



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**Avaliação da influência dos estímulos  
alimentares na atividade extracardíaca**

**Andrea Ferreira Alves dos Santos**

Orientador: Prof. Doutor Luís Afonso Brás Simões do Rosário

**Mestrado em Medicina Nuclear**

Área de Especialização - Radiofarmácia

**LISBOA, 2013**

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**Avaliação da influência dos estímulos  
alimentares na atividade extracardíaca**

Andrea Ferreira Alves dos Santos

Prof. Doutor Luís Afonso Brás Simões do Rosário (orientador)

JÚRI: Prof<sup>a</sup> Doutora Ana Isabel Monteiro Grilo (Presidente)

Prof.<sup>a</sup> Doutora Lina da Conceição Capela de Oliveira Vieira (Arguente)

Mestre Luís Metello (Arguente)

**Mestrado em Medicina Nuclear**

Área de Especialização – Radiofarmácia

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

***LISBOA, 2013***

*A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa e o Instituto Politécnico de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*



## Agradecimentos

Ao meu orientador, Doutor Luís do Rosário, pelo incentivo, acompanhamento e disponibilidade desde o primeiro momento.

À Dr.<sup>a</sup> Paula Colarinha, pelo apoio, pelo interesse e pelas horas de que despendeu. Por me ter acompanhado ao longo de todas as fases.

Às minhas colegas Lucinda Dias, Ana Geão e Ana Mota, sem as quais seria impossível concretizar toda a componente prática. Pela paciência e por todo o trabalho *extra* que lhes dei.

Aos colegas Edgar Pereira, Paulo Delgado e Marco Fernandes por terem aceite participar e apoiar-me na recolha de dados. Um agradecimento muito especial.

Ao Dr. Pedro Quaresma pela disponibilidade e pela ajuda prestada quando dela precisei.

Ao Engenheiro Rui Parafita pela partilha de ideias e *brainstorming*.

À Professora Doutora Ana Aleixo pelo constante interesse e partilha de conhecimentos.

À Professora Doutora Gilda Cunha pelo essencial apoio na estatística, sempre disponível, dinâmica e encorajadora.

À Professora Doutora Lina Vieira pelo incentivo e pela partilha de informações.

Aos meus pais e irmão por me terem ajudado a ser a pessoa que hoje sou.

## Resumo

A Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio (CPM) é uma ferramenta útil para o diagnóstico de Doença das Artérias Coronárias.

Actualmente, os agentes tecneciados constituem as sondas radioactivas mais vantajosas para a aquisição de imagem, com vantagens ao nível da dosimetria, adequação das características físicas do Tecnécio-99 metastável à aquisição de imagens em Câmara Gama, entre outras. A qualidade das imagens obtidas com estes agentes pode ser comprometida devido à sua falta de especificidade para as células do músculo cardíaco. A captação hepatobiliar, assim como a eliminação intestinal podem comprometer a qualidade das imagens devido à possível deposição de atividade infracardiaca aquando da aquisição de imagem.

O objectivo deste trabalho foi testar a resposta fisiológica a estímulos alimentares, com composições lipídicas diferentes. Para isso foram adquiridos estudos dinâmicos em indivíduos que realizaram CPM, divididos em três grupos: G1 – sem estímulo alimentar; G2 – Refeição contendo 16g de lípidos; G3 – Refeição contendo 24,16g de lípidos.

Após tratamento dos dados obtidos em sistemas Hermes®, Excel® e SPSS® verificou-se que a ingestão de lípidos promove a excreção hepatobiliar do radiofármaco, devido à estimulação da contração da vesícula biliar. Adicionalmente, concluiu-se que 16g de lípidos são suficientes para estimular a contração da vesícula, não sendo necessário ingestão da refeição com teor lipídico mais elevado.

Palavras-chave: Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio, radiofármacos, <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmina, Lípidos, Qualidade de Imagem

## **Abstract**

Myocardial Perfusion Imaging (MPI) is a useful tool to evaluate Coronary Artery Disease.

Nowadays, Technetium<sup>99m</sup>-labeled agents constitute the most advantageous option in terms of dosimetry and adequacy to gamma camera image acquisition.

The quality of acquired images with this type of radiopharmaceuticals can be compromised due to its lack of specificity to myocardial cells. The liver and gallbladder uptake, as well as intestinal elimination can compromise the quality of these images, as they can have much intracardiac activity, when the scan is performed.

The aim of this study is to test the physiological response to different meals, with different lipid composition. To do that, dynamic studies were acquired in subjects that undertook MPI. They were divided in three groups: G1 – fasting group; G2 -16g lipid meal; G3 – 24,16g lipid meal.

Data was analyzed in Hermes®, Excel® and SPSS® software, resulting that the ingestion of a fatty meal increases the gallbladder contraction, promoting the excretion of the radiopharmaceutical. Additionally, the ingestion of 16g of lipids is enough to stimulate the gallbladder contraction and so, there is no need to ingest a meal with higher lipid content.

*Key-words:* Myocardial Perfusion Imaging, Radiopharmaceuticals, <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmine, Lipids, Image Quality

# Índice Geral

<b>Capítulo 1. Introdução</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1 Objetivos</b> .....	<b>14</b>
<b>1.2 Anatomia e Fisiologia Cardíaca</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3 Contributo da Medicina Nuclear na avaliação da Doença Coronária</b> .....	<b>15</b>
1.3.1 Sondas radioativas .....	16
1.3.1.1 Tálzio – 201.....	16
1.3.1.2 Sestamibi.....	17
1.3.1.3 Tetrofosmina .....	18
1.3.1.4 Sestamibi <i>versus</i> tetrofosmina.....	19
1.3.2 Comparação da qualidade de imagem em diferentes tipos de prova de estimulação cardíaca .....	21
1.3.3 Melhoria contínua da qualidade de imagem.....	22
<b>1.4 Fisiologia Hepatobiliar e o papel da Colecistoquinina na sua regulação</b> ....	<b>24</b>
<b>Capítulo 2. Metodologia e métodos</b> .....	<b>26</b>
2.1 Amostra .....	26
2.2 Método de colheita de dados.....	27
2.2.1 Protocolo do Procedimento Experimental .....	22
2.2.2 Caracterização do equipamento e aquisição de imagens – Câmara Gama GE Infinia ® .....	22
2.2.3 Condições de Aquisição do estudo dinâmico .....	30
2.3 Análise e tratamento dos dados .....	30
2.3.1 Análise estatística dos dados.....	32
2.4 Ética .....	33
<b>Capítulo 3. Resultados</b> .....	<b>34</b>
3.1 Análise descritiva da amostra.....	34

<b>3.2</b>	<b>Comparações intergrupo</b> .....	<b>36</b>
3.2.1	Atividade Hepática .....	36
3.2.2	Atividade nas Vias Biliares .....	39
3.2.3	Atividade Intestinal .....	42
3.2.4	Atividade Hepatobiliar .....	45
<b>Capítulo 4.</b>	<b>Discussão</b> .....	<b>48</b>
<b>Capítulo 5.</b>	<b>Considerações Finais</b> .....	<b>56</b>
<b>Capítulo 6.</b>	<b>Referências Bibliográficas</b> .....	<b>58</b>
<b>Capítulo 7.</b>	<b>Apêndices</b> .....	<b>60</b>
	Apêndice A – Resumo de Comunicação Oral realizada no Congresso Anual da EANM, 2009, Barcelona .....	61
	Apêndice B – Resumo de poster apresentado no Congresso Anual da EANM, 2011, Birmingham .....	62
	Apêndice C – Consentimento informado .....	63
	Apêndice D – Output SPSS ® ANOVA a um fator para o parâmetro Atividade Hepática.....	64
	Apêndice E – Output SPSS ® ANOVA a um fator para o parâmetro Atividade nas Vias Biliares .....	67
	Apêndice F – Output SPSS ® Teste de <i>Tukey</i> para comparações múltiplas: parâmetro Atividade nas Vias Biliares .....	70
	Apêndice G – Output SPSS ® ANOVA a um fator para o parâmetro Atividade Intestinal.....	76
	Apêndice I – Output SPSS ® ANOVA a um fator para o parâmetro Atividade Hepatobiliar .....	85
	Apêndice J – Output SPSS ® Teste de <i>Tukey</i> para comparações múltiplas: parâmetro Atividade Hepatobiliar .....	88

## Índice de Tabelas

Tabela 1.1 – Percentagem de ocorrência de atividade extra-cardíaca com interferência na qualidade de imagem (10). .....	23
Tabela 2.1 – Alimentos ingeridos pelos elementos de cada grupo.....	28
Tabela 2.2 - Composição nutricional dos alimentos utilizados. ....	28
Tabela 2.3 - Conteúdo lipídico Total das refeições preparadas.....	28
Tabela 2.4 – Resumo das propriedades do Sistema de acordo com os ensaios de aceitação do equipamento.....	30
Tabela 2.5 – Condições de aquisição do estudo dinâmico.....	30
Tabela 3.1 – Caracterização da amostra quanto ao gênero, Idade e IMC.....	34
Tabela 3.2 – Caracterização da amostra quanto aos Fatores de Risco. ....	35
Tabela 3.3 – Caracterização da amostra quanto à medicação tomada.....	35
Tabela 3.4 – Resumo valores-p do teste ANOVA a um fator: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade Hepática, ao longo do tempo. ....	38
Tabela 3.5 – Resumo valores-p do teste ANOVA a um fator: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade nas Vias Biliares, ao longo do tempo.....	40
Tabela 3.6 – Resumo teste <i>Tukey</i> para comparações múltiplas: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade nas Vias Biliares, ao longo do tempo.....	41
Tabela 3.7 – Resumo valores-p do teste ANOVA a um fator: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade intestinal, ao longo do tempo. ....	43
Tabela 3.8 – Resumo teste <i>Tukey</i> para comparações múltiplas: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade Intestinal, ao longo do tempo.....	44
Tabela 3.9 – Resumo valores-p do teste ANOVA a um fator: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade hepatobiliar, ao longo do tempo.....	46
Tabela 3.10 – Resumo teste <i>Tukey</i> para comparações múltiplas: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade Hepatobiliar, ao longo do tempo .....	47

## Índice de Figuras

Figura 1.1 – Anatomia Cardíaca (4).....	15
Figura 1.2 - Estrutura química do <sup>99m</sup> Tc-Sestamibi (7).....	17
Figura 1.3 - Estrutura química do <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmina (7). ....	18
Figura 1.4 – CPM: imagens do longo eixo vertical do VE cardíaco com artefacto devido a actividade extracardíaca hepática.....	20
Figura 1.5 – CPM: imagens do curto eixo do VE cardíaco com artefacto devido a atividade extracardíaca intestinal.....	20
Figura 1.6 – Comparação da razão coração-fígado ao longo do tempo (9).....	21
Figura 2.1 – Exemplo representativo das ROI efectuadas em sistema HERMES® ...	31
Figura 3.1 – Representação gráfica da atividade hepática (média) ao longo do tempo, para os três grupos. ....	37
Figura 3.2 - Representação gráfica da atividade nas vias biliares (média) ao longo do tempo, para os três grupos. ....	39
Figura 3.3 - Representação gráfica da atividade intestinal (média) ao longo do tempo, para os três grupos.....	42
Figura 3.4 - Representação gráfica da atividade no fígado e vias biliares (média) ao longo do tempo, para os três grupos.....	45

## Lista de Abreviaturas

AF – Antecedentes Familiares

ARA II – Antagonista dos Recetores da Angiotensina II

BB – Bloqueadores Beta

BCCa – Bloqueadores dos Canais de Cálcio

CG- Câmara-Gama

CN - Cardiologia Nuclear

CPM - Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio

DM2 – Diabetes Mellitus – tipo 2

DAC - Doença das Artérias Coronárias

EANM – Associação Europeia de Medicina Nuclear (do inglês *European Association of Nuclear Medicine*)

ECG - Electrocardiograma

FR – Fator de Risco

FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

HTA – Hipertensão Arterial

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

IMC – Índice de Massa Corporal

MBq – MegaBecquerel

min - minutos

mL – mili Litro

MN - Medicina Nuclear

mSv – mili Sievert

NEMA – *National Electrical Manufacturers Association*

NTG – Nitroglicerina

PMT – Tubo Fotomultiplicador (do acrónimo inglês Photomultiplier Tube)

ROI – Região de Interesse (do acrónimo inglês *Region Of Interest*)

SPECT – Tomografia por emissão de fóton único (do acrónimo inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*)

VE - Ventrículo Esquerdo

## Capítulo 1. Introdução

A Medicina Nuclear (MN) é uma área da medicina que recorre à utilização de pequenas quantidades de material radioactivo não selado (radiofármacos) para fins de diagnóstico ou terapia. Em diagnóstico, a utilização de equipamentos específicos (e.g. câmara gama) permite obter imagens de processos fisiológicos de forma minimamente invasiva e cujo valor diagnóstico é muito importante na deteção e acompanhamento da doença (1).

Atualmente, a MN desempenha um papel importante em diversas áreas da medicina, tais como em cardiologia, pediatria, oncologia, neurologia, nefro-urologia, entre outros, devido à sua capacidade de detetar doença em estádios de desenvolvimento muito precoces, assim como a possibilidade de acompanhar processos fisiológicos ao longo do tempo (1).

O desenvolvimento de sondas radioativas (radiofármacos) permitiu à MN desenvolver-se, aumentando o seu contributo para o diagnóstico de diversas patologias nas mais diversas áreas. A investigação em Radiofarmácia confere à MN uma permanente atualização e acompanhamento, adquirindo cada vez mais competências ao nível do diagnóstico precoce e seguimento da doença.

A investigação e desenvolvimento de sondas radioativas com interesse no estudo da doença cardíaca, permitiu à MN o desenvolvimento dos procedimentos específicos em Cardiologia Nuclear (CN).

A CN contribuiu para a avaliação da Doença das Artérias Coronárias (DAC), através do desenvolvimento de uma técnica segura e minimamente invasiva – a Cintigrafia de Perusão do Miocárdio (CPM) (2).

A CPM é um exame de diagnóstico cujo procedimento tem vindo a ser melhorado ao longo dos anos, a par do desenvolvimento dos radiofármacos para a sua realização. Os protocolos de aquisição de imagem têm sido melhorados ao longo dos anos, tendo sempre como objetivo primordial melhorar a qualidade das imagens e, consequentemente, a acuidade diagnóstica deste procedimento (2).

O desenvolvimento de sondas radioativas e a escolha da mais adequada; o estabelecimento dos tempos de espera entre a administração do radiofármaco e o início da aquisição de imagem; a escolha dos estímulos alimentares mais adequados assim como das condições de processamento de imagem ideais são algumas das especificidades que têm sido alvo de estudos para que seja possível obter imagens tecnicamente mais competentes e representativas da realidade.

## 1.1 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é testar o efeito da ingestão de estímulos alimentares na excreção hepatobiliar do radiofármaco e consequente melhoria da qualidade da imagem.

Como objetivos específicos, o presente trabalho propõe selecionar o estímulo alimentar teoricamente mais eficaz para a contração vesicular e consequente excreção do radiofármaco; testar *in vivo* a resposta biológica da ingestão dos alimentos selecionados em doentes que realizem CPM; comparar a eficácia dos vários estímulos alimentares utilizados, através da observação do comportamento hepatobiliar e intestinal na excreção do radiofármaco ao longo dos primeiros 45 minutos após a administração endovenosa do radiofármaco; inferir quanto à eficácia no aumento da excreção do radiofármaco e consequente melhoria da qualidade das imagens.

## 1.2 Anatomia e Fisiologia Cardíaca

O coração é um órgão singular, situado na cavidade torácica, responsável pelo bombeamento de sangue para todo o corpo. É da contração do músculo cardíaco – miocárdio – que é possível criar a pressão necessária para que o sangue chegue a todas as partes do corpo que dele necessitam. As principais artérias que fornecem sangue para o músculo cardíaco estão alojadas dentro dos sulcos coronários e interventriculares localizados à superfície do coração. As artérias coronárias esquerda e direita nascem da aorta. A artéria coronária direita (CD) é normalmente mais pequena que a esquerda e irriga uma parte menor do coração. O principal ramo da artéria coronária esquerda é denominado de descendente anterior (DA) e fornece sangue para a maior parte da zona anterior do coração. O ramo circunflexo (CX) da artéria coronária esquerda estende-se pela porção posterior e irriga a maior parte desta área cardíaca (*cf.* Figura 1.1) (3, 4).

No caso de existência de patologia das artérias coronárias, o aporte de sangue ao músculo cardíaco pode ser insuficiente, causando situações clínicas de isquémia ou enfarte do miocárdio (5).

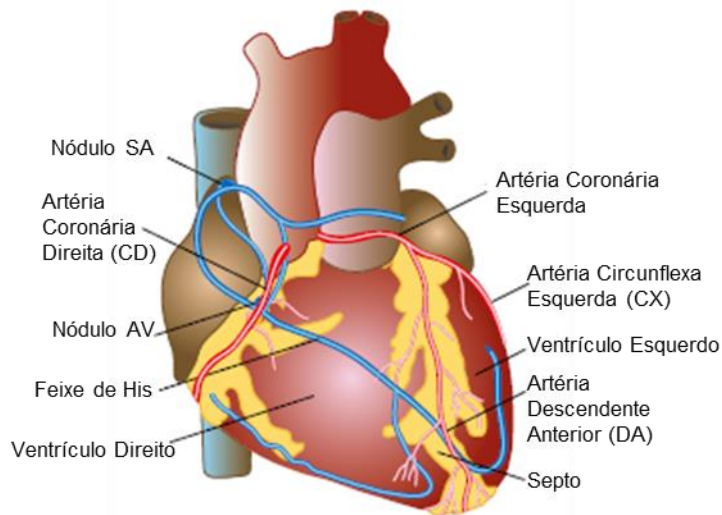


Figura 1.1 – Anatomia Cardíaca (4).

### 1.3 Contributo da Medicina Nuclear na avaliação da Doença Coronária

Como já foi referido anteriormente, a MN contribui com a CPM para a avaliação da DAC. Esta técnica permite avaliar a função do Ventrículo Esquerdo (VE) para o diagnóstico e avaliação de isquémia na doença coronária, avaliação de enfarte do miocárdio e da viabilidade/necrose do tecido miocárdico. Através da associação do sinal fisiológico do eletrocardiograma (ECG) à aquisição de imagens SPECT (do acrónimo inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*) é possível quantificar a função do VE, através do cálculo da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) (6).

Esta técnica implica a realização de dois estudos – um em esforço e outro em repouso – para que seja possível inferir se o músculo cardíaco do indivíduo, quando sujeito a uma sobrecarga de esforço físico ou farmacológica, consegue manter uma normal perfusão ou se entra em isquémia (2, 6).

Para ser possível obter imagens do músculo cardíaco é necessário administrar um radiofármaco que associe afinidade para o músculo cardíaco a um sinal proveniente de um isótopo radioativo (4).

### 1.3.1 Sondas radioativas

O traçador radioativo inicialmente utilizado para realização da CPM foi o Tálcio – 201 ( $^{201}\text{Tl}$ ). Este radiofármaco foi utilizado durante mais de vinte anos, até à introdução dos agentes tecneciados:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexakis-2-methoxyisobutyl-isonitrile (Sestamibi) e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino] ethane (Tetrofosmina). A utilização dos agentes tecneciados difundiu-se rapidamente, sendo que em 2003, a sua utilização já rondava os 63% (dados do Reino Unido) (5, 6).

#### 1.3.1.1 Tálcio – 201

O  $^{201}\text{Tl}$  é produzido em ciclotrão e decai para  $^{201}\text{Hg}$  por captura eletrónica (CE). Apresenta um período de semi-desintegração de 73 horas e emite radiação X de 67-82keV (88%) e fotões gama com energia de 135 keV e 167 keV (5,6).

No Reino Unido, a atividade máxima recomendada é de 80MBq, resultado numa dose efetiva de 0,22mSv/MBq, ou seja, um total de 18mSv, aproximadamente, sendo o rim o órgão crítico. Esta dose é superior à dose associada à angiografia coronária, que ronda os 5-10mSv (6).

