes com episódio de dor

torácica para pesquisa de isquemia miocárdica. Observamos que aproximadamente 40% dos pacientes desenvolveram isquemia apenas após a indução de estresse mental.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Gustavo Borges Barbirato pela Universidade Federal Fluminense.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Referências

1. Azevedo JC, Félix RC, Corrêa PL, Barbirato GB, Dohmann HF, Silva PR, et al. Valor prognóstico em médio prazo da cintilografia de perfusão miocárdica de estresse na unidade de dor torácica. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88: 602-10.
2. Ramachandruni S, Fillingim RB, McGorray SP, Schmalfluss CM, Cooper GR, Schofield RS, et al. Mental stress provokes ischemia in coronary artery disease subjects without exercise- or adenosine-induced ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (5): 987-91.
3. Loures DL, Sant Anna I, Baldotto CS, Sousa EB, Nóbrega AC. Estresse mental e sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78: 525-30.
4. Dimsdale J. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1237-46.
5. Jain D, Joska T, Lee F, Burg M, Lampert R, Zaret BL. Day-to-day reproducibility of mental stress-induced abnormal left ventricular function response in patients with coronary artery disease and its relationship to autonomic activation. 2001 *J Nucl Cardiol.* 2001; 8: 347-55.
6. Jain D. Mental stress, a powerful provocateur of myocardial ischemia: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *J Nucl Cardiol.* 2008; 15: 491-3.
7. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigators in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 11-8.
8. Sullivan M, Aiechanowski PS, Russo JE, Spertus JA, Soine LA, Jordan-Keith K, et al. Angina pectoris during daily activities and exercise stress testing: the role of inducible myocardial ischemia and psychological distress. *Pain.* 2008; Aug 9 [Epub ahead of print].
9. Jonge P, Denollet J, Melle J. Associations of type-D personality and depression with somatic health in myocardial infarction patients. *J Psychosom Res.* 2007; 63: 477-82.
10. Kop W. Effects of acute mental stress and exercise on inflammatory markers in patients with coronary artery disease and healthy controls. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 767-73.
11. Berman DS, Kang X, Van Train KF, Lewin HC, Cohen I, Areeda J, et al. Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 1987-95.
12. Underwood S, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Eu PJ, Flint EJ, Harbinson M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31: 261-91.
13. Hassan M, York K, Li Q, Lucey DG, Fillingim RB, Sheps DS. Variability of myocardial ischemic responses to mental versus exercise or adenosine stress in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2008; 15: 518-25.
14. Mizia M, Mizia-Stec K, Gasior Z, Gomulka S, Kumor P, Niedojadlo A, et al. Mental stress, heart rate and endothelial function in patients with syndrome X. *Cardiol J.* 2007; 14: 180-5.
15. Arrighi JA, Burg M, Cohen IS, Kao AH, Pfau S, Causin-Glaser T, et al. Myocardial blood-flow response during mental stress in patients with coronary artery disease. *Lancet.* 2000; 356: 310-1.
16. Kop WJ, Krantz DS, Howell RH, Ferguson MA, Papademetriou V, Lu D, et al. Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity in coronary artery disease: relationship with hemodynamic stress responses. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1359-66.
17. Giannoglou G. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol.* 2008; 26: 302-12.
18. Jain D, Burg M, Soufer R, Zaret BL. Prognostic implications of mental-stress induced silent left ventricular dysfunction in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1995; 76: 31-5.
19. Specchia G, Falcone C, Traversi E, La Rovere MT, Guasti L, De Micheli G, et al. Mental stress as a provocative test in patients with various clinical syndromes of coronary heart disease. *Circulation.* 1991; 83 (4 Suppl): II108-14.
20. Sheps DS, McMahon RP, Becker L, Carney RM, Freedland KE, Cohen JD, et al. Mental stress-induced ischemia and all-cause mortality in patients with coronary artery disease: results from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study. *Circulation.* 2002; 105: 1780-4.
21. Blumenthal J, Sherwood A, Babyak M, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293: 1626-34.