O ião Tálcio é um catião monovalente, semelhante ao ião potássio ( $\text{K}^+$ ). Entra para os miócitos através da bomba sódio-potássio (60%) ou por difusão passiva a favor do gradiente de potencial elétrico (40%). O  $^{201}\text{Tl}$  permanece no citosol das células cardíacas e a sua distribuição é proporcional ao fluxo sanguíneo regional cardíaco. (6) As imagens são adquiridas em Câmara-Gama (CG) e devem ser realizadas entre 5 a 30 minutos após a administração do  $^{201}\text{Tl}$ , período durante o qual este se mantém estável. Ao longo das horas subsequentes, a distribuição do  $^{201}\text{Tl}$  nos miócitos é alterada, pelo processo denominado de redistribuição (o mecanismo da redistribuição não é totalmente conhecido) (6).

Apesar de ter sido utilizado durante mais de duas décadas, as características físicas do  $^{201}\text{Tl}$  motivaram a investigação de traçadores marcados com tecnécio, mais apropriados para a aquisição de imagem em CG e dosimetricamente mais favoráveis. Actualmente, estão disponíveis comercialmente dois traçadores para perfusão do miocárdio: Sestamibi e Tetrofosmina (6).

### 1.3.1.2 Sestamibi

O  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi é um catião monovalente que consiste em seis ligandos methoxyisobutyl-isonitrilo que rodeiam o centro metálico ( $^{99m}\text{Tc}$ ) (ver Figura 1.2) (6, 7).

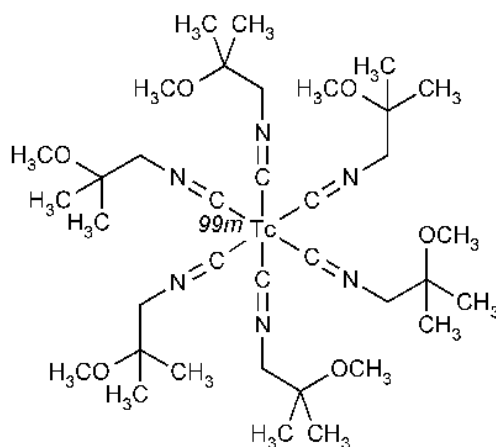


Figura 1.2 - Estrutura química do  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi (7)

O Sestamibi é um isonitrilo cuja extração à primeira passagem é de 55%-68% (5). Este radiofármaco está disponível comercialmente na forma de *kit* liofilizado, que é reconstituído e marcado radioativamente nos centros de MN, recorrendo ao eluído do gerador de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  (6).

A dose efetiva associada ao uso deste radiofármaco é de aproximadamente 8,7mSv, que corresponde a menos de metade da que se referiu anteriormente em relação ao uso do  $^{201}\text{Tl}$ . O órgão crítico é a bexiga (6).

O Sestamibi é lipofílico e entra nas células do miocárdio por transporte passivo, guiado pelo potencial de membrana negativo das células. Uma vez no miocárdio, o Sestamibi fixa-se nas mitocôndrias das células, pelo que a sua captação está dependente da função mitocondrial celular. A captação de Sestamibi é reduzida em casos de hipóxia secundária a isquémia miocárdica (5, 6).

Após a comprovação da utilidade clínica do  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi, o seu uso foi sendo generalizado por todo o mundo, devido às suas vantagens relativamente ao uso de  $^{201}\text{Tl}$ , tais como a dosimetria mais favorável para o doente e para os profissionais expostos, adequação das características físicas (pico energético) ao equipamento de

aquisição de imagem utilizado e amplitude de tempo em que se podem adquirir as imagens (6).

### 1.3.1.3 Tetrofosmina

A Tetrofosmina (difosfina) é o traçador tecneciado mais recentemente comercializado para o estudo da perfusão miocárdica. Este radiofármaco, à semelhança do Sestamibi, pode ser preparado *in situ*, através da marcação radioativa com  $^{99m}\text{Tc}$ , proveniente do gerador de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  (6).

A atividade de  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina recomendada para a realização da CPM é a mesma que se recomenda para o  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi. Contudo, a dose efetiva é de aproximadamente 7,5mSv, tratando-se de um valor ligeiramente inferior à do  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi (6).

A Tetrofosmina (ver Figura 1.3) é uma difosfina, cuja extração à primeira passagem é de cerca de 54% (5).

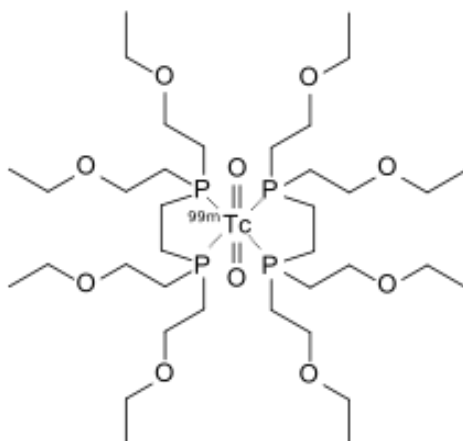


Figura 1.3 - Estrutura química do  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina (7).

A Tetrofosmina é, também, um catião lipofílico e entra nos miócitos por difusão passiva devido ao potencial de membrana negativo das células sãs. Uma vez dentro da célula, a Tetrofosmina mantém-se maioritariamente no citosol, sendo que apenas uma parte se vai fixar nas mitocôndrias (6).

#### 1.3.1.4 Sestamibi *versus* Tetrofosmina

Nos últimos dez anos, a utilização do  $^{201}\text{Tl}$  como agente de perfusão miocárdica foi caindo em desuso devido às desvantagens atrás mencionadas. Contudo, apesar de ambos os radiofármacos tecneciados apresentarem a mesma acuidade diagnóstica, existem pequenas diferenças que podem justificar a escolha de um ou de outro traçador. Em primeiro lugar, a radiomarcagem da Tetrofosmina trata-se de uma marcação simples, não sendo necessário fazer-se o aquecimento do *kit*, ao contrário do que acontece com a marcação do Sestamibi. Depois, e mais importante, a eliminação hepática da Tetrofosmina está descrita como sendo mais rápida, o que permite adquirir imagens mais cedo e com melhor qualidade (5, 6).

No que diz respeito ao protocolo de aquisição de imagem, o protocolo é independente do traçador tecneciado utilizado. Isto é, é possível realizar-se uma CPM num protocolo de um dia (esforço e repouso no mesmo dia) ou em dois dias (esforço e repouso realizados em dias distintos). No caso de se tratar do protocolo de um dia, a atividade administrada no segundo estudo deverá ser o triplo da primeira, independentemente do radiofármaco utilizado (2, 5, 6).

Nenhum dos radiofármacos tecneciados apresenta redistribuição, ao contrário do que sucedia com o  $^{201}\text{Tl}$ , o que significa que o tempo de espera entre a administração do radiofármaco e a aquisição de imagens pode ser maior, tornando-se em mais um benefício do uso dos agentes tecneciados, já que pode ser clinicamente vantajoso repetir a aquisição das imagens, quer por artefactos de movimento associados ao doente, quer por artefactos de atividade extracardíaca (fígado, vesícula biliar e intestino) que interferem com a correta interpretação das imagens obtidas (5,6).

A farmacocinética de ambos os radiofármacos tecneciados tem vindo a ser estudada desde a sua implementação na prática clínica. Sabe-se que a extração sanguínea de ambos os traçadores é bastante rápida, na ordem dos 3 a 5 minutos, e que posteriormente os traçadores são incorporados pelo músculo cardíaco e excretados através do fígado, vesícula biliar, intestino e rins. A proximidade anatómica do fígado, vesícula biliar e de algumas ansas intestinais podem comprometer a qualidade das imagens adquiridas e, conseqüentemente, o diagnóstico efectuado (6).

As Figura 1.4 e Figura 1.5 são imagens do VE e são exemplo de casos em que a atividade extracardíaca influencia a qualidade da imagem, podendo mesmo prejudicar a acuidade diagnóstica das mesmas. Estas imagens refletem a problemática até agora apresentada, já que a atividade extracardíaca existente pode impossibilitar a análise da imagem cardíaca (8).

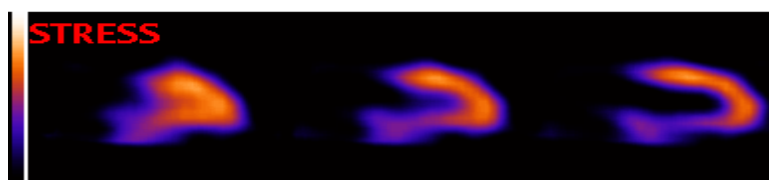


Figura 1.4 – CPM: imagens do longo eixo vertical do VE cardíaco com artefacto devido a atividade extracardíaca hepática.

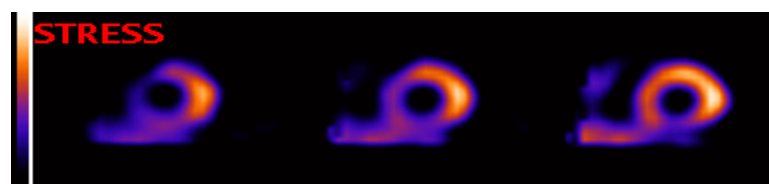


Figura 1.5 – CPM: imagens do curto eixo do VE cardíaco com artefacto devido a atividade extracardíaca intestinal.

Estudos efetuados demonstraram que a razão entre a captação no coração e no fígado é superior quando se utiliza  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina, sendo inferior no caso da utilização do  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi. Esta observação foi comprovada num estudo experimental realizado pelo grupo de Much (1997), que apresentou um gráfico representativo da razão coração-fígado ao longo do tempo, podendo o mesmo ser consultado na Figura 1.6 (9).

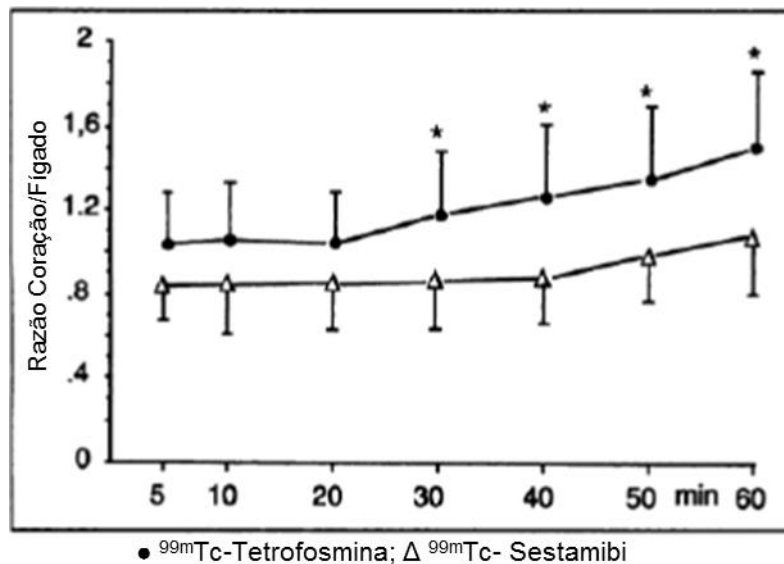


Figura 1.6 – Comparação da razão coração-fígado ao longo do tempo (9).

### 1.3.2 Comparação da qualidade de imagem em diferentes tipos de prova de estimulação cardíaca

Tal como foi descrito anteriormente, a utilização da CPM como técnica de imagem para estudo da perfusão miocárdica pode implicar a realização de uma Prova de Esforço.

O estudo em esforço pode ser feito mediante a realização de uma prova de esforço físico (em passadeira ou bicicleta) ou sobrecarga farmacológica (agentes vasodilatadores ou cronotrópicos) (4).

Um estudo previamente realizado e apresentado em congresso da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) em 2009, permitiu concluir que a prova de esforço (PE) induz menos efeitos secundários e melhor qualidade de imagem (por menor número de repetições de imagens por atividade infracardiaca) do que a prova de estimulação farmacológica com agente vasodilatador – Adenosina. Desta forma, o estudo concluiu que a prova de esforço físico pode ser vantajosa em termos de qualidade das imagens obtidas e conforto do doente (*cf.* Apêndice A) (10).

Contudo, a escolha do tipo de teste realizado tem em conta diversos fatores, tais como a capacidade física para a realização de esforço físico adequado, medicação em curso, entre outros. Os indivíduos que não possuam capacidade física para realizar a prova de esforço físico, quer por impossibilidade física, quer ainda por incapacidade de atingir o pico máximo de esforço (entre 85-100% da frequência cardíaca máxima calculada para a idade), poderão ser submetidos a uma prova de estimulação cardíaca com agentes vasodilatadores (Adenosina, Adenosina Trifosfato ou dipiridamol) ou por agentes inotrópicos (Dobutamina). Dada a rápida reversibilidade dos efeitos secundários dos agentes vasodilatadores, estes constituem a primeira opção na seleção do agente farmacológico para realização da prova de estimulação cardíaca (4).

No que diz respeito à qualidade de imagem e efeitos secundários, realizou-se outro trabalho experimental em que se compararam dois grupos submetidos a provas de estimulação farmacológica com Adenosina (nome comercial Adenoscan®) ou com Adenosina Trifosfato (ATP) (nome comercial Atepodin®). Este estudo concluiu que a prova de estimulação cardíaca com ATP induz menos efeitos secundários e melhor qualidade de imagem (mais uma vez por menor número de repetição da aquisição de imagens devidas a atividade extracardíaca) (cf. Apêndice B) (11).

Desta forma, é possível melhorar a qualidade das imagens obtidas através da escolha do tipo de esforço cardíaco efetuado. Porém, como é sabido, grande parte das vezes, não é possível realizar PE devido a condicionantes físicas e medicação tomada pelo doente, pelo que muitas vezes tem de se optar pela realização de estimulação cardíaca por infusão endovenosa de agente vasodilatador. Assim, torna-se pertinente tentar melhorar a qualidade das imagens obtidas através do estudo da farmacocinética do radiofármaco utilizado.

### 1.3.3 Melhoria contínua da qualidade de imagem

Sendo já consensual que a utilização de traçadores tecnecios é mais vantajosa, pelas várias razões anteriormente apontadas, o espírito crítico e evolutivo da técnica leva a que os protocolos de realização do exame sejam periodicamente revistos e repensados no intuito de manter a melhoria contínua dos cuidados de saúde prestados ao doente. Desta forma, depois de se otimizarem as condições de marcação do *kit*, a atividade administrada em cada uma das fases do exame, a adequação da atividade administrada ao peso ou superfície corporal do doente, o tempo de espera médio entre

a administração do radiofármaco e a aquisição de imagens, surge também a ideia de oferecer estímulos alimentares aos doentes, sendo teoricamente possível obterem-se imagens de melhor qualidade (12).

No âmbito desta temática, já foram realizados vários estudos, através dos quais se podem inferir alguns dos alimentos que promovem o aumento da excreção hepatobiliar de ambos os traçadores (12).

A título de exemplo, um estudo realizado em 2000 por um grupo holandês, liderado por Rijk e Dongen, testou a influência da toma de 150mL de leite 10min após a administração do radiofármaco, de 400mL de água 10min antes da aquisição da imagem, ou de ambos. A toma de 150mL de leite teve como objectivo o estímulo à contração da vesícula biliar, devido à gordura existente no leite, promovendo a excreção hepatobiliar e, conseqüentemente, a atividade extracardíaca que lhe pode estar associada. Já a toma de 400mL de água, 10 minutos antes da aquisição de imagem tem um objetivo bastante diferente. O aumento do conteúdo gástrico através da toma de água poderá fazer com que o espaço entre o coração e os órgãos infra-diafragmáticos aumente, diminuindo conseqüentemente a atividade extracardíaca adjacente ao coração (12).

A Tabela 1.1 sumariza os resultados obtidos neste estudo:

Tabela 1.1 – Percentagem de ocorrência de actividade extracardíaca com interferência na qualidade de imagem (12).

Grupo	N	Ação preventiva	Atividade que interfere com a imagem (%)
1	37	Nenhuma	83
2	33	Leite*	33
3	27	Água**	74
4	23	Leite*	61
5	12	Água**	67
6	20	Leite* e água**	20
* 10min após injeção    ** 10min antes da aquisição			

Através da análise da Tabela 1.1 pode constatar-se que a administração de leite e/ou água diminuiu a percentagem de atividade que interferia com a correta visualização do miocárdio. De entre os vários grupos testados, aquele que reduziu mais eficazmente a

atividade extracardíaca foi o que associou a toma de leite 10min após a administração do radiofármaco à toma de água 10min antes da aquisição das imagens (12).

Outros estudos foram efectuados, tendo Kunihoko Hirose publicado em 2008 um estudo no qual concluiu que a toma de água gaseificada melhorou a qualidade das imagens adquiridas (13).

Em 2010, Vieira L. publicou na sua tese de doutoramento o estudo que conclui que a ingestão de um chocolate com um teor lipídico conhecido e a ingestão simples de água podem melhorar o contraste da atividade no miocárdio por redução significativa da atividade gástrica e/ ou ansas intestinais, assim como do lobo esquerdo do fígado, concluindo que a ingestão de alimentos sólidos com lípidos pode melhorar a qualidade da imagem, aumentando a velocidade da passagem da Tetrofosmina pelo fígado e diminuindo a interferência hepática na parede inferior do miocárdio (14).

Apesar de já vários estudos terem sido desenvolvidos no sentido de testar a influência da ingestão de determinados alimentos na redução da atividade extracardíaca, grande parte dos estudos não refere a composição nutricional dos alimentos dados aos doentes; assim, torna-se impossível comparar os estudos, sem que se introduzam viés por inconsistência entre as refeições comparadas. Para além desta falta de informação do conteúdo nutricional dos alimentos já testados, a pesquisa até agora realizada permitiu perceber que a maioria dos alimentos testados até agora foi quase sempre semelhante, variando entre o leite, a água e o chocolate.

Para melhor compreender qual o estímulo alimentar mais adequado para estimular a excreção hepática, há que recordar a fisiologia da função hepatobiliar:

## **1.4 Fisiologia Hepatobiliar e o papel da Colecistoquinina na sua regulação**

O fígado produz e segrega cerca de 600 a 1000mL de bÍlis por dia, sendo esta armazenada na vesícula biliar (com uma capacidade máxima de 40 a 70 mL). Pouco tempo após uma refeição, a vesícula biliar contrai-se, em resposta à estimulação pela colecistoquinina e, em menor grau, por estimulação vagal, lançando grandes quantidades de bÍlis concentrada no intestino delgado (3).

Embora a bÍlis não contenha enzimas digestivas, desempenha um papel importante na digestão, diluindo e neutralizando o ácido gástrico e emulsionando as gorduras (3).

Estas gorduras – os lÍpidos – são moléculas insolúveis, ou pouco solúveis, em gua. Fazem parte deste grupo o triacilglicerol, os fosfolÍpidos, os esteróides e as vitaminas lipossolúveis. O primeiro passo na digestão dos lÍpidos  a sua emulsificao – a transformao de grandes gotÍculas de lÍpidos em gotas menores. A emulsificao, ao diminuir o tamanho das gotÍculas lipÍdicas, aumenta a área exposta  ao das enzimas, favorecendo a sua digestão. Este processo  concluÍdo pelos sais biliares, segregados pelo fÍgado e armazenados na vesÍcula biliar (15).

A colecistoquinina - uma hormona polipeptÍdica produzida no intestino delgado -  uma hormona do sistema gastro-intestinal, sendo a sua excreo estimulada pela ingestão de uma refeio, aumentando a concentrao plasmática para cinco a dez vezes mais do que em perÍodo de jejum. Os nÍveis ps prandiais de colecistoquinina permanecem elevados por cerca de trs a cinco horas. A secreo de colecistoquinina  estimulada após a ingestão de alimentos com teor lipÍdico elevado, visto que a bÍlis que  libertada em consequência do aumento dos nÍveis de colecistoquinina tem como funo a emulsificao destes mesmos lÍpidos. Também os péptidos e os hidratos de carbono têm capacidade de estimular a libertao de colecistoquinina, ainda que o seu efeito seja menos potente (15-17).

A importância da administrao de uma refeio com elevado teor lipÍdico tem vindo a ser debatida, sendo que grande parte dos centros de MN consideram-na útil. Contudo, os alimentos oferecidos aos doentes baseiam-se no conhecimento de que os alimentos ricos em gordura estimulam a contrao da vesÍcula biliar, sendo que na maior parte dos casos, a avaliao da sua eficiência na melhoria da qualidade das imagens  baseada na avaliao empÍrica (4, 17).

## Capítulo 2. Metodologia e métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica relativamente ao teor lipídico de diversos alimentos para que se pudesse selecionar aquele que teoricamente tem mais potencial para aumentar a excreção hepatobiliar. De acordo com a literatura consultada, os lípidos são os nutrientes com maior capacidade de estimulação da contração da vesícula biliar, devido à libertação da colecistoquinina. Esta contração da vesícula biliar promove a passagem do conteúdo hepático e biliar para o intestino. Desta forma, a contração da vesícula biliar permitirá também a passagem da Tetrofosmina do fígado para o intestino delgado.

A colheita de imagens foi realizada nos serviços de Medicina Nuclear do Hospital Cuf Descobertas e do Hospital Particular de Almada – NuclearMed. Em ambos os serviços, a Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio é realizada segundo o protocolo de um ou de dois dias. No caso de se tratar de um estudo de um dia, administra-se uma atividade de 400MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina (para um adulto de 70Kg) no primeiro estudo, sendo adaptável ao peso de cada indivíduo. No segundo estudo, é utilizada uma atividade três vezes superior àquela que se utilizou no primeiro estudo. O tempo de espera entre injeções (entre repouso e esforço) é de, pelo menos, duas horas.

No caso de se tratar de um estudo de dois dias, é administrada uma atividade de 600MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina em ambos os estudos.

### 2.1 Amostra

Os indivíduos incluídos no presente trabalho experimental (N=65), são indivíduos que se dirigiram ao serviço de Medicina Nuclear do Hospital Cuf Descobertas ou à NuclearMed com indicação clínica para realização de Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio.

Foram apenas incluídos no presente estudo, aqueles que realizaram prova de estimulação farmacológica com Atepodin® (ATP) e cuja história clínica não incluía

doença hepatobiliar ou intestinal conhecidas. De entre os indivíduos que realizaram prova de estimulação com Atepodin®, a seleção para este estudo foi feita de forma aleatória.

Os dados foram adquiridos entre os meses de Abril e Novembro do ano de 2012.

A caracterização da amostra será feita no próximo capítulo (cf. Capítulo 3).

## 2.2 Método de colheita de dados

### 2.2.1 Protocolo do procedimento experimental

Foram criados três grupos experimentais:

Grupo 1 (G1) – indivíduos que não receberam estímulo alimentar após realização de prova de estimulação farmacológica – *mantiveram o jejum*;

Grupo 2 (G2) – indivíduos que consumiram um queque de laranja e 200mL de leite meio gordo – *estímulo alimentar habitualmente utilizado no serviço*.

Grupo 3 (G3) – indivíduos que consumiram um queque de laranja contendo 10g de manteiga meio gorda e 200mL de leite meio gordo – *estímulo alimentar novo*.

A Tabela 2.1 resume os estímulos alimentares dados aos indivíduos de cada grupo:

Tabela 2.1 – Alimentos ingeridos pelos elementos de cada grupo.

Grupo	Queque de laranja	Leite meio gordo	Manteiga
1 (N=19)	X	X	X
2 (N=23)	√	√	X
3 (N=23)	√	√	√

A composição nutricional dos alimentos utilizados, encontra-se resumida na Tabela 2.2.

Tabela 2.2 - Composição nutricional dos alimentos utilizados.

	<b>Queque laranja (40g)</b>	<b>Leite meio gordo (200mL)</b>	<b>Manteiga (10g)</b>
<b>Energia (kcal)</b>	193,00	94,00	74,00
<b>Proteínas (g)</b>	2,20	6,60	0,06
<b>Hidratos de Carbono (g)</b>	17,30	9,60	0,07
<b>Dos quais açúcares (g)</b>	8,50	9,60	0,07
<b>Lípidos (g)</b>	12,80	3,20	8,16
<b>Dos quais saturados (g)</b>	1,80	1,80	5,10

Desta forma pode verificar-se, através da consulta da Tabela 2.3, que o G1 não consumiu lípidos após a realização da prova de estimulação cardíaca com Atepodin®; o G2 consumiu 16g de lípidos e o G3 consumiu um total de 24,16g de lípidos por refeição, tratando-se do grupo que consumiu uma maior quantidade de lípidos.

Tabela 2.3 - Conteúdo lipídico Total das refeições preparadas.

<b>Grupo</b>	<b>Conteúdo lipídico da refeição (g)</b>
<b>G1</b>	0,00
<b>G2</b>	16,00
<b>G3</b>	24,16

Todos os indivíduos incluídos neste estudo realizaram um estudo dinâmico (condições de aquisição na Tabela 2.5) após a realização da estimulação farmacológica com Atepodin®.

Os elementos do G1 realizaram a aquisição do estudo dinâmico imediatamente após o fim da prova de estimulação cardíaca farmacológica.

Os elementos do G2, ingeriram o queque de laranja e os 200mL de leite meio gordo, imediatamente após a sua saída da sala onde decorreu a prova de estimulação cardíaca.

Já os elementos do G3, consumiram o queque de laranja recheado com 10g de manteiga (previamente preparado), assim como os 200mL de leite meio gordo, assim que lhes foi permitido sair da sala de provas de esforço.

O tempo entre a administração endovenosa do radiofármaco e o início da aquisição do estudo dinâmico variou entre 5 a 15 minutos e o tempo total de aquisição do estudo dinâmico variou entre 30-45 min, dependendo da disponibilidade do equipamento de aquisição de imagens – câmara gama.

## 2.2.2 Caracterização do equipamento de aquisição de imagens – Câmara Gama GE Infinia ®

A CG GE Infinia®, modelo Infinia II – 3/8” está equipada com dois detetores. Cada um dos detetores é composto pelo cristal, guia de luz, Tubos Fotomultiplicadores (PMT) e colimador. O Cristal que compõe este sistema é de Iodeto de Sódio, ativado com Tálcio – NaI(Tl).

As propriedades do sistema, resumidas na Tabela 2.4, correspondem aos ensaios de aceitação do equipamento, com base nas normas NEMA.

Tabela 2.4 – Resumo das Propriedades do Sistema de acordo com os ensaios de aceitação do equipamento

<b>Propriedades do Sistema</b>	
Resolução de Energia Intrínseca	11%
Resolução espacial intrínseca (CFOV/UFOV) (segundo eixo x e y)	3,9 / 3,8
Sensibilidade planar do sistema (cts/min/MBq) Detetor 1	4071,7 ± 18,7
Sensibilidade planar do sistema (cts/min/MBq) Detetor 2	4052,5 ± 26,33

Ao equipamento, encontra-se associada uma estação de aquisição e dois sistemas de processamento de imagem: Xeleris® e Hermes®.

### 2.2.3 Condições de aquisição do estudo dinâmico

As condições de aquisição do estudo dinâmico foram introduzidas no sistema de aquisição de imagem e estão resumidas na Tabela 2.5.

Tabela 2.5 – Condições de aquisição do estudo dinâmico.

<b>Tempo por frame</b>	60 segundos
<b>Número de frames</b>	Entre 30 a 45
<b>Matriz</b>	128x128
<b>Pico de energia/ janela de energia</b>	Centrado nos 140keV / +/- 10%
<b>Posicionamento do doente</b>	Decúbito dorsal, braços ao longo do corpo
<b>Projeção/</b>	Anterior

## 2.3 Análise e tratamento dos dados

Para a análise das imagens obtidas, utilizou-se o *software* Hermes® para se desenharem Regiões de Interesse (ROI, do acrónimo inglês *region of interest*) nas seguintes regiões anatómicas, tal como se pode ver na Figura 2.1:

- 1) Coração
- 2) Fígado
- 3) Vias Biliares
- 4) Intestino

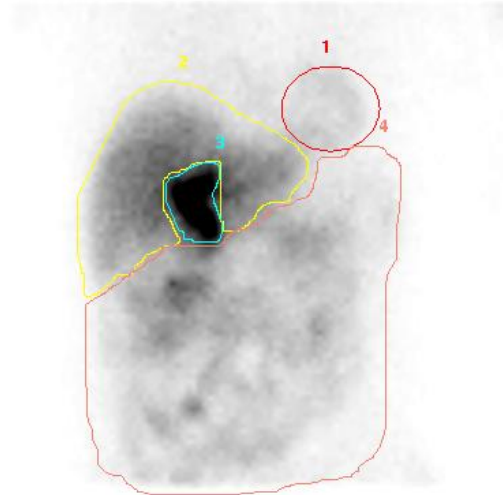


Figura 2.1 – Exemplo representativo das ROI efectuadas em sistema HERMES® .

As contagens em cada uma das ROI foram analisadas ao longo do tempo em sistema Excel® e SPSS®.

A análise dos dados obtidos foi feita através do cálculo, indivíduo a indivíduo, das seguintes razões:

- 1) Razão Fígado/Total
- 2) Razão Vias Biliares/ Total
- 3) Razão Intestino/ Total
- 4) Razão Fígado e Vias Biliares/ Total

Entende-se como “Total” a soma das contagens obtidas nas ROI 1), 2), 3) e 4).

Em sistema Excel® pretende-se obter a representação gráfica de cada uma destas razões para os três grupos experimentais (ao longo do tempo); em sistema SPSS® pretende-se avaliar se existem diferenças estatisticamente significativas inter grupo.

### 2.3.1 Análise estatística dos dados

Para a análise estatística dos dados obtidos no presente estudo, realizar-se-á a análise descritiva das características da amostra, assim como a aplicação de testes estatísticos para a análise da significância estatística dos resultados obtidos.

A amostra será caracterizada estatisticamente em termos de média, desvio padrão, valores máximo e mínimo, quanto ao parâmetro idade. Os parâmetros Índice de Massa Corporal (IMC), género, Fatores de Risco (FR) e Medicação em curso serão caracterizados em termos percentuais.

Os parâmetros Razão Fígado/Total; Razão Vias Biliares/ Total; Razão Intestino/ Total e Razão Fígado e Vias Biliares/ Total serão, em primeiro lugar, analisados graficamente através de Curvas Atividade/tempo.

Posteriormente, e visto que se trata de uma análise estatística que pretende avaliar a significância das diferenças entre três amostras independentes, optou-se por realizar o teste de hipóteses Anova a um fator, para um nível de significância de 5% (considera-se haver diferença quando valor- $p < 0,05$ ). A aplicação deste teste paramétrico é possível, dado que se assume, com base no Teorema do Limite Central, que a amostra apresenta distribuição média normal, devido ao fato de se tratar de uma amostra de  $n > 30$  (18).

O teste Anova a um fator será aplicado em cada um dos minutos analisados no presente estudo, permitindo avaliar a diferença entre grupos ao longo de todos os minutos do estudo. As hipóteses deste teste estatístico são:

H0: não existem diferenças significativas entre os três grupos ( $\mu_{G1} = \mu_{G2} = \mu_{G3}$ )

H1: existem diferenças significativas entre, pelo menos, um par de grupos ( $\mu_{G1} \neq \mu_{G2} \neq \mu_{G3}$  entre pelo menos um par)

Após a aplicação do teste Anova a um fator, será necessário aplicar um teste *post hoc* de comparações múltiplas com o intuito de verificar quais são os pares de grupos que diferem significativamente entre si. O teste aplicado será o teste de *Tukey* com as seguintes hipóteses:

H0: não existem diferenças significativas entre o par ( $\mu_{G1} = \mu_{G2}$  ou  $\mu_{G1} = \mu_{G3}$  ou  $\mu_{G2} = \mu_{G3}$ )

H1: existe diferença significativa entre o par analisado ( $\mu_{G1} \neq \mu_{G2}$  ou  $\mu_{G1} \neq \mu_{G3}$  ou  $\mu_{G2} \neq \mu_{G3}$ )

## **2.4 Ética**

Durante o período de recolha de dados, todos os participantes foram devidamente informados de que a realização do estudo dinâmico adicional não representaria risco para a sua saúde, exposição adicional à radiação nem aumento do tempo de permanência no serviço. Todos os participantes concordaram com a realização deste estudo.

Os dados recolhidos foram analisados e processados de forma totalmente anónima.

## Capítulo 3. Resultados

Após a colheita de dados, em primeiro lugar foi efetuada uma análise e caracterização da amostra. Posteriormente apresentar-se-ão as comparações entre grupos efectuadas.

### 3.1 Análise descritiva da amostra

A idade média dos elementos da amostra total é de 64,5 anos  $\pm$  11,03; o Índice de Massa Corporal (IMC) médio dos indivíduos é de 28,3  $\pm$  4,06. 52,3% dos doentes incluídos nesta investigação eram do género feminino, enquanto que 47,7% era do género masculino (*cf.* Tabela 3.1)

Tabela 3.1 – Caracterização da amostra quanto ao género, Idade e IMC.

	<b>Total</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>Valor-p**</b>
<b>N</b>	65	19	23	23	-
<b>% Feminino/Masculino</b>	52,3/47,7	53,3/46,7	52,0/48,0	51,6/48,4	-
<b>Idade (anos)</b>	64,5 $\pm$ 11,0	62,5 $\pm$ 10,9	65,1 $\pm$ 10,7	63,1 $\pm$ 11,2	> 0,05
<b>IMC*</b>	28,32 $\pm$ 4,1	27,3 $\pm$ 4,2	28,7 $\pm$ 4,1	28,8 $\pm$ 4,0	> 0,05

\* IMC = Índice de Massa Corporal

\*\* Anova a um fator

A análise dos fatores de risco (FR) para a doença coronária é também importante para a avaliação e caracterização desta amostra. Assim, a Tabela 3.2 apresenta a percentagem de ocorrência dos FR na amostra estudada.

Tabela 3.2 – Caracterização da amostra quanto aos Fatores de Risco.

<b>Fator de Risco</b>	<b>Total</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>
<b>% HTA*</b>	60,0	58,1	60,9	61,0
<b>% DM2*</b>	18,5	18,3	18,7	18,5
<b>% Tabagismo</b>	15,4	15,7	15,2	15,3
<b>% Dislipidemia</b>	53,8	53,1	53,9	54,4
<b>% AF*</b>	18,5	18,4	18,5	18,6
<b>% Obesidade</b>	32,3	32,0	32,1	32,8
<b>% Menopausa (♀)</b>	76,5	76,0	76,4	77,1

\* HTA - Hipertensão Arterial; DM2 – Diabetes Mellitus (Tipo 2); AF – Antecedentes Familiares

Verifica-se que o FR mais frequente entre as mulheres foi a Menopausa com 76,5% da amostra.

Através da análise da amostra total (Homens e Mulheres), o FR mais frequente foi a Hipertensão arterial (HTA) com 60% da amostra, seguido da dislipidemia com 53,8% e da Obesidade com 32,3%. Os FR menos frequentes foram o Tabagismo com 15,4%, a Diabetes (DM2) com 18,5%, tal como os antecedentes familiares de doença coronária (AF) com iguais 18,5%.

Para além dos dados antropométricos e FR, é também importante saber qual a terapêutica farmacológica efetuada pelos elementos da amostra. Desta forma, foi também analisada descritivamente a terapêutica farmacológica efetuada pelos elementos que compõem a amostra (cf. Tabela 3.3).

Tabela 3.3 – Caracterização da amostra quanto à medicação tomada.

<b>Medicação</b>	<b>Total</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>
<b>% BB*</b>	35,4	35,3	35,2	35,7
<b>% IECA*</b>	24,6	24,6	24,7	24,5
<b>% BCCa*</b>	27,7	27,5	27,6	28,0
<b>% ARA II*</b>	26,2	26,0	26,3	26,3
<b>% NTG*</b>	15,4	15,0	15,6	15,6

\* BB – Bloqueadores beta; IECA – Inibidores da Enzima de Conversora da Angiotensina; BCCa – Bloqueadores dos Canais de Cálcio; ARA II – Antagonista dos recetores da angiotensina II; NTG – Nitroglicerina (nitratos)

## 3.2 Comparações intergrupo

Neste subcapítulo apresentar-se-ão os resultados obtidos nas comparações entre os três grupos. As comparações serão demonstradas através da apresentação de gráficos e de tabelas-resumo dos testes estatísticos aplicados para a significância das diferenças entre os grupos.

Foi possível realizar-se um estudo com 65 elementos na amostra (N=65), estando distribuídos da seguinte forma:

G1: N = 19

G2: N = 23

G3: N = 23

### 3.2.1 Atividade Hepática

No que diz respeito à atividade hepática (considerando atividade como função das contagens obtidas na ROI hepática em cada minuto), os estudos dinâmicos adquiridos permitiram avaliar a evolução da atividade hepática ao longo do tempo (40min de estudo dinâmico).

Optou-se por realizar a média da razão fígado/total dos indivíduos estudados, para cada minuto separados pelo respetivo grupo. Desta forma, obteve-se uma curva razão (fígado/Total) / tempo para cada grupo estudado.

Desta forma, a Figura 3.1 representa o comportamento da atividade hepática ao longo do tempo, para cada grupo: G1, G2 e G3.

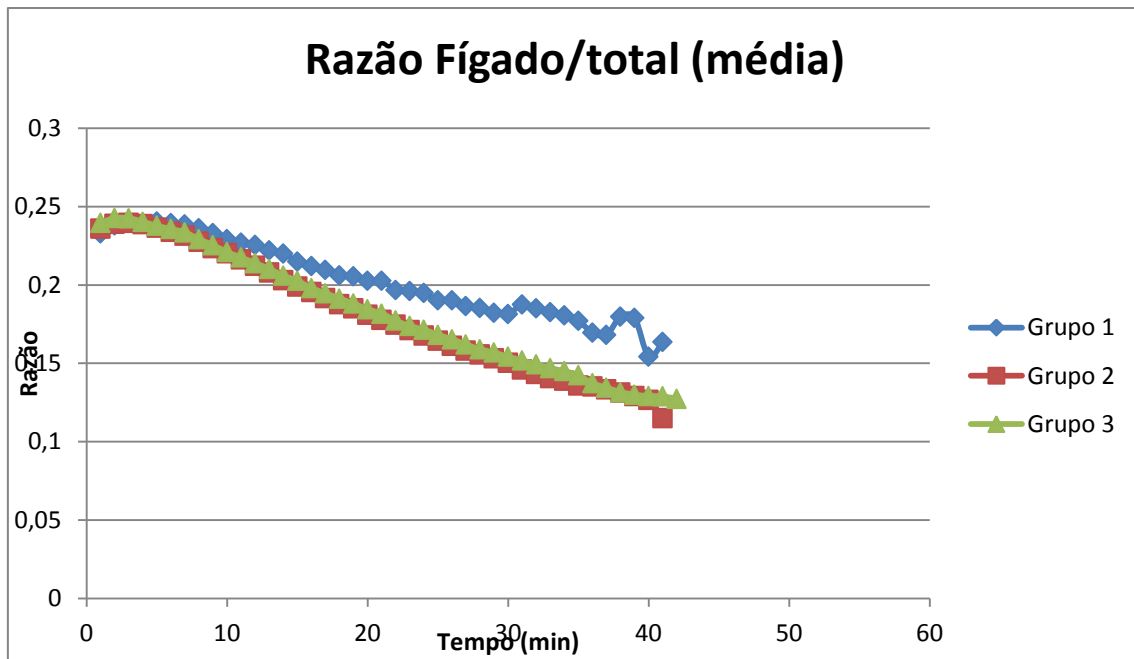


Figura 3.1 – Representação gráfica da atividade hepática (média) ao longo do tempo, para os três grupos.

Através da análise do gráfico da Figura 3.1 pode constatar-se que para os três grupos de doentes o valor inicial da razão fígado/total, é similar.

Todos os grupos apresentam uma tendência de decréscimo da atividade hepática ao longo do estudo.

Verificou-se ainda que o decréscimo foi de menor dimensão no grupo G1 (em jejum) do que nos grupos G2 e G3.

Os resultados do teste ANOVA a um fator, apresenta-se resumido na Tabela 3.4, podendo ser consultado no Apêndice D.

Tabela 3.4 – Resumo valores-p do teste ANOVA a um fator: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade Hepática, ao longo do tempo.

<b>Minuto</b>	<b>Valor p *</b>	<b>Minuto (cont.)</b>	<b>Valor p (cont) *</b>
1	0,941	21	0,401
2	0,964	22	0,479
3	0,982	23	0,377
4	0,997	24	0,335
5	0,982	25	0,378
6	0,963	26	0,285
7	0,939	27	0,296
8	0,905	28	0,260
9	0,880	29	0,278
10	0,883	30	0,234
11	0,849	31	0,105
12	0,783	32	0,104
13	0,757	33	0,104
14	0,672	34	0,102
15	0,711	35	0,101
16	0,673	36	0,283
17	0,642	37	0,257
18	0,630	38	0,081
19	0,553	39	0,072
20	0,509	40	0,536

\* Diferenças estatisticamente significativas para valor de  $p < 0,05$

Dado que para este teste estatístico foi utilizado um valor-p de 0,05, verifica-se que todos os valores-p obtidos são superiores a 0,05, pelo que se considera que os três grupos não são estatisticamente diferentes em nenhum dos minutos analisados para o parâmetro Atividade Hepática.

### 3.2.2 Atividade nas Vias Biliares

Tal como se fez para a análise da atividade hepática ao longo do tempo, também se traçou um gráfico Atividade/Tempo para a atividade nas vias biliares, tal como se pode verificar na Figura 3.2.

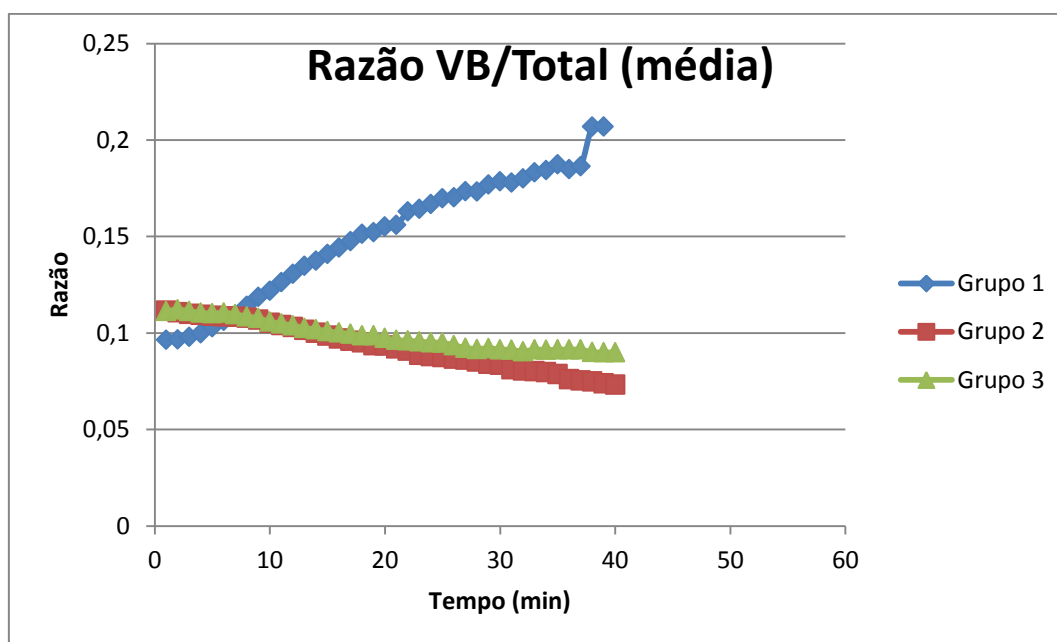


Figura 3.2 - Representação gráfica da atividade nas vias biliares (média) ao longo do tempo, para os três grupos.

Este gráfico permite observar que a atividade inicial nas Vias Biliares (razão vias biliares/total) é ligeiramente superior nos grupos 2 e 3. Adicionalmente, a atividade nas vias biliares nos grupos G2 e G3 tem tendência a decrescer ao longo do tempo e de forma semelhante em ambos os grupos. Já no G1, a atividade nas vias biliares apresenta o comportamento oposto, isto é, aumenta ao longo do tempo, distanciando-se bastante da atividade nos G2 e G3.

A análise da significância estatística das diferenças entre grupos foi analisada em SPSS® e pode ser vista no Apêndice E. A Tabela 3.5 resume os valores-p obtidos.

Tabela 3.5 – Resumo valores-p do teste ANOVA a um fator: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade nas Vias Biliares, ao longo do tempo.

<b>Minuto</b>	<b>Valor p *</b>	<b>Minuto (cont.)</b>	<b>Valor p (cont) *</b>
1	0,483	21	0,000
2	0,491	22	0,000
3	0,590	23	0,000
4	0,711	24	0,000
5	0,866	25	0,000
6	0,953	26	0,000
7	0,994	27	0,000
8	0,897	28	0,000
9	0,673	29	0,000
10	0,456	30	0,000
11	0,242	31	0,000
12	0,118	32	0,000
13	<b>0,049</b>	33	0,000
14	<b>0,027</b>	34	0,000
15	<b>0,012</b>	35	0,000
16	<b>0,005</b>	36	0,000
17	<b>0,003</b>	37	0,000
18	<b>0,001</b>	38	0,000
19	<b>0,001</b>	39	0,000
20	<b>0,001</b>	40	0,000

\* Diferenças estatisticamente significativas para valor de  $p < 0,05$

Para um nível de significância de 0,05 ( $p=0,05$ ), verifica-se que a partir do minuto 13, o valor-p obtido nesta análise foi sempre inferior a 0,05, pelo que se infere que existem diferenças estatisticamente significativas entre, pelo menos, dois dos grupos testados. Para saber quais os grupos que diferem entre si, ou se são todos significativamente diferentes, é necessário aplicar o teste estatístico de *Tukey* que permite fazer comparações múltiplas. O resultado integral do *Output* do SPSS® para este teste encontra-se no Apêndice F, sendo a Tabela 3.6 apenas um resumo dos resultados do teste.

Tabela 3.6 – Resumo teste *Tukey* para comparações múltiplas: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade nas Vias Biliares, ao longo do tempo

Minuto	Comparação	Valor p *	Minuto (cont.)	Comparação	Valor p (cont.) *
13	G1-G2	0,061	25	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,070		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,997		G2-G3	0,871
14	G1-G2	0,033	26	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,046		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,986		G2-G3	0,887
15	G1-G2	0,015	27	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,022		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,979		G2-G3	0,913
16	G1-G2	0,007	28	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,012		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,965		G2-G3	0,902
17	G1-G2	0,003	29	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,007		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,951		G2-G3	0,852
18	G1-G2	0,002	30	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,003		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,955		G2-G3	0,860
19	G1-G2	0,001	31	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,003		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,916		G2-G3	0,785
20	G1-G2	0,001	32	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,002		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,952		G2-G3	0,758
21	G1-G2	0,001	33	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,001		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,943		G2-G3	0,752
22	G1-G2	0,000	34	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,001		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,925		G2-G3	0,000
23	G1-G2	0,000	35	G1-G2	0,749
	G1-G3	0,000		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,875		G2-G3	0,000
24	G1-G2	0,000			
	G1-G3	0,000			
	G2-G3	0,874			

\* Diferenças estatisticamente significativas para valor de  $p < 0,05$

A análise da Tabela 3.6 permite constatar que as diferenças estatisticamente significativas entre os grupos são sempre verificadas entre o G1 e o G2 ou entre o G1

e o G3. Os G2 e G3 nunca diferem significativamente entre si. Pode ainda constatar-se que à medida que aumenta o tempo, as diferenças entre o G1 e os G2 e G3 aumentam também, visto que o valor-p diminui.

### 3.2.3 Atividade Intestinal

Para avaliar o comportamento da atividade intestinal ao longo do tempo, gerou-se um gráfico Atividade/Tempo, à semelhança do que se fez anteriormente para os restantes parâmetros.

A Figura 3.3 representa o comportamento médio da atividade intestinal ao longo do tempo, para os três grupos de estudo.

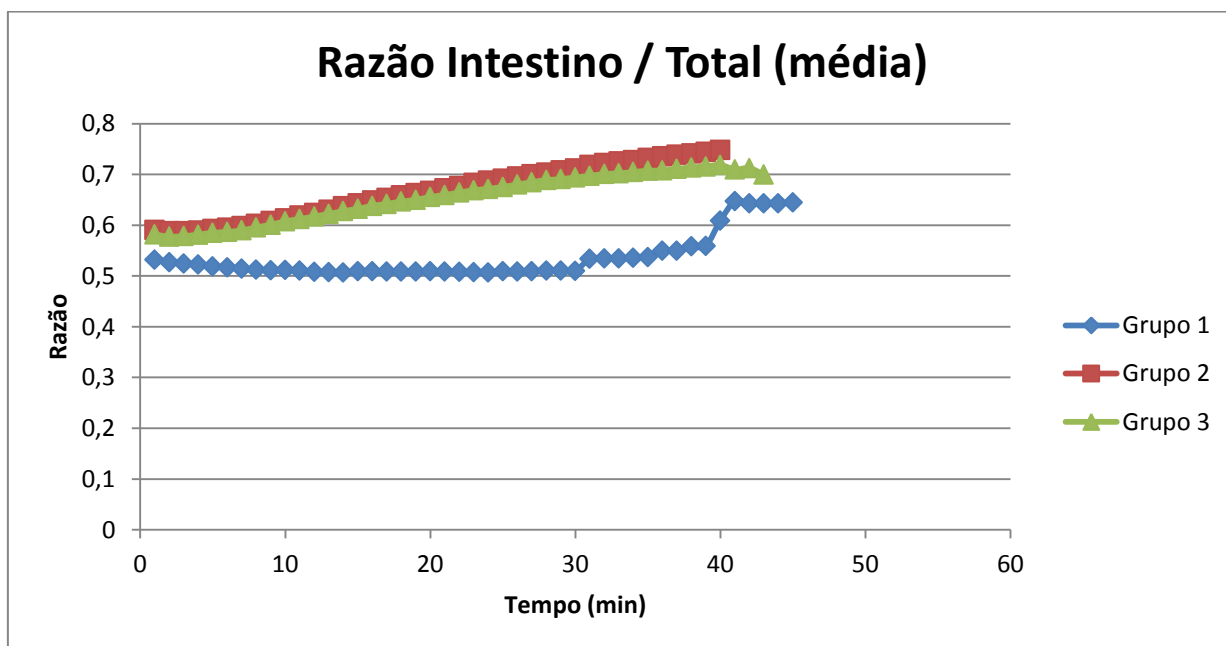


Figura 3.3 - Representação gráfica da atividade intestinal (média) ao longo do tempo, para os três grupos.

O gráfico da Figura 3.3 demonstra que a atividade intestinal foi sempre superior nos G2 e G3, apresentando uma atividade inicial ligeiramente mais elevada e mantendo

sempre a tendência crescente. O G1 apresenta atividade intestinal mais baixa, sendo que o seu aumento só é mais evidente a partir dos 30 minutos, aproximadamente.

A análise da significância estatística das diferenças entre grupos foi analisada em SPSS® e pode ser vista no Apêndice G. A Tabela 3.7 resume os valores-p obtidos.

Tabela 3.7 – Resumo valores-p do teste ANOVA a um fator: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade intestinal, ao longo do tempo.

<b>Minuto</b>	<b>Valor p *</b>	<b>Minuto (cont.)</b>	<b>Valor p (cont) *</b>
1	0,142	21	0,000
2	0,128	22	0,000
3	0,100	23	0,000
4	0,077	24	0,000
5	0,043	25	0,000
6	0,030	26	0,000
7	0,019	27	0,000
8	0,010	28	0,000
9	0,006	29	0,000
10	0,004	30	0,000
11	0,002	31	0,000
12	0,001	32	0,000
13	0,000	33	0,000
14	0,000	34	0,000
15	0,000	35	0,000
16	0,000	36	0,000
17	0,000	37	0,000
18	0,000	38	0,000
19	0,000	39	0,000
20	0,000	40	0,004

\* Diferenças estatisticamente significativas para valor de  $p < 0,05$

A Tabela 3.7 demonstra que para um nível de significância de 0,05, existem diferenças significativas entre, pelo menos, dois grupos a partir do minuto 5.

Desta forma, é necessário fazer novamente o teste de comparações múltiplas – teste de *Tukey*.

Tabela 3.8 – Resumo teste *Tukey* para comparações múltiplas: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade Intestinal, ao longo do tempo.

Minuto	Comparação	Valor p *	Minuto (cont.)	Comparação	Valor p (cont)*
5	G1-G2	0,046	17-29	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,079		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,955		G2-G3	≥0,800
6	G1-G2	0,031	30	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,061		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,938		G2-G3	0,792
7	G1-G2	0,020	31	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,041		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,940		G2-G3	0,642
8	G1-G2	0,011	32	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,021		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,955		G2-G3	0,627
9	G1-G2	0,007	33	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,013		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,957		G2-G3	0,593
10	G1-G2	0,005	34	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,008		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,971		G2-G3	0,604
11	G1-G2	0,002	35	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,004		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,963		G2-G3	0,555
12	G1-G2	0,001	36	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,002		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,960		G2-G3	0,582
13	G1-G2	0,001	37	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,001		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,949		G2-G3	0,596
14	G1-G2	0,000	38	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,001		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,927		G2-G3	0,590
15	G1-G2	0,000	39	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,001		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,906		G2-G3	0,572
16	G1-G2	0,000	40	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,000		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,906		G2-G3	0,554

\* Diferenças estatisticamente significativas para valor de  $p < 0,05$

Através da análise da Tabela 3.8 é possível verificar que o G1 é sempre significativamente diferente de G2 e G3 (entre os 5 e os 40 minutos), sendo essa diferença máxima ( $p=0,000$ ) a partir do minuto 16. Os G2 e G3 não diferem significativamente entre si em nenhum dos minutos analisados, para um nível de significância de 0,05 (cf. Apêndice H).

### 3.2.4 Atividade Hepatobiliar

Até agora efectuou-se a análise do Fígado e das Vias Biliares separadamente para compreender o seu comportamento ao longo do tempo e para testar a influência da fisiologia hepática e biliar separadamente, na resposta ao estímulo dado. Dado que funcionam em conjunto, fígado e vias biliares serão analisados de seguida como estrutura una e cujo funcionamento conjunto contribui para a excreção do radiofármaco em questão.

Assim, para a análise estatística apresentada de seguida, foram somadas as ROI 2 (Fígado) e 3 (Vias Biliares) em cada indivíduo, ao longo do tempo.

Obteve-se a representação gráfica da Figura 3.4.

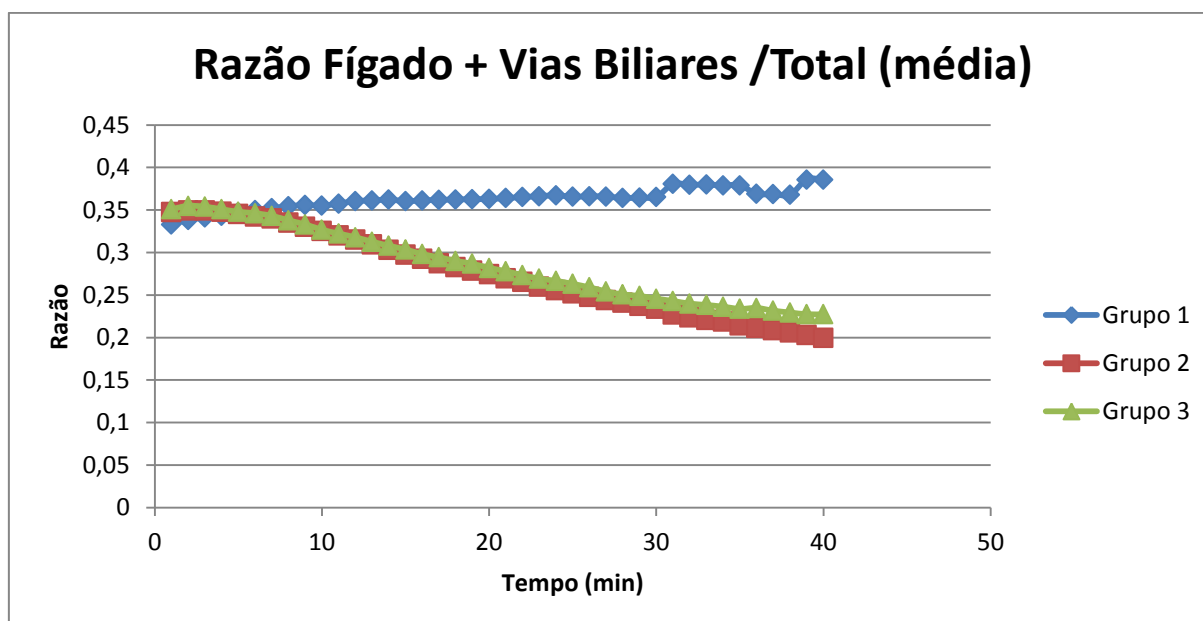


Figura 3.4 - Representação gráfica da atividade no fígado e vias biliares (média) ao longo do tempo, para os três grupos

Pela observação da Figura 3.4, verifica-se que a atividade hepatobiliar inicial é semelhante nos três grupos (ligeiramente inferior do G1). Ao longo do tempo, a atividade média dos G2 e G3 diminui constantemente e na mesma proporção, enquanto que a atividade no G1 mantém-se semelhante ao longo do tempo, com um ligeiro aumento a partir do minuto 33 e posterior decréscimo no minuto 40.

Para avaliar o significado estatístico das diferenças observadas, a Tabela 3.9 sumariza os valores-p obtidos através do teste ANOVA a um fator (*output* completo no Apêndice I).

Tabela 3.9 – Resumo valores-p do teste ANOVA a um fator: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade hepatobiliar, ao longo do tempo.

<b>Minuto</b>	<b>Valor p *</b>	<b>Minuto (cont.)</b>	<b>Valor p (cont) *</b>
1	0,736	21	0,003
2	0,787	22	0,002
3	0,870	23	0,001
4	0,952	24	0,001
5	0,993	25	0,001
6	0,956	26	0,000
7	0,885	27	0,000
8	0,728	28	0,000
9	0,573	29	0,000
10	0,461	30	0,000
11	0,308	31	0,000
12	0,189	32	0,000
13	0,122	33	0,000
14	0,071	34	0,000
15	0,053	35	0,000
16	0,032	36	0,000
17	0,022	37	0,000
18	0,014	38	0,000
19	0,010	39	0,000
20	0,006	40	0,283

\* Diferenças estatisticamente significativas para valor de  $p < 0,05$

Através da análise da Tabela 3.9, verifica-se que entre o minuto 16 e o 39 o valor-p é inferior a 0,05, pelo que existe diferença significativa entre dois dos grupos analisados. Desta forma, é necessário aplicar o teste de *Tukey* para comparações múltiplas.

Tabela 3.10 – Resumo teste *Tukey* para comparações múltiplas: Comparação dos três grupos no parâmetro Atividade Hepatobiliar, ao longo do tempo

Minuto	Comparação	Valor p*	Minuto (cont.)	Comparação	Valor p (cont)*
16	G1-G2	0,035	21	G1-G2	0,004
	G1-G3	0,058		G1-G3	0,008
	G2-G3	0,966		G2-G3	0,923
17	G1-G2	0,024	22	G1-G2	0,005
	G1-G3	0,044		G1-G3	0,002
	G2-G3	0,952		G2-G3	0,941
18	G1-G2	0,016	23-30	G1-G2	< 0,003
	G1-G3	0,031		G1-G3	< 0,003
	G2-G3	0,948		G2-G3	> 0,800
19	G1-G2	0,011	31-35	G1-G2	0,000
	G1-G3	0,024		G1-G3	0,000
	G2-G3	0,933		G2-G3	> 0,700
20	G1-G2	0,007	36-39	G1-G2	≤ 0,001
	G1-G3	0,015		G1-G3	≤ 0,001
	G2-G3	0,947		G2-G3	> 0,600

\* Diferenças estatisticamente significativas para valor de  $p < 0,05$

Através da análise da Tabela 3.10 pode verificar-se que os G2 e G3 são sempre bastante semelhantes entre si, visto que a condição  $p < \alpha$  verifica-se sempre. É possível verificar também que o G1 difere de G2 e de G3 em todos os minutos analisados nesta tabela, isto é, entre o minuto 16 e o minuto 39, o G1 é significativamente diferente dos G2 e G3 (cf. Apêndice J).

## Capítulo 4. Discussão

A CPM é um meio de diagnóstico disponível em MN cuja execução tem de ter em consideração diversos fatores – relacionados com o equipamento, com o radiofármaco utilizado, com o tipo de prova realizada, com o doente, entre outros.

No presente trabalho experimental, foi utilizada uma câmara-gama GE *Infinia*® cujos controlos de qualidade definidos para a prática diária foram sempre efetuados previamente. As condições de aquisição dos estudos foram sempre as mesmas em todas as imagens obtidas (*c.f.* Tabela 2.), à exceção do tempo de aquisição. As imagens foram sempre adquiridas com, pelo menos, trinta minutos, variando entre os trinta e os quarenta e cinco minutos. A razão principal para que o tempo de aquisição de imagem não fosse fixo no seu limite temporal prende-se com questões práticas de gestão do tempo dos equipamentos dos serviços onde este trabalho foi desenvolvido.

No que diz respeito ao radiofármaco utilizado, é sabido que existem dois radiofármacos tecnecios disponíveis para a realização da CPM:  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi e  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina. Neste estudo, o radiofármaco utilizado foi sempre a  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina, dado tratar-se do radiofármaco implementado para realização da CPM nos serviços onde o presente trabalho experimental foi realizado. Apesar de ter sido planeado fazer comparação entre radiofármacos, quando se pôs em prática a componente experimental deste trabalho de investigação percebeu-se que a amostra obtida não teria dimensão suficiente para que pudesse ser dividida em duas partes (testando um radiofármaco em cada metade da amostra). Se assim tivesse acontecido, os dados obtidos não teriam dimensão válida para qualquer tipo de conclusão, dada a dimensão reduzida que cada grupo e subgrupo teria. Desta forma, para além da  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina se tratar do radiofármaco implementado nos serviços onde o trabalho prático decorreu, a pesquisa bibliográfica efetuada permitiu compreender que já é um fato que a  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina apresenta uma excreção hepática mais rápida do que o  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi, sendo que a  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina permite obter imagens de melhor qualidade técnica, mesmo quando as imagens são adquiridas com menor intervalo de tempo entre a administração endovenosa e o início da aquisição, tal como já tinha referido o grupo de trabalho de Munch em 1997 (9).

Os estudos dinâmicos foram sempre adquiridos no seguimento de uma prova de estimulação farmacológica com Atepodin®, visto tratar-se do procedimento que resulta em maior atividade extracardíaca e, conseqüentemente, pior qualidade de imagem (6). Desta forma, pretendeu-se testar um novo estímulo alimentar com o intuito de melhorar as imagens adquiridas após a realização da estimulação cardíaca com este agente vasodilatador. A melhoria da qualidade de imagem neste caso específico é muito importante, dada a quantidade de vezes que este tipo de teste tem de ser realizado, quer seja por condicionantes físicas do próprio doente (se tiver dificuldades motoras não poderá fazer prova de esforço), quer seja pela medicação em curso (bloqueadores beta, nitratos, por exemplo). Tratando-se da componente de esforço da CPM, a melhoria da qualidade técnica das imagens obtidas representam uma mais valia para a acuidade diagnóstica das mesmas.

A farmacocinética de um radiofármaco está necessariamente relacionada com o organismo de cada indivíduo. Contudo, o seu comportamento pode ser estudado através da aplicação de estudos metodologicamente pré-definidos. Sabe-se que a <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmina não tem apenas afinidade para os miócitos. A Tetrofosmina é um catião lipofílico e entra as células por difusão passiva, concentrando-se no citosol e nas mitocôndrias. O fato de este mecanismo não ser específico para as células cardíacas, permite à Tetrofosmina fixar-se em vários órgãos, de forma não seletiva, tais como fígado e as vias biliares. A visualização das vias biliares, intestino, rins e bexiga é possível devido ao fenómeno de excreção do radiofármaco que é feita maioritariamente por via intestinal, mas também renal (4).

A captação cardíaca da <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmina ocorre nos primeiros minutos após a administração endovenosa. Contudo, para além do músculo cardíaco, também o tecido hepático capta rapidamente o radiofármaco. Desta forma, é necessário esperar algum tempo para que a excreção hepática ocorra, de forma a que seja possível visualizar o músculo cardíaco sem a interferência de atividade infracardíaca adjacente. Este tempo de espera entre administração endovenosa e início da aquisição de imagem tem vindo a ser estudado para que se possa inferir qual o tempo ótimo para a aquisição de imagem (4).

Dado que a primeira condicionante da quantidade de atividade infracardíaca é a atividade hepática, pensa-se que através de um estímulo alimentar é possível acelerar o processo de excreção hepatobiliar, tal como já foi testado em estudos anteriores por diversos autores. As conclusões dos diversos estudos até hoje publicados não são

consensuais, sendo que os autores Dongen e Rijk demonstraram que a ingestão de 150mL melhorou a qualidade da imagem obtida (por diminuição da percentagem de estudos em que ocorria degradação da qualidade da imagem por actividade infracardiaca) (10). Posteriormente, Peace e Lloyd, verificaram que a ingestão de 150mL de leite e de 450mL de água não melhoraram a qualidade da imagem em comparação com o grupo de controlo incluídos nos seus estudos (17).

Através de pesquisa bibliográfica efetuada, sabe-se também que o radiofármaco captado pelo fígado é dirigido posteriormente para o intestino, através da contração da vesícula biliar. A contração da vesícula biliar é estimulada pela hormona colecistoquinina, cujos valores se elevam quando se é exposto a níveis mais elevados de alguns nutrientes, tais como hidratos de carbono, proteínas e, em maior escala, a lípidos. Fisher testou a resposta excretora da vesícula biliar à ingestão de refeições com diferentes composições, tendo concluído que a contração da vesícula biliar é mais rápida após ingestão de uma refeição líquida do que após a ingestão de uma refeição sólida (com a mesma composição), o que seria expectável devido ao fato de a passagem da refeição líquida pelo estômago ser mais rápida do que a refeição líquida. Este estudo permitiu ainda concluir que os lípidos promovem aumento da excreção biliar, por aumento da libertação de colecistoquinina, mas também as refeições com teores proteicos, por libertação de pequenos péptidos no intestino proximal. Contudo, este mecanismo continua a carecer de mais estudos para que possa ser compreendido melhor (18).

Considera-se, por pesquisa bibliográfica, que o nutriente que tem maior capacidade de promover contração da vesícula biliar é o lípido. Desta forma, oferecer aos doentes uma refeição com elevado teor lipídico pode, numa hipótese teórica, promover o aumento da excreção hepática do radiofármaco por estimulação da contração da vesícula biliar.

Nos serviços de MN onde a recolha de dados foi feita, é comum oferecer-se aos doentes – após a realização da estimulação cardíaca - uma refeição composta por leite e um bolo (queque). Apesar de se considerar empiricamente vantajoso oferecer esta refeição, torna-se importante testar a sua eficácia na melhoria da qualidade das imagens obtidas. Adicionalmente, foi feita uma pesquisa dos teores lipídicos de vários alimentos disponíveis comercialmente e verificou-se que a manteiga é o alimento cujo teor lipídico é mais elevado. Desta forma, optou-se por criar um grupo em que se testou a resposta fisiológica à refeição habitualmente dada nestes serviços (leite e

queque) e um grupo em que se adicionou 10g de manteiga ao queque habitual. Desta forma, o teor lipídico da refeição do G2 foi de 16g, enquanto que o teor lipídico do G3 foi de 24,16g. Foi ainda criado um grupo em que o teor lipídico ingerido foi nulo, pois a este grupo não foi dada nenhuma refeição (G1), tal como pode ser verificado na Tabela 2.3.

O gráfico da Figura 3.1 representa a atividade hepática média ao longo do tempo e para cada minuto. Pela análise do gráfico, pode verificar-se que os três grupos apresentam uma captação hepática inicial semelhantes e todos demonstram tendência para diminuir essa captação ao longo do tempo. Contudo, o G1 parece ter um decréscimo de contagens mais lento, sendo que no final apresenta maior captação hepática dos que os outros dois grupos. Esta verificação pode significar que o G1 difere dos G2 e G3, pelo que é necessário analisar o significado estatístico das diferenças observadas graficamente, para que se possa comprovar ou negar a diferença observada graficamente. Através do teste ANOVA a um fator, verificou-se que para um nível de significância de 0,05, não existem diferenças significativas entre nenhum dos grupos, pois os valores-p obtidos foram sempre superiores a 0,05. Desta forma, pode inferir-se que o teor lipídico ingerido não influencia a farmacocinética hepática do radiofármaco. Um estudo efetuado pelo grupo de Cherng e Chen demonstrou que a excreção hepática foi estimulada através da ingestão de sumo de limão, o que pode ser compreendido como uma alternativa à ingestão de alimentos ricos em lípidos, tal como feito no presente estudo. Contudo, importa salientar que o sumo de limão demonstrou ser um bom estímulo para a diminuição da atividade hepática, não sendo útil para a excreção biliar. Por este motivo, a utilização de sumo de limão para a melhoria da qualidade da imagem terá de ser ponderada no sentido em que em alguns casos, o aumento da atividade nas vias biliares (por diminuição no fígado) pode também interferir com a qualidade da imagem, dependendo da posição anatómica da vesícula biliar de cada indivíduo (19).

Analisou-se também o comportamento das contagens nas vias biliares ao longo do tempo. A Figura 3.2 é a representação gráfica da razão vias biliares/ total ao longo do tempo. Neste caso, os G2 e G3 apresentam um comportamento semelhante. Inicialmente, apresentam uma razão ligeiramente superior a 0,1 e vão decrescendo ao longo do tempo. Já o G1 (em jejum), inicia com uma razão ligeiramente inferior a 0,1. O G1 começa com uma razão inferior à dos G2 e G3. Esta constatação pode ser explicável pelo fato de que no início da aquisição, os elementos dos G2 e G3 já ingeriram a sua refeição, sendo que o radiofármaco já poderá estar a ser dirigido para as vias biliares, enquanto que os elementos do G1 não receberam nenhuma refeição,

pelo que a vesícula biliar não está a ser estimulada, sendo a sua atividade inicial mais baixa.

Além do que se disse anteriormente, relativamente às diferenças entre G1 e os G2 e G3, outra diferença bastante importante é o diferente comportamento da razão vias biliares/total ao longo do tempo. No G1, essa razão aumenta ao longo do tempo, o que significa que quantidade de radiofármaco nas vias biliares aumenta ao longo do estudo. A diferença de comportamento entre este grupo e os grupos aos quais foi dado estímulo alimentar (G2 e G3) explica-se pelo fato de que nos indivíduos dos G2 e G3 tenha ocorrido contração da vesícula biliar, tendo a atividade passado para o intestino, enquanto que no G1 essa contração não ocorreu à mesma escala, ficando o radiofármaco retido (e em acumulação) ao longo do tempo de estudo. Tal como descrito na bibliografia consultada, a contração vesicular é uma ação mecânica que ocorre quando estimulada pela colecistoquinina, hormona que aumenta a sua concentração quando estimulada com alimentos ricos em lípidos (15-17)

A análise da significância estatística entre grupos, demonstrou que existem diferenças significativas entre pelo menos dois dos três grupos, a partir do minuto treze. O valor-p é inferior a 0,05 a partir do minuto treze, decrescendo até chegar ao valor 0,000 a partir do minuto vinte e um. O resultado deste teste significa que existe diferença entre pelo menos um par de grupos; relembando o que foi verificado no gráfico anterior, é de esperar que o G1 seja aquele que apresenta mais diferenças relativamente aos outros dois grupos. A Tabela 3.6 resume os valores-p obtidos através do teste de *Tukey* para os minutos onde as diferenças foram detectadas através da ANOVA a um fator. Através da análise da Tabela 3.6, é possível verificar que o G1 é sempre diferente de G2 e de G3 entre os minutos 13 e 35. Já entre G2 e G3 não existem diferenças significativas entre os grupos ao longo do tempo. Isto significa que o aumento de teor lipídico do G3 relativamente ao G2 não aumentou a excreção nas vias biliares. A semelhança entre G2 e G3 no que respeita à razão vias biliares/total permite compreender que a contração da vesícula biliar ocorre em igual dimensão em ambos os grupos, por se considerar que é por a contração da vesícula biliar acontecer que o radiofármaco é excretado deste órgão, diminuindo as contagens nas ROI desenhadas nesta estrutura anatómica. Provavelmente, o teor lipídico de G2 (16g) foi suficiente para estimular a contração da vesícula biliar, não havendo qualquer diferença quando se aumenta o teor lipídico da refeição para 24,16g, como é o caso do G3. Por se tratar de um movimento mecânico, ou ocorre (nos casos G2 e G3) e, portanto, as contagens diminuem devido à excreção do radiofármaco, ou não ocorre (no caso de G1) e, portanto, as contagens aumentam devido à acumulação do

radiofármaco. Os resultados obtidos no estudo de Cherng, Chen *et al*, corroboram a conclusão de que o estímulo lipídico aumenta a excreção hepatobiliar, visto que concluíram que a ingestão de 250 mL diminui a quantidade de actividade hepatobiliar que interfere com a qualidade de imagem. Contudo, esta comparação tem de ter em conta que os teores lipídicos entre ambos os estudos não são iguais. No estudo de Cherng e Chen é dado 250 mL de leite (com cerca de 10g de lípidos) enquanto que no presente estudo, as refeições dadas incluem leite e queque (G2) ou leite e queque com manteiga (G3) (16g ou 24,16g de lípidos, respetivamente) (19).

No que diz respeito à análise da razão intestino/total ao longo do tempo, a Figura 3.3 permite observar que os G2 e G3 voltam a ter um comportamento muito semelhante entre si, partindo de um valor de aproximadamente 0,6, enquanto o G1 parte de um valor ligeiramente mais baixo, perto de 0,52. Posteriormente, os G2 e G3 mantêm uma tendência crescente, enquanto que o G1 se mantém relativamente estável até aos 30 minutos, aumentando gradualmente a partir daí.

O aumento da atividade intestinal representa um sinal de aparente melhoria da qualidade das imagens obtidas, no sentido em que o aumento da atividade intestinal deve-se à diminuição da atividade hepatobiliar, de acordo com a farmacocinética da Tetrofosmina. Contudo, esta premissa não é sempre válida, no sentido em que se se der o caso de parte considerável desta atividade intestinal se concentrar no hipocôndrio esquerdo, pode ocorrer deterioração da qualidade técnica da imagem devido à proximidade/sobreposição anatómica de ansas intestinais “quentes” com a projeção do ventrículo esquerdo. De qualquer forma, independentemente de ser certo que a qualidade da imagem melhore, ou não, o aumento da atividade intestinal pode ser interpretado como a comprovação do aumento da excreção hepatobiliar.

O resultado do teste estatístico aplicado (*cf.* Tabela 3.7) demonstrou que a partir do quinto minuto existem diferenças entre pelo menos dois dos grupos analisados (valor- $p < 0,05$ ), chegando a obter-se o valor- $p$  de 0,000 a partir do minuto treze. O G1 e G2 são considerados estatisticamente diferentes no minuto 5 ( $p=0,046$ ), no minuto 6 ( $p=0,031$ ). A partir do minuto 7, e até ao fim dos minutos submetidos a análise, ambos os G2 e G3 diferem significativamente de G1. Já G2 e G3 são sempre semelhantes entre si ao longo de toda a análise.

O intuito deste trabalho experimental foi promover o aumento da excreção hepatobiliar, pelo que os alimentos testados visavam promover o aumento da função hepatobiliar. A atividade no intestino, nomeadamente nas ansas intestinais altas, pode também diminuir a qualidade das imagens, tendo já sido publicados diversos estudos com o

intuito diminuir a interferência da atividade nas ansas intestinais na interpretação das imagens. Hara, Monzen e Hirose demonstraram que a ingestão de água gaseificada melhora a qualidade da imagem (11). Também Boz e Karayalcin comprovaram que também a ingestão de água mineral (não gaseificada), imediatamente antes da aquisição, melhora a qualidade das imagens adquiridas, por aumento do conteúdo gástrico (20).

Por último, realizou-se também uma análise conjunta do fígado e das vias biliares. Para fazer esta análise conjunta, somaram-se as ROI de fígado às das Vias Biliares anteriormente efectuadas. O intuito desta análise foi a de ter a percepção do comportamento conjunto do fígado e vias biliares no que diz respeito à farmacocinética da Tetrofosmina e a sua resposta aos estímulos alimentares aplicados.

A Figura 3.4 demonstra, através da sua representação gráfica, qual o comportamento da Tetrofosmina no fígado e vias biliares ao longo do tempo. Tal como foi visto até agora em todas as análises efectuadas, o G2 e o G3 apresentam comportamento semelhante, isto é, começam com uma razão de aproximadamente 0,35 e vão decrescendo gradualmente ao longo do tempo, chegando a atingir o valor de 0,2 no final dos quarenta minutos. Já o G1, apresenta a tendência oposta, ou seja, começa com uma razão ligeiramente inferior a 0,35 e aumenta gradualmente ao longo do tempo. No minuto quarenta, verifica-se uma diminuição da razão fígado e vias biliares/total. Contudo, por observação dos dados originais, verifica-se que o minuto quarenta não conta com o mesmo número de elementos para análise que os minutos anteriores, pelo que não se consideram válidos os dados obtidos para este minuto de estudo.

Através da análise Tabela 3.9, verifica-se que o valor  $p < 0,05$  ocorre entre os minutos 16 e 39. Isto significa que durante este espaço temporal existem diferenças significativas entre pelo menos um par de grupos. O valor-p obtido para o minuto 40 ( $p = 0,283$ ) não se considera válido, pois o minuto 40 do G1 contém menos dados estatísticos do que os minutos anteriores (até ao minuto 39:  $N = 19$ ; no minuto 40:  $N = 10$ ), o que pode ter interferido com a análise efectuada.

Na Tabela 3.10 podem analisar-se os valores-p e constata-se que no minuto 16 existem diferenças significativas apenas entre os grupos G1 e G2 e que a partir do minuto 17 e até ao minuto 39, as diferenças existentes são sempre entre G1 e G2 e G1 e G3. Já G2 e G3 não apresentam diferença significativa entre si em nenhum dos minutos analisados, para um nível de significância de 0,05. Desta forma, considerando

o fígado e as vias biliares como um sistema conjunto, não existem diferenças significativas em termos de excreção hepatobiliar quando se aumenta o teor lipídico. Tal como foi visto nos casos anteriores, as 16g de lípidos contidas na refeição do G2 promovem a mesma resposta fisiológica que as 24,16g contidas na refeição do G3. O estudo publicado por Cherng, Chen *et al* corrobora esta conclusão, contudo refere que a melhoria da qualidade da imagem obtida após ingestão de leite não é ainda ótima (19).

## Capítulo 5. Considerações Finais

A realização do presente estudo teve como objetivo testar a resposta hepatobiliar a dois estímulos alimentares com teor lipídico diferente. Para realizar esta comparação, criaram-se três grupos experimentais: G1, em que não foi dado qualquer tipo de estímulo alimentar (N=19); G2, ao qual foi dada uma refeição constituída por um queque e 200mL de leite meio gordo, contendo um total de 16g de lípidos (N=23); G3, ao qual foi dada uma refeição que continha queque, 200mL de leite e 10g de manteiga, perfazendo um total de 24,16g de lípidos (N=23).

Após a aquisição e análise estatística dos estudos dinâmicos verificou-se que no parâmetro razão fígado/total, os três grupos não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si, pelo que se conclui que o consumo de lípidos não interfere significativamente com a excreção hepática da  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina.

Nas razões Vias biliares/total, intestino/total, fígado e vias biliares/total, o G1 difere significativamente do G2 e do G3, a partir dos minutos 13, 5 e 16, respectivamente. Isto significa que o consumo de lípidos aumenta significativamente a excreção do radiofármaco. Já G2 e G3 não diferem significativamente em nenhuma das análises efectuadas, demonstrando que 16g de lípidos (G2) promovem a mesma resposta farmacocinética que 24,16g (G3), pelo que o aumento do teor lipídico não aumenta a excreção do radiofármaco em estudo.

Do ponto de vista ético, é de salientar que todos os doentes foram informados e questionados quanto à sua livre participação no estudo. Nenhum doente recusou participar pelo que o consentimento dos doentes não constituiu um obstáculo.

Durante a realização do trabalho experimental, foram sentidas dificuldades ao nível da recolha de dados para a amostra, visto que os estudos dinâmicos adquiridos (com duração mínima de 30 minutos) só permitiram obter um estudo para a amostra em cada um dos dias em que se realizaram estudos de perfusão do miocárdio nos serviços onde a recolha decorreu. Adicionalmente, e como já foi anteriormente referido, o facto de nem sempre ser possível adquirir os 45 minutos inicialmente

programados, fez com que os dados disponíveis para os últimos minutos se tornassem menos robustos do ponto de vista estatístico. Desta forma, optou-se por considerar apenas os primeiros 40 minutos em todos os estudos, desprezando-se os dados recolhidos para além deste tempo nos estudos em que se pôde prolongar a aquisição de dados até aos 45 minutos.

Por último, as limitações a este estudo prendem-se com a insuficiência de dados nos últimos minutos das imagens adquiridas, assim como no facto de não ser possível iniciar a aquisição de imagem em simultâneo com a administração do radiofármaco (situação em que o início da aquisição da imagem corresponderia verdadeiramente ao minuto zero da farmacocinética da  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina) por questões de logística e porque cada elemento da amostra esteve durante, pelo menos, os primeiros cinco minutos após administração do radiofármaco dentro da sala de provas de esforço. Estes primeiros minutos após a administração do radiofármaco correspondem aos três minutos de infusão de Atepodin® posteriores à administração do radiofármaco e aos minutos que o cardiologista responsável considerou que o doente deveria permanecer sob vigilância eletrocardiográfica.

## Capítulo 6. Referências Bibliográficas

1. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. What is Nuclear Medicine. [página na internet] Reston SNM; 2004; disponível em [http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=3106\\_](http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=3106_)
2. Hesse B, Ta K, Cuocolo A, *et al.* EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32:855-897.
3. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. *Anatomia & Fisiologia*. Lisboa: Lusociência; 2004.
4. Movahed A, Gnanasegaran G, Buscombe J *et al.* *Integrating Cardiology for Nuclear Medicine Physicians*. Alemanha: Springer Verlag; 2009.
5. Husain S. Myocardial Perfusion Imaging Protocols: Is there an ideal protocol?. *J. Nucl. Med. Technol* 2007 Mar; 35:3-9.
6. Ell P, Gambhir S, *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. London: Churchill Livingstone; 2004.
7. Saha G. *Fundamentals on nuclear pharmacy*. Nova Iorque: Springer Verlag; 2009.
8. Harvard Medical School e Brigham and Women's Hospital. *Atlas of Myocardial Perfusion SPECT*. Boston; 1995.
9. Munch G, Veverve J, Schwaiger M *et al.* Myocardial Technetium-99m-Tetrofosmin and Technetium-99m-Sestamibi Kinetics in Normal subjects and Patients with Coronary Artery Disease. *J Nucl Med* 1997; 38:428-432.
10. Santos A, Jerónimo V, Pereira E, *et al.* Comparing three stress test protocol in Myocardial Perfusion Imaging: patient's tolerance and image quality
11. Santos A, Pereira E, Geão A. Comparing two pharmacological stress test: adenosine vs ATP infusion – patient's tolerance and image quality. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 38 (Suppl 2): S442-S463.
12. Dongen AJ, Rijk PP. Minimizing Liver, Bowel and Gastric activity In Myocardial Perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41:1315-1317.
13. Hara M, Monzen H, Hirose K *et al.* Reduction of infracardiac intestinal activity by a small amount of soda water in technetium-99m-tetrofosmin myocardial perfusion
14. Vieira. L. Contributo para a optimização dos estudos de perfusão miocárdica utilizando imagens de Medicina Nuclear sincronizadas com o electrocardiograma.

- Lisboa. Tese [Doutoramento em Engenharia Biomédica e Biofísica] – Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa; 2010.
15. The Free Dictionary [página na internet]. Colecistoquinina [acesso em 12 de Novembro de 2012]. Disponível em <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/cholecystokinin>
  16. Wolters Kluwer [página na internet]. Physiology of cholecystokinin [acesso em 12 de Novembro de 2012]. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/physiology-of-cholecystokinin>
  17. AnaSpec [página na internet]. Cholecystokinin- Pancreozymin Peptides [acesso em 18 de Novembro de 2012]. Disponível em <http://www.anaspec.com/products/productcategory.asp?id=159>
  18. Cunha G, Martins MR, Sousa R, Oliveira F. Estatística aplicada às Ciências e Tecnologias da Saúde. Lisboa-Porto: Lidel; 2007.
  19. Peace RA, Lloyd JJ. The effect of imaging time, radiopharmaceutical, full fat milk and water on interfering extra-cardiac activity in myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Nucl Med Commun 2005; 26:17-24.
  20. Fisher RS, Rock E, Malmud L. Effects of Meal Composition on Gallbladder and gastric emptying in Man. Digestive Diseases and Sciences 1987; 32:1337-1344.
  21. Cherng SC, Chen YH, Lee MS *et al.* Acceleration of hepatobiliary excretion by lemon juice on <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin cardiac SPECT. Nucl Med Commun 2006; 27:859-864.
  22. Boz A, Karayalcin B. Which is better for inferior Wall evaluation: a full or empty stomach?. J Nucl Med 1996; 37:1916-1917.

## Capítulo 7. Apêndices

## Apêndice A – Resumo de Comunicação Oral realizada no Congresso Anual da EANM, 2009, Barcelona.

### *Comparing three stress test protocol in Myocardial Perfusion Imaging: patient's tolerance and image quality*

**Aim:** Adenosine is commonly used for pharmacologic stress testing in Myocardial Perfusion Imaging (MPI). However, this vasodilator agent may cause several side-effects and has been associated with an increased subdiaphragmatic tracer uptake that may interfere with image interpretation and overall test quality. The aim of this study was to compare stress induced by treadmill exercise, adenosine and adenosine plus low level treadmill exercise in terms of side effects referred by patients and to evaluate the corresponding image quality.

**Materials & Methods:** One hundred and two (102) patients that underwent MPI were divided in three groups according to the stress test performed: Group 1 - Treadmill exercise (n=23); Group 2 - Adenosine infusion (n=57); Group 3 (n=22) - Adenosine infusion combined with low level treadmill exercise.

Each group was further divided according to the presence or absence of side effects, their number and the need to administer pharmacologic therapy to control symptoms: A – No side effects; B – One side effect; C – two or more side effects and/or pharmacologic therapy needed.

Image quality was evaluated according to the requirement of a new stress acquisition due to extra-cardiac activity that interfered with image quality and interpretation.

#### **Results:**

The most common effects were facial flushing, abdominal/ throat pressure and discomfort in the arms.

Table 1

		<b>Group 1</b> (Treadmill)	<b>Group 2</b> (Adenosine)	<b>Group 3</b> (Adenosine+low-level Treadmill)
<b>Side effects</b>	<b>A</b>	<b>78,3%</b>	<b>14%</b>	<b>36,4%</b>
	<b>B</b>	<b>13%</b>	<b>15,8%</b>	<b>45,5</b>
	<b>C</b>	<b>8,7%</b>	<b>70,2%</b>	<b>22,7%</b>
<b>Image Quality: Stress acquisition repeated</b>		<b>4,3%</b>	<b>17,5%</b>	<b>0</b>

**Conclusions:** The best stress modality, considering patient's tolerance and image quality is treadmill exercise. When this is not possible and a pharmacologic stress test has to be considered, association of a low-level treadmill exercise to the adenosine infusion is safe, reduces the side-effects and allows for reduced extra-cardiac activity, giving better image quality compared with the adenosine infusion alone. This alternative stress protocol turns the pharmacological stress test more tolerable and reduces the camera total occupation time per patient.

## Apêndice B – Resumo de poster apresentado no Congresso Anual da EANM, 2011, Birmingham\*

### *Comparing two pharmacological stress test: adenosine vs ATP infusion – patient’s tolerance and image quality*

**Aim:** Adenosine and ATP are two vasodilator agents that are used for pharmacologic stress testing in Myocardial Perfusion Imaging (MPI). However, both pharmaceuticals may cause several side-effects that are similarly described in the literature. Although, the difference between both pharmaceuticals considering patient’s tolerance is not clearly described. They have also been associated to an increase in the subdiaphragmatic tracer uptake that may decrease image quality and interfere with image interpretation. The aim of this study was to compare pharmacologic stress tests induced by adenosine infusion and by ATP infusion in terms of side effects referred by patients and the corresponding image quality.

**Materials & Methods:** Two hundred and forty eight (248) patients that underwent MPI were divided in two groups: Group 1 – Adenosine infusion (n=157); Group 2 – ATP infusion (n=91). Each group was further divided according to the presence or absence of side effects, their number and the need to administer pharmacologic therapy to control symptoms: A –No side effects; B – One side effect; C – Two side effects; D - Three or more side effects and/or pharmacologic therapy needed.

Image quality was evaluated according to the requirement of a new stress acquisition due to extra-cardiac activity that interfered with image quality and interpretation. Microsoft Excel™ and SPSS™ were used in this analysis.

#### **Results:**

		<b>Group 1</b> (Adenosine)	<b>Group 2</b> (ATP)	<b>p-value</b> ( $\alpha=0,05$ )
<b>Side effects</b>	<b>A</b> (no side effects)	<b>27%</b>	<b>35%</b>	<b>0,007</b>
	<b>B</b> (1 side effect)	<b>34%</b>	<b>38%</b>	<b>0,065</b>
	<b>C</b> (2 side effects)	<b>20%</b>	<b>15%</b>	<b>0,033</b>
	<b>D</b> (≥ 3 side effects)	<b>19%</b>	<b>12%</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Image Quality: Stress acquisition repeated</b>		<b>19,9%</b>	<b>9,9%</b>	<b>0,001</b>

**Conclusions:** The group that had the biggest percentage of no side effects and the smaller percentage of three or more side effects was group 2. Additionally, this group had less acquisition repetition, if compared to group 1.

So, the group that had better results in terms of patient’s tolerance and image quality was group 2 - ATP infusion.

This study shows that the pharmaceutical used to perform the stress test influences the pharmacological stress test’s tolerance and reduces the camera total occupation time per patient.

\* Eur J Nucl Med Mol Imaging (2011) 38 (Suppl 2):S442-S463

## Apêndice C – Consentimento informado

A Escola Superior de Tecnologia da Saúde e o Serviço de Medicina Nuclear do Hospital CufDescobertas estão a realizar uma parceria num estudo de investigação acerca da Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio.

A sua participação neste estudo é livre e isenta de qualquer tipo de custos adicionais. A sua permanência no serviço não será mais longa devido à sua participação neste estudo. Apenas se pretende que faça uma ou mais imagens adicionais ao longo das horas que vai permanecer no serviço. As imagens adicionais que vai fazer não implicam injeção de mais nenhum fármaco nem maior exposição à radiação. Pretende-se, apenas, obter mais imagens que serão posteriormente analisadas com total anonimato.

Eu, \_\_\_\_\_ aceito participar neste estudo e estou consciente de que a minha participação é totalmente segura e que as imagens obtidas serão utilizadas para este estudo, sendo o meu anonimato garantido.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/ \_\_\_\_/ 2012

**Apêndice D – Output SPSS ® ANOVA a um fator para o parâmetro Atividade Hepática**

		ANOVA				
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
MIN1	Between Groups	,000	2	,000	,061	,941
	Within Groups	,134	48	,003		
	Total	,135	50			
MIN2	Between Groups	,000	2	,000	,036	,964
	Within Groups	,138	48	,003		
	Total	,139	50			
MIN3	Between Groups	,000	2	,000	,019	,982
	Within Groups	,139	48	,003		
	Total	,139	50			
MIN4	Between Groups	,000	2	,000	,003	,997
	Within Groups	,139	48	,003		
	Total	,139	50			
MIN5	Between Groups	,000	2	,000	,018	,982
	Within Groups	,136	48	,003		
	Total	,136	50			
MIN6	Between Groups	,000	2	,000	,037	,963
	Within Groups	,134	48	,003		
	Total	,134	50			
MIN7	Between Groups	,000	2	,000	,063	,939
	Within Groups	,134	48	,003		
	Total	,134	50			
MIN8	Between Groups	,001	2	,000	,100	,905
	Within Groups	,132	48	,003		
	Total	,133	50			
MIN9	Between Groups	,001	2	,000	,128	,880
	Within Groups	,128	48	,003		
	Total	,129	50			
MIN10	Between Groups	,001	2	,000	,125	,883
	Within Groups	,127	48	,003		
	Total	,128	50			
MIN11	Between Groups	,001	2	,000	,164	,849
	Within Groups	,129	48	,003		
	Total	,130	50			
MIN12	Between Groups	,001	2	,001	,246	,783
	Within Groups	,131	48	,003		
	Total	,132	50			
MIN13	Between Groups	,002	2	,001	,281	,757

	Within Groups	,131	48	,003		
	Total	,132	50			
	Between Groups	,002	2	,001	,400	,672
MIN14	Within Groups	,130	48	,003		
	Total	,133	50			
	Between Groups	,002	2	,001	,343	,711
MIN15	Within Groups	,129	48	,003		
	Total	,131	50			
	Between Groups	,002	2	,001	,399	,673
MIN16	Within Groups	,127	48	,003		
	Total	,129	50			
	Between Groups	,002	2	,001	,447	,642
MIN17	Within Groups	,129	48	,003		
	Total	,131	50			
	Between Groups	,002	2	,001	,466	,630
MIN18	Within Groups	,127	48	,003		
	Total	,130	50			
	Between Groups	,003	2	,002	,599	,553
MIN19	Within Groups	,127	48	,003		
	Total	,131	50			
	Between Groups	,004	2	,002	,684	,509
MIN20	Within Groups	,124	48	,003		
	Total	,128	50			
	Between Groups	,005	2	,002	,930	,401
MIN21	Within Groups	,122	48	,003		
	Total	,127	50			
	Between Groups	,004	2	,002	,748	,479
MIN22	Within Groups	,122	48	,003		
	Total	,125	50			
	Between Groups	,005	2	,002	,995	,377
MIN23	Within Groups	,118	48	,002		
	Total	,123	50			
	Between Groups	,006	2	,003	1,119	,335
MIN24	Within Groups	,120	48	,003		
	Total	,126	50			
	Between Groups	,005	2	,003	,994	,378
MIN25	Within Groups	,121	48	,003		
	Total	,126	50			
	Between Groups	,006	2	,003	1,289	,285
MIN26	Within Groups	,119	48	,002		
	Total	,125	50			
	Between Groups	,006	2	,003	1,247	,296
MIN27	Within Groups	,120	48	,002		

	Total	,126	50			
	Between Groups	,007	2	,003	1,385	,260
MIN28	Within Groups	,118	48	,002		
	Total	,125	50			
	Between Groups	,007	2	,003	1,316	,278
MIN29	Within Groups	,119	48	,002		
	Total	,125	50			
	Between Groups	,007	2	,004	1,497	,234
MIN30	Within Groups	,120	48	,002		
	Total	,127	50			
	Between Groups	,011	2	,006	2,372	,105
MIN31	Within Groups	,106	45	,002		
	Total	,117	47			
	Between Groups	,011	2	,006	2,386	,104
MIN32	Within Groups	,106	45	,002		
	Total	,118	47			
	Between Groups	,011	2	,006	2,385	,104
MIN33	Within Groups	,107	45	,002		
	Total	,119	47			
	Between Groups	,011	2	,006	2,405	,102
MIN34	Within Groups	,105	45	,002		
	Total	,117	47			
	Between Groups	,011	2	,006	2,414	,101
MIN35	Within Groups	,103	45	,002		
	Total	,114	47			
	Between Groups	,007	2	,004	1,309	,283
MIN36	Within Groups	,098	36	,003		
	Total	,105	38			
	Between Groups	,007	2	,004	1,410	,257
MIN37	Within Groups	,095	36	,003		
	Total	,103	38			
	Between Groups	,013	2	,007	2,698	,081
MIN38	Within Groups	,086	35	,002		
	Total	,100	37			
	Between Groups	,014	2	,007	2,847	,072
MIN39	Within Groups	,086	35	,002		
	Total	,100	37			
	Between Groups	,003	2	,002	,637	,536
MIN40	Within Groups	,075	31	,002		
	Total	,078	33			

**Apêndice E – Output SPSS ® ANOVA a um fator para o parâmetro Atividade nas Vias Biliares**

		ANOVA				
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
MIN1	Between Groups	,002	2	,001	,739	,483
	Within Groups	,063	48	,001		
	Total	,065	50			
MIN2	Between Groups	,002	2	,001	,722	,491
	Within Groups	,064	48	,001		
	Total	,065	50			
MIN3	Between Groups	,001	2	,001	,533	,590
	Within Groups	,064	48	,001		
	Total	,065	50			
MIN4	Between Groups	,001	2	,000	,344	,711
	Within Groups	,064	48	,001		
	Total	,065	50			
MIN5	Between Groups	,000	2	,000	,145	,866
	Within Groups	,065	48	,001		
	Total	,065	50			
MIN6	Between Groups	,000	2	,000	,048	,953
	Within Groups	,066	48	,001		
	Total	,066	50			
MIN7	Between Groups	,000	2	,000	,006	,994
	Within Groups	,066	48	,001		
	Total	,066	50			
MIN8	Between Groups	,000	2	,000	,109	,897
	Within Groups	,065	48	,001		
	Total	,066	50			
MIN9	Between Groups	,001	2	,001	,399	,673
	Within Groups	,067	48	,001		
	Total	,068	50			
MIN10	Between Groups	,002	2	,001	,799	,456
	Within Groups	,069	48	,001		
	Total	,071	50			
MIN11	Between Groups	,004	2	,002	1,460	,242
	Within Groups	,068	48	,001		
	Total	,073	50			
MIN12	Between Groups	,006	2	,003	2,233	,118
	Within Groups	,069	48	,001		

	Total	,075	50			
	Between Groups	,009	2	,005	3,218	,049
MIN13	Within Groups	,068	48	,001		
	Total	,077	50			
	Between Groups	,012	2	,006	3,877	,027
MIN14	Within Groups	,071	48	,001		
	Total	,083	50			
	Between Groups	,015	2	,007	4,894	,012
MIN15	Within Groups	,072	48	,001		
	Total	,086	50			
	Between Groups	,018	2	,009	5,894	,005
MIN16	Within Groups	,073	48	,002		
	Total	,091	50			
	Between Groups	,021	2	,011	6,765	,003
MIN17	Within Groups	,076	48	,002		
	Total	,098	50			
	Between Groups	,026	2	,013	7,791	,001
MIN18	Within Groups	,079	48	,002		
	Total	,104	50			
	Between Groups	,027	2	,014	8,036	,001
MIN19	Within Groups	,082	48	,002		
	Total	,109	50			
	Between Groups	,031	2	,015	8,798	,001
MIN20	Within Groups	,084	48	,002		
	Total	,115	50			
	Between Groups	,033	2	,017	9,230	,000
MIN21	Within Groups	,086	48	,002		
	Total	,119	50			
	Between Groups	,042	2	,021	10,807	,000
MIN22	Within Groups	,093	48	,002		
	Total	,135	50			
	Between Groups	,045	2	,023	11,471	,000
MIN23	Within Groups	,095	48	,002		
	Total	,141	50			
	Between Groups	,049	2	,025	11,858	,000
MIN24	Within Groups	,100	48	,002		
	Total	,149	50			
	Between Groups	,054	2	,027	12,206	,000
MIN25	Within Groups	,106	48	,002		
	Total	,160	50			
	Between Groups	,056	2	,028	12,551	,000
MIN26	Within Groups	,107	48	,002		
	Total	,162	50			

	Between Groups	,061	2	,031	13,616	,000
MIN27	Within Groups	,108	48	,002		
	Total	,170	50			
	Between Groups	,062	2	,031	13,950	,000
MIN28	Within Groups	,107	48	,002		
	Total	,170	50			
	Between Groups	,069	2	,034	14,956	,000
MIN29	Within Groups	,110	48	,002		
	Total	,179	50			
	Between Groups	,072	2	,036	15,504	,000
MIN30	Within Groups	,111	48	,002		
	Total	,183	50			
	Between Groups	,062	2	,031	13,922	,000
MIN31	Within Groups	,101	45	,002		
	Total	,163	47			
	Between Groups	,066	2	,033	14,616	,000
MIN32	Within Groups	,102	45	,002		
	Total	,168	47			
	Between Groups	,070	2	,035	14,715	,000
MIN33	Within Groups	,108	45	,002		
	Total	,178	47			
	Between Groups	,072	2	,036	14,898	,000
MIN34	Within Groups	,109	45	,002		
	Total	,182	47			
	Between Groups	,078	2	,039	15,368	,000
MIN35	Within Groups	,114	45	,003		
	Total	,192	47			
	Between Groups	,065	1	,065	17,334	,000
MIN36	Within Groups	,086	23	,004		
	Total	,150	24			
	Between Groups	,067	1	,067	17,765	,000
MIN37	Within Groups	,087	23	,004		
	Total	,154	24			
	Between Groups	,086	1	,086	26,938	,000
MIN38	Within Groups	,071	22	,003		
	Total	,157	23			
	Between Groups	,088	1	,088	27,516	,000
MIN39	Within Groups	,070	22	,003		
	Total	,158	23			

**Apêndice F – Output SPSS® Teste de Tukey para comparações múltiplas: parâmetro Atividade nas Vias Biliares**

**Comparações Múltiplas**

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) Grupo	(J) Grupo	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
MIN1	Grupo 1	Grupo 2	-,01514	,01365	,513	-,0482	,0179
		Grupo 3	-,01496	,01365	,521	-,0480	,0181
	Grupo 2	Grupo 1	,01514	,01365	,513	-,0179	,0482
		Grupo 3	,00018	,01150	1,000	-,0276	,0280
	Grupo 3	Grupo 1	,01496	,01365	,521	-,0181	,0480
		Grupo 2	-,00018	,01150	1,000	-,0280	,0276
MIN2	Grupo 1	Grupo 2	-,01404	,01366	,563	-,0471	,0190
		Grupo 3	-,01555	,01366	,496	-,0486	,0175
	Grupo 2	Grupo 1	,01404	,01366	,563	-,0190	,0471
		Grupo 3	-,00150	,01151	,991	-,0293	,0263
	Grupo 3	Grupo 1	,01555	,01366	,496	-,0175	,0486
		Grupo 2	,00150	,01151	,991	-,0263	,0293
MIN3	Grupo 1	Grupo 2	-,01196	,01369	,659	-,0451	,0211
		Grupo 3	-,01347	,01369	,590	-,0466	,0196
	Grupo 2	Grupo 1	,01196	,01369	,659	-,0211	,0451
		Grupo 3	-,00151	,01153	,991	-,0294	,0264
	Grupo 3	Grupo 1	,01347	,01369	,590	-,0196	,0466
		Grupo 2	,00151	,01153	,991	-,0264	,0294
MIN4	Grupo 1	Grupo 2	-,00963	,01375	,764	-,0429	,0236
		Grupo 3	-,01089	,01375	,710	-,0442	,0224
	Grupo 2	Grupo 1	,00963	,01375	,764	-,0236	,0429
		Grupo 3	-,00125	,01159	,994	-,0293	,0268
	Grupo 3	Grupo 1	,01089	,01375	,710	-,0224	,0442
		Grupo 2	,00125	,01159	,994	-,0268	,0293
MIN5	Grupo 1	Grupo 2	-,00594	,01377	,903	-,0392	,0274
		Grupo 3	-,00722	,01377	,860	-,0405	,0261
	Grupo 2	Grupo 1	,00594	,01377	,903	-,0274	,0392
		Grupo 3	-,00128	,01160	,993	-,0293	,0268
	Grupo 3	Grupo 1	,00722	,01377	,860	-,0261	,0405
		Grupo 2	,00128	,01160	,993	-,0268	,0293
MIN6	Grupo 1	Grupo 2	-,00238	,01393	,984	-,0361	,0313
		Grupo 3	-,00430	,01393	,949	-,0380	,0294
	Grupo 2	Grupo 1	,00238	,01393	,984	-,0313	,0361
		Grupo 3	-,00192	,01174	,985	-,0303	,0265

MIN7	Grupo 3	Grupo 1	,00430	,01393	,949	-,0294	,0380
		Grupo 2	,00192	,01174	,985	-,0265	,0303
	Grupo 1	Grupo 2	,00103	,01392	,997	-,0326	,0347
		Grupo 3	-,00020	,01392	1,000	-,0339	,0335
	Grupo 2	Grupo 1	-,00103	,01392	,997	-,0347	,0326
		Grupo 3	-,00122	,01172	,994	-,0296	,0271
MIN8	Grupo 3	Grupo 1	,00020	,01392	1,000	-,0335	,0339
		Grupo 2	,00122	,01172	,994	-,0271	,0296
	Grupo 1	Grupo 2	,00619	,01386	,896	-,0273	,0397
		Grupo 3	,00542	,01386	,919	-,0281	,0389
	Grupo 2	Grupo 1	-,00619	,01386	,896	-,0397	,0273
		Grupo 3	-,00077	,01167	,998	-,0290	,0275
MIN9	Grupo 3	Grupo 1	-,00542	,01386	,919	-,0389	,0281
		Grupo 2	,00077	,01167	,998	-,0275	,0290
	Grupo 1	Grupo 2	,01166	,01400	,684	-,0222	,0455
		Grupo 3	,01097	,01400	,715	-,0229	,0448
	Grupo 2	Grupo 1	-,01166	,01400	,684	-,0455	,0222
		Grupo 3	-,00069	,01179	,998	-,0292	,0278
MIN10	Grupo 3	Grupo 1	-,01097	,01400	,715	-,0448	,0229
		Grupo 2	,00069	,01179	,998	-,0278	,0292
	Grupo 1	Grupo 2	,01656	,01421	,479	-,0178	,0509
		Grupo 3	,01599	,01421	,503	-,0184	,0503
	Grupo 2	Grupo 1	-,01656	,01421	,479	-,0509	,0178
		Grupo 3	-,00057	,01197	,999	-,0295	,0284
MIN11	Grupo 3	Grupo 1	-,01599	,01421	,503	-,0503	,0184
		Grupo 2	,00057	,01197	,999	-,0284	,0295
	Grupo 1	Grupo 2	,02236	,01417	,265	-,0119	,0566
		Grupo 3	,02151	,01417	,291	-,0127	,0558
	Grupo 2	Grupo 1	-,02236	,01417	,265	-,0566	,0119
		Grupo 3	-,00085	,01193	,997	-,0297	,0280
MIN12	Grupo 3	Grupo 1	-,02151	,01417	,291	-,0558	,0127
		Grupo 2	,00085	,01193	,997	-,0280	,0297
	Grupo 1	Grupo 2	,02760	,01419	,137	-,0067	,0619
		Grupo 3	,02677	,01419	,154	-,0076	,0611
	Grupo 2	Grupo 1	-,02760	,01419	,137	-,0619	,0067
		Grupo 3	-,00084	,01195	,997	-,0297	,0281
MIN13	Grupo 3	Grupo 1	-,02677	,01419	,154	-,0611	,0076
		Grupo 2	,00084	,01195	,997	-,0281	,0297
	Grupo 1	Grupo 2	,03303	,01416	,061	-,0012	,0673
		Grupo 3	,03211	,01416	,070	-,0021	,0664
	Grupo 2	Grupo 1	-,03303	,01416	,061	-,0673	,0012
		Grupo 3	-,00092	,01193	,997	-,0298	,0279
Grupo 3	Grupo 1	-,03211	,01416	,070	-,0664	,0021	

		Grupo 2	,00092	,01193	,997	-,0279	,0298
	Grupo 1	Grupo 2	,03744*	,01446	,033	,0025	,0724
		Grupo 3	,03548*	,01446	,046	,0005	,0705
MIN14	Grupo 2	Grupo 1	-,03744*	,01446	,033	-,0724	-,0025
		Grupo 3	-,00195	,01218	,986	-,0314	,0275
	Grupo 3	Grupo 1	-,03548*	,01446	,046	-,0705	-,0005
		Grupo 2	,00195	,01218	,986	-,0275	,0314
	Grupo 1	Grupo 2	,04226*	,01450	,015	,0072	,0773
		Grupo 3	,03985*	,01450	,022	,0048	,0749
MIN15	Grupo 2	Grupo 1	-,04226*	,01450	,015	-,0773	-,0072
		Grupo 3	-,00241	,01221	,979	-,0319	,0271
	Grupo 3	Grupo 1	-,03985*	,01450	,022	-,0749	-,0048
		Grupo 2	,00241	,01221	,979	-,0271	,0319
	Grupo 1	Grupo 2	,04710*	,01466	,007	,0116	,0826
		Grupo 3	,04396*	,01466	,012	,0085	,0794
MIN16	Grupo 2	Grupo 1	-,04710*	,01466	,007	-,0826	-,0116
		Grupo 3	-,00313	,01235	,965	-,0330	,0267
	Grupo 3	Grupo 1	-,04396*	,01466	,012	-,0794	-,0085
		Grupo 2	,00313	,01235	,965	-,0267	,0330
	Grupo 1	Grupo 2	,05163*	,01496	,003	,0155	,0878
		Grupo 3	,04783*	,01496	,007	,0117	,0840
MIN17	Grupo 2	Grupo 1	-,05163*	,01496	,003	-,0878	-,0155
		Grupo 3	-,00380	,01260	,951	-,0343	,0267
	Grupo 3	Grupo 1	-,04783*	,01496	,007	-,0840	-,0117
		Grupo 2	,00380	,01260	,951	-,0267	,0343
	Grupo 1	Grupo 2	,05618*	,01522	,002	,0194	,0930
		Grupo 3	,05248*	,01522	,003	,0157	,0893
MIN18	Grupo 2	Grupo 1	-,05618*	,01522	,002	-,0930	-,0194
		Grupo 3	-,00371	,01282	,955	-,0347	,0273
	Grupo 3	Grupo 1	-,05248*	,01522	,003	-,0893	-,0157
		Grupo 2	,00371	,01282	,955	-,0273	,0347
	Grupo 1	Grupo 2	,05868*	,01550	,001	,0212	,0962
		Grupo 3	,05347*	,01550	,003	,0160	,0909
MIN19	Grupo 2	Grupo 1	-,05868*	,01550	,001	-,0962	-,0212
		Grupo 3	-,00521	,01306	,916	-,0368	,0264
	Grupo 3	Grupo 1	-,05347*	,01550	,003	-,0909	-,0160
		Grupo 2	,00521	,01306	,916	-,0264	,0368
	Grupo 1	Grupo 2	,06173*	,01575	,001	,0236	,0998
		Grupo 3	,05780*	,01575	,002	,0197	,0959
MIN20	Grupo 2	Grupo 1	-,06173*	,01575	,001	-,0998	-,0236
		Grupo 3	-,00393	,01327	,953	-,0360	,0282
	Grupo 3	Grupo 1	-,05780*	,01575	,002	-,0959	-,0197
		Grupo 2	,00393	,01327	,953	-,0282	,0360

MIN21	Grupo 1	Grupo 2	,06402*	,01592	,001	,0255	,1025
		Grupo 3	,05967*	,01592	,001	,0212	,0982
	Grupo 2	Grupo 1	-,06402*	,01592	,001	-,1025	-,0255
		Grupo 3	-,00436	,01341	,943	-,0368	,0281
	Grupo 3	Grupo 1	-,05967*	,01592	,001	-,0982	-,0212
		Grupo 2	,00436	,01341	,943	-,0281	,0368
MIN22	Grupo 1	Grupo 2	,07207*	,01652	,000	,0321	,1120
		Grupo 3	,06683*	,01652	,001	,0269	,1068
	Grupo 2	Grupo 1	-,07207*	,01652	,000	-,1120	-,0321
		Grupo 3	-,00524	,01392	,925	-,0389	,0284
	Grupo 3	Grupo 1	-,06683*	,01652	,001	-,1068	-,0269
		Grupo 2	,00524	,01392	,925	-,0284	,0389
MIN23	Grupo 1	Grupo 2	,07569*	,01671	,000	,0353	,1161
		Grupo 3	,06875*	,01671	,000	,0283	,1092
	Grupo 2	Grupo 1	-,07569*	,01671	,000	-,1161	-,0353
		Grupo 3	-,00694	,01408	,875	-,0410	,0271
	Grupo 3	Grupo 1	-,06875*	,01671	,000	-,1092	-,0283
		Grupo 2	,00694	,01408	,875	-,0271	,0410
MIN24	Grupo 1	Grupo 2	,07874*	,01711	,000	,0374	,1201
		Grupo 3	,07160*	,01711	,000	,0302	,1130
	Grupo 2	Grupo 1	-,07874*	,01711	,000	-,1201	-,0374
		Grupo 3	-,00714	,01441	,874	-,0420	,0277
	Grupo 3	Grupo 1	-,07160*	,01711	,000	-,1130	-,0302
		Grupo 2	,00714	,01441	,874	-,0277	,0420
MIN25	Grupo 1	Grupo 2	,08234*	,01763	,000	,0397	,1250
		Grupo 3	,07489*	,01763	,000	,0322	,1175
	Grupo 2	Grupo 1	-,08234*	,01763	,000	-,1250	-,0397
		Grupo 3	-,00745	,01486	,871	-,0434	,0285
	Grupo 3	Grupo 1	-,07489*	,01763	,000	-,1175	-,0322
		Grupo 2	,00745	,01486	,871	-,0285	,0434
MIN26	Grupo 1	Grupo 2	,08349*	,01768	,000	,0407	,1263
		Grupo 3	,07653*	,01768	,000	,0338	,1193
	Grupo 2	Grupo 1	-,08349*	,01768	,000	-,1263	-,0407
		Grupo 3	-,00696	,01490	,887	-,0430	,0291
	Grupo 3	Grupo 1	-,07653*	,01768	,000	-,1193	-,0338
		Grupo 2	,00696	,01490	,887	-,0291	,0430
MIN27	Grupo 1	Grupo 2	,08718*	,01783	,000	,0441	,1303
		Grupo 3	,08105*	,01783	,000	,0379	,1242
	Grupo 2	Grupo 1	-,08718*	,01783	,000	-,1303	-,0441
		Grupo 3	-,00613	,01502	,913	-,0424	,0302
	Grupo 3	Grupo 1	-,08105*	,01783	,000	-,1242	-,0379
		Grupo 2	,00613	,01502	,913	-,0302	,0424
MIN28	Grupo 1	Grupo 2	,08796*	,01775	,000	,0450	,1309

		Grupo 3	,08150*	,01775	,000	,0386	,1244
	Grupo 2	Grupo 1	-,08796*	,01775	,000	-,1309	-,0450
		Grupo 3	-,00646	,01495	,902	-,0426	,0297
	Grupo 3	Grupo 1	-,08150*	,01775	,000	-,1244	-,0386
		Grupo 2	,00646	,01495	,902	-,0297	,0426
	Grupo 1	Grupo 2	,09280*	,01797	,000	,0493	,1363
		Grupo 3	,08461*	,01797	,000	,0412	,1281
MIN29	Grupo 2	Grupo 1	-,09280*	,01797	,000	-,1363	-,0493
		Grupo 3	-,00818	,01514	,852	-,0448	,0284
	Grupo 3	Grupo 1	-,08461*	,01797	,000	-,1281	-,0412
		Grupo 2	,00818	,01514	,852	-,0284	,0448
	Grupo 1	Grupo 2	,09492*	,01808	,000	,0512	,1386
		Grupo 3	,08692*	,01808	,000	,0432	,1307
MIN30	Grupo 2	Grupo 1	-,09492*	,01808	,000	-,1386	-,0512
		Grupo 3	-,00799	,01523	,860	-,0448	,0288
	Grupo 3	Grupo 1	-,08692*	,01808	,000	-,1307	-,0432
		Grupo 2	,00799	,01523	,860	-,0288	,0448
	Grupo 1	Grupo 2	,09669*	,01913	,000	,0503	,1431
		Grupo 3	,08663*	,01898	,000	,0406	,1326
MIN31	Grupo 2	Grupo 1	-,09669*	,01913	,000	-,1431	-,0503
		Grupo 3	-,01006	,01515	,785	-,0468	,0267
	Grupo 3	Grupo 1	-,08663*	,01898	,000	-,1326	-,0406
		Grupo 2	,01006	,01515	,785	-,0267	,0468
	Grupo 1	Grupo 2	,09957*	,01925	,000	,0529	,1462
		Grupo 3	,08953*	,01910	,000	,0432	,1358
MIN32	Grupo 2	Grupo 1	-,09957*	,01925	,000	-,1462	-,0529
		Grupo 3	-,01005	,01524	,788	-,0470	,0269
	Grupo 3	Grupo 1	-,08953*	,01910	,000	-,1358	-,0432
		Grupo 2	,01005	,01524	,788	-,0269	,0470
	Grupo 1	Grupo 2	,10300*	,01978	,000	,0551	,1509
		Grupo 3	,09169*	,01962	,000	,0441	,1393
MIN33	Grupo 2	Grupo 1	-,10300*	,01978	,000	-,1509	-,0551
		Grupo 3	-,01130	,01566	,752	-,0493	,0267
	Grupo 3	Grupo 1	-,09169*	,01962	,000	-,1393	-,0441
		Grupo 2	,01130	,01566	,752	-,0267	,0493
	Grupo 1	Grupo 2	,10455*	,01995	,000	,0562	,1529
		Grupo 3	,09307*	,01979	,000	,0451	,1410
MIN34	Grupo 2	Grupo 1	-,10455*	,01995	,000	-,1529	-,0562
		Grupo 3	-,01148	,01580	,749	-,0498	,0268
	Grupo 3	Grupo 1	-,09307*	,01979	,000	-,1410	-,0451
		Grupo 2	,01148	,01580	,749	-,0268	,0498
MIN35	Grupo 1	Grupo 2	,10858*	,02035	,000	,0593	,1579
		Grupo 3	,09585*	,02019	,000	,0469	,1448

Grupo 2	Grupo 1	-,10858*	,02035	,000	-,1579	-,0593
	Grupo 3	-,01273	,01611	,711	-,0518	,0263
Grupo 3	Grupo 1	-,09585*	,02019	,000	-,1448	-,0469
	Grupo 2	,01273	,01611	,711	-,0263	,0518

\* A diferença média é significativa para um nível de significância de 0,05.

**Apêndice G – Output SPSS ® ANOVA a um fator para o parâmetro Atividade Intestinal**

		ANOVA				
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
MIN1	Between Groups	,026	2	,013	2,033	,142
	Within Groups	,308	48	,006		
	Total	,334	50			
MIN2	Between Groups	,028	2	,014	2,149	,128
	Within Groups	,309	48	,006		
	Total	,336	50			
MIN3	Between Groups	,031	2	,016	2,422	,100
	Within Groups	,308	48	,006		
	Total	,339	50			
MIN4	Between Groups	,035	2	,017	2,703	,077
	Within Groups	,309	48	,006		
	Total	,344	50			
MIN5	Between Groups	,043	2	,021	3,356	,043
	Within Groups	,304	48	,006		
	Total	,346	50			
MIN6	Between Groups	,048	2	,024	3,792	,030
	Within Groups	,306	48	,006		
	Total	,354	50			
MIN7	Between Groups	,055	2	,028	4,309	,019
	Within Groups	,308	48	,006		
	Total	,363	50			
MIN8	Between Groups	,066	2	,033	5,127	,010
	Within Groups	,307	48	,006		
	Total	,372	50			
MIN9	Between Groups	,076	2	,038	5,804	,006
	Within Groups	,313	48	,007		
	Total	,388	50			
MIN10	Between Groups	,084	2	,042	6,351	,004
	Within Groups	,317	48	,007		
	Total	,401	50			
MIN11	Between Groups	,096	2	,048	7,347	,002
	Within Groups	,312	48	,007		
	Total	,408	50			
MIN12	Between Groups	,110	2	,055	8,409	,001
	Within Groups	,314	48	,007		
	Total	,424	50			
MIN13	Between Groups	,122	2	,061	9,251	,000
	Within Groups	,317	48	,007		

	Total	,439	50			
	Between Groups	,137	2	,068	10,255	,000
MIN14	Within Groups	,320	48	,007		
	Total	,457	50			
	Between Groups	,143	2	,071	10,659	,000
MIN15	Within Groups	,322	48	,007		
	Total	,465	50			
	Between Groups	,156	2	,078	11,542	,000
MIN16	Within Groups	,324	48	,007		
	Total	,479	50			
	Between Groups	,168	2	,084	12,171	,000
MIN17	Within Groups	,332	48	,007		
	Total	,500	50			
	Between Groups	,180	2	,090	12,963	,000
MIN18	Within Groups	,332	48	,007		
	Total	,512	50			
	Between Groups	,190	2	,095	13,561	,000
MIN19	Within Groups	,337	48	,007		
	Total	,527	50			
	Between Groups	,201	2	,101	14,328	,000
MIN20	Within Groups	,337	48	,007		
	Total	,538	50			
	Between Groups	,215	2	,108	15,522	,000
MIN21	Within Groups	,333	48	,007		
	Total	,549	50			
	Between Groups	,229	2	,115	16,692	,000
MIN22	Within Groups	,330	48	,007		
	Total	,559	50			
	Between Groups	,247	2	,123	17,976	,000
MIN23	Within Groups	,329	48	,007		
	Total	,576	50			
	Between Groups	,260	2	,130	18,912	,000
MIN24	Within Groups	,330	48	,007		
	Total	,590	50			
	Between Groups	,265	2	,132	18,963	,000
MIN25	Within Groups	,335	48	,007		
	Total	,600	50			
	Between Groups	,280	2	,140	20,173	,000
MIN26	Within Groups	,333	48	,007		
	Total	,613	50			
	Between Groups	,292	2	,146	20,810	,000
MIN27	Within Groups	,337	48	,007		
	Total	,629	50			

	Between Groups	,299	2	,150	21,070	,000
MIN28	Within Groups	,341	48	,007		
	Total	,640	50			
	Between Groups	,311	2	,156	21,656	,000
MIN29	Within Groups	,345	48	,007		
	Total	,656	50			
	Between Groups	,325	2	,162	22,630	,000
MIN30	Within Groups	,344	48	,007		
	Total	,669	50			
	Between Groups	,225	2	,112	20,877	,000
MIN31	Within Groups	,242	45	,005		
	Total	,467	47			
	Between Groups	,234	2	,117	21,481	,000
MIN32	Within Groups	,245	45	,005		
	Total	,479	47			
	Between Groups	,241	2	,120	21,551	,000
MIN33	Within Groups	,252	45	,006		
	Total	,493	47			
	Between Groups	,243	2	,121	21,520	,000
MIN34	Within Groups	,254	45	,006		
	Total	,496	47			
	Between Groups	,251	2	,125	22,265	,000
MIN35	Within Groups	,253	45	,006		
	Total	,504	47			
	Between Groups	,198	2	,099	16,198	,000
MIN36	Within Groups	,220	36	,006		
	Total	,418	38			
	Between Groups	,205	2	,102	16,758	,000
MIN37	Within Groups	,220	36	,006		
	Total	,424	38			
	Between Groups	,172	2	,086	14,163	,000
MIN38	Within Groups	,212	35	,006		
	Total	,384	37			
	Between Groups	,176	2	,088	14,249	,000
MIN39	Within Groups	,216	35	,006		
	Total	,392	37			
	Between Groups	,075	2	,037	6,622	,004
MIN40	Within Groups	,175	31	,006		
	Total	,250	33			

## Apêndice H – Output SPSS ® Teste de Tukey para comparações múltiplas: parâmetro Atividade Intestinal

### Comparações Múltiplas

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) Grupo	(J) Grupo	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
MIN1	Grupo 1	Grupo 2	-,05860	,03007	,136	-,1313	,0141
		Grupo 3	-,04968	,03007	,234	-,1224	,0230
	Grupo 2	Grupo 1	,05860	,03007	,136	-,0141	,1313
		Grupo 3	,00892	,02533	,934	-,0523	,0702
	Grupo 3	Grupo 1	,04968	,03007	,234	-,0230	,1224
		Grupo 2	-,00892	,02533	,934	-,0702	,0523
MIN2	Grupo 1	Grupo 2	-,06077	,03010	,119	-,1336	,0120
		Grupo 3	-,05007	,03010	,230	-,1229	,0227
	Grupo 2	Grupo 1	,06077	,03010	,119	-,0120	,1336
		Grupo 3	,01070	,02536	,907	-,0506	,0720
	Grupo 3	Grupo 1	,05007	,03010	,230	-,0227	,1229
		Grupo 2	-,01070	,02536	,907	-,0720	,0506
MIN3	Grupo 1	Grupo 2	-,06399	,03007	,095	-,1367	,0087
		Grupo 3	-,05422	,03007	,179	-,1270	,0185
	Grupo 2	Grupo 1	,06399	,03007	,095	-,0087	,1367
		Grupo 3	,00976	,02533	,922	-,0515	,0710
	Grupo 3	Grupo 1	,05422	,03007	,179	-,0185	,1270
		Grupo 2	-,00976	,02533	,922	-,0710	,0515
MIN4	Grupo 1	Grupo 2	-,06695	,03012	,077	-,1398	,0059
		Grupo 3	-,05890	,03012	,134	-,1317	,0139
	Grupo 2	Grupo 1	,06695	,03012	,077	-,0059	,1398
		Grupo 3	,00805	,02537	,946	-,0533	,0694
	Grupo 3	Grupo 1	,05890	,03012	,134	-,0139	,1317
		Grupo 2	-,00805	,02537	,946	-,0694	,0533
MIN5	Grupo 1	Grupo 2	-,07341*	,02987	,046	-,1457	-,0012
		Grupo 3	-,06610	,02987	,079	-,1383	,0061
	Grupo 2	Grupo 1	,07341*	,02987	,046	,0012	,1457
		Grupo 3	,00731	,02517	,955	-,0536	,0682
	Grupo 3	Grupo 1	,06610	,02987	,079	-,0061	,1383
		Grupo 2	-,00731	,02517	,955	-,0682	,0536
MIN6	Grupo 1	Grupo 2	-,07854*	,02995	,031	-,1510	-,0061
		Grupo 3	-,06994	,02995	,061	-,1424	,0025

MIN7	Grupo 2	Grupo 1	,07854*	,02995	,031	,0061	,1510
		Grupo 3	,00861	,02523	,938	-,0524	,0696
	Grupo 3	Grupo 1	,06994	,02995	,061	-,0025	,1424
		Grupo 2	-,00861	,02523	,938	-,0696	,0524
	Grupo 1	Grupo 2	-,08373*	,03005	,020	-,1564	-,0111
		Grupo 3	-,07524*	,03005	,041	-,1479	-,0026
	Grupo 2	Grupo 1	,08373*	,03005	,020	,0111	,1564
		Grupo 3	,00849	,02531	,940	-,0527	,0697
	Grupo 3	Grupo 1	,07524*	,03005	,041	,0026	,1479
Grupo 2		-,00849	,02531	,940	-,0697	,0527	
MIN8	Grupo 1	Grupo 2	-,09044*	,03000	,011	-,1630	-,0179
		Grupo 3	-,08312*	,03000	,021	-,1557	-,0106
	Grupo 2	Grupo 1	,09044*	,03000	,011	,0179	,1630
		Grupo 3	,00732	,02528	,955	-,0538	,0685
	Grupo 3	Grupo 1	,08312*	,03000	,021	,0106	,1557
		Grupo 2	-,00732	,02528	,955	-,0685	,0538
	Grupo 1	Grupo 2	-,09692*	,03030	,007	-,1702	-,0236
		Grupo 3	-,08970*	,03030	,013	-,1630	-,0164
	Grupo 2	Grupo 1	,09692*	,03030	,007	,0236	,1702
Grupo 3		,00722	,02553	,957	-,0545	,0690	
MIN9	Grupo 3	Grupo 1	,08970*	,03030	,013	,0164	,1630
		Grupo 2	-,00722	,02553	,957	-,0690	,0545
	Grupo 1	Grupo 2	-,10135*	,03050	,005	-,1751	-,0276
		Grupo 3	-,09544*	,03050	,008	-,1692	-,0217
	Grupo 2	Grupo 1	,10135*	,03050	,005	,0276	,1751
		Grupo 3	,00591	,02570	,971	-,0562	,0681
	Grupo 3	Grupo 1	,09544*	,03050	,008	,0217	,1692
		Grupo 2	-,00591	,02570	,971	-,0681	,0562
	Grupo 1	Grupo 2	-,10835*	,03027	,002	-,1816	-,0351
Grupo 3		-,10164*	,03027	,004	-,1749	-,0284	
Grupo 2	Grupo 1	,10835*	,03027	,002	,0351	,1816	
	Grupo 3	,00670	,02550	,963	-,0550	,0684	
MIN10	Grupo 3	Grupo 1	,10164*	,03027	,004	,0284	,1749
		Grupo 2	-,00670	,02550	,963	-,0684	,0550
	Grupo 1	Grupo 2	-,11611*	,03035	,001	-,1895	-,0427
		Grupo 3	-,10918*	,03035	,002	-,1826	-,0358
	Grupo 2	Grupo 1	,11611*	,03035	,001	,0427	,1895
		Grupo 3	,00693	,02557	,960	-,0549	,0688
	Grupo 3	Grupo 1	,10918*	,03035	,002	,0358	,1826
		Grupo 2	-,00693	,02557	,960	-,0688	,0549
	MIN13	Grupo 1	Grupo 2	-,12266*	,03050	,001	-,1964
Grupo 3			-,11473*	,03050	,001	-,1885	-,0410
Grupo 2		Grupo 1	,12266*	,03050	,001	,0489	,1964

		Grupo 3	,00793	,02570	,949	-,0542	,0701
	Grupo 3	Grupo 1	,11473*	,03050	,001	,0410	,1885
		Grupo 2	-,00793	,02570	,949	-,0701	,0542
	Grupo 1	Grupo 2	-,13028*	,03066	,000	-,2044	-,0561
		Grupo 3	-,12072*	,03066	,001	-,1949	-,0466
MIN14	Grupo 2	Grupo 1	,13028*	,03066	,000	,0561	,2044
		Grupo 3	,00956	,02583	,927	-,0529	,0720
	Grupo 3	Grupo 1	,12072*	,03066	,001	,0466	,1949
		Grupo 2	-,00956	,02583	,927	-,0720	,0529
	Grupo 1	Grupo 2	-,13361*	,03073	,000	-,2079	-,0593
		Grupo 3	-,12267*	,03073	,001	-,1970	-,0484
MIN15	Grupo 2	Grupo 1	,13361*	,03073	,000	,0593	,2079
		Grupo 3	,01094	,02589	,906	-,0517	,0735
	Grupo 3	Grupo 1	,12267*	,03073	,001	,0484	,1970
		Grupo 2	-,01094	,02589	,906	-,0735	,0517
	Grupo 1	Grupo 2	-,13903*	,03083	,000	-,2136	-,0645
		Grupo 3	-,12869*	,03083	,000	-,2032	-,0541
MIN16	Grupo 2	Grupo 1	,13903*	,03083	,000	,0645	,2136
		Grupo 3	,01034	,02597	,916	-,0525	,0731
	Grupo 3	Grupo 1	,12869*	,03083	,000	,0541	,2032
		Grupo 2	-,01034	,02597	,916	-,0731	,0525
	Grupo 1	Grupo 2	-,14497*	,03120	,000	-,2204	-,0695
		Grupo 3	-,13311*	,03120	,000	-,2086	-,0576
MIN17	Grupo 2	Grupo 1	,14497*	,03120	,000	,0695	,2204
		Grupo 3	,01186	,02629	,894	-,0517	,0754
	Grupo 3	Grupo 1	,13311*	,03120	,000	,0576	,2086
		Grupo 2	-,01186	,02629	,894	-,0754	,0517
	Grupo 1	Grupo 2	-,14976*	,03124	,000	-,2253	-,0742
		Grupo 3	-,13754*	,03124	,000	-,2131	-,0620
MIN18	Grupo 2	Grupo 1	,14976*	,03124	,000	,0742	,2253
		Grupo 3	,01222	,02631	,888	-,0514	,0759
	Grupo 3	Grupo 1	,13754*	,03124	,000	,0620	,2131
		Grupo 2	-,01222	,02631	,888	-,0759	,0514
	Grupo 1	Grupo 2	-,15440*	,03144	,000	-,2304	-,0784
		Grupo 3	-,14120*	,03144	,000	-,2172	-,0652
MIN19	Grupo 2	Grupo 1	,15440*	,03144	,000	,0784	,2304
		Grupo 3	,01320	,02648	,872	-,0508	,0773
	Grupo 3	Grupo 1	,14120*	,03144	,000	,0652	,2172
		Grupo 2	-,01320	,02648	,872	-,0773	,0508
	Grupo 1	Grupo 2	-,15820*	,03145	,000	-,2343	-,0821
MIN20		Grupo 3	-,14612*	,03145	,000	-,2222	-,0700
	Grupo 2	Grupo 1	,15820*	,03145	,000	,0821	,2343
		Grupo 3	,01207	,02650	,892	-,0520	,0762

MIN21	Grupo 3	Grupo 1	,14612*	,03145	,000	,0700	,2222
		Grupo 2	-,01207	,02650	,892	-,0762	,0520
	Grupo 1	Grupo 2	-,16397*	,03127	,000	-,2396	-,0883
		Grupo 3	-,15081*	,03127	,000	-,2264	-,0752
	Grupo 2	Grupo 1	,16397*	,03127	,000	,0883	,2396
		Grupo 3	,01316	,02634	,872	-,0506	,0769
MIN22	Grupo 3	Grupo 1	,15081*	,03127	,000	,0752	,2264
		Grupo 2	-,01316	,02634	,872	-,0769	,0506
	Grupo 1	Grupo 2	-,16889*	,03112	,000	-,2442	-,0936
		Grupo 3	-,15612*	,03112	,000	-,2314	-,0809
	Grupo 2	Grupo 1	,16889*	,03112	,000	,0936	,2442
		Grupo 3	,01277	,02622	,878	-,0506	,0762
MIN23	Grupo 3	Grupo 1	,15612*	,03112	,000	,0809	,2314
		Grupo 2	-,01277	,02622	,878	-,0762	,0506
	Grupo 1	Grupo 2	-,17549*	,03109	,000	-,2507	-,1003
		Grupo 3	-,16125*	,03109	,000	-,2364	-,0861
	Grupo 2	Grupo 1	,17549*	,03109	,000	,1003	,2507
		Grupo 3	,01424	,02619	,850	-,0491	,0776
MIN24	Grupo 3	Grupo 1	,16125*	,03109	,000	,0861	,2364
		Grupo 2	-,01424	,02619	,850	-,0776	,0491
	Grupo 1	Grupo 2	-,18073*	,03112	,000	-,2560	-,1055
		Grupo 3	-,16478*	,03112	,000	-,2401	-,0895
	Grupo 2	Grupo 1	,18073*	,03112	,000	,1055	,2560
		Grupo 3	,01596	,02622	,816	-,0475	,0794
MIN25	Grupo 3	Grupo 1	,16478*	,03112	,000	,0895	,2401
		Grupo 2	-,01596	,02622	,816	-,0794	,0475
	Grupo 1	Grupo 2	-,18256*	,03138	,000	-,2584	-,1067
		Grupo 3	-,16616*	,03138	,000	-,2420	-,0903
	Grupo 2	Grupo 1	,18256*	,03138	,000	,1067	,2584
		Grupo 3	,01641	,02643	,809	-,0475	,0803
MIN26	Grupo 3	Grupo 1	,16616*	,03138	,000	,0903	,2420
		Grupo 2	-,01641	,02643	,809	-,0803	,0475
	Grupo 1	Grupo 2	-,18736*	,03128	,000	-,2630	-,1117
		Grupo 3	-,17136*	,03128	,000	-,2470	-,0957
	Grupo 2	Grupo 1	,18736*	,03128	,000	,1117	,2630
		Grupo 3	,01600	,02635	,817	-,0477	,0797
MIN27	Grupo 3	Grupo 1	,17136*	,03128	,000	,0957	,2470
		Grupo 2	-,01600	,02635	,817	-,0797	,0477
	Grupo 1	Grupo 2	-,19091*	,03144	,000	-,2670	-,1149
		Grupo 3	-,17556*	,03144	,000	-,2516	-,0995
	Grupo 2	Grupo 1	,19091*	,03144	,000	,1149	,2670
		Grupo 3	,01536	,02649	,832	-,0487	,0794
Grupo 3	Grupo 1	,17556*	,03144	,000	,0995	,2516	

		Grupo 2	-,01536	,02649	,832	-,0794	,0487
	Grupo 1	Grupo 2	-,19293*	,03162	,000	-,2694	-,1164
		Grupo 3	-,17807*	,03162	,000	-,2545	-,1016
MIN28	Grupo 2	Grupo 1	,19293*	,03162	,000	,1164	,2694
		Grupo 3	,01486	,02664	,843	-,0496	,0793
	Grupo 3	Grupo 1	,17807*	,03162	,000	,1016	,2545
		Grupo 2	-,01486	,02664	,843	-,0793	,0496
	Grupo 1	Grupo 2	-,19751*	,03181	,000	-,2744	-,1206
		Grupo 3	-,18043*	,03181	,000	-,2574	-,1035
MIN29	Grupo 2	Grupo 1	,19751*	,03181	,000	,1206	,2744
		Grupo 3	,01707	,02680	,800	-,0477	,0819
	Grupo 3	Grupo 1	,18043*	,03181	,000	,1035	,2574
		Grupo 2	-,01707	,02680	,800	-,0819	,0477
	Grupo 1	Grupo 2	-,20175*	,03178	,000	-,2786	-,1249
		Grupo 3	-,18431*	,03178	,000	-,2612	-,1074
MIN30	Grupo 2	Grupo 1	,20175*	,03178	,000	,1249	,2786
		Grupo 3	,01744	,02678	,792	-,0473	,0822
	Grupo 3	Grupo 1	,18431*	,03178	,000	,1074	,2612
		Grupo 2	-,01744	,02678	,792	-,0822	,0473
	Grupo 1	Grupo 2	-,18440*	,02968	,000	-,2563	-,1125
		Grupo 3	-,16322*	,02944	,000	-,2346	-,0919
MIN31	Grupo 2	Grupo 1	,18440*	,02968	,000	,1125	,2563
		Grupo 3	,02117	,02350	,642	-,0358	,0781
	Grupo 3	Grupo 1	,16322*	,02944	,000	,0919	,2346
		Grupo 2	-,02117	,02350	,642	-,0781	,0358
	Grupo 1	Grupo 2	-,18835*	,02987	,000	-,2607	-,1160
		Grupo 3	-,16644*	,02963	,000	-,2382	-,0946
MIN32	Grupo 2	Grupo 1	,18835*	,02987	,000	,1160	,2607
		Grupo 3	,02191	,02365	,627	-,0354	,0792
	Grupo 3	Grupo 1	,16644*	,02963	,000	,0946	,2382
		Grupo 2	-,02191	,02365	,627	-,0792	,0354
	Grupo 1	Grupo 2	-,19154*	,03026	,000	-,2649	-,1182
		Grupo 3	-,16807*	,03001	,000	-,2408	-,0953
MIN33	Grupo 2	Grupo 1	,19154*	,03026	,000	,1182	,2649
		Grupo 3	,02347	,02395	,593	-,0346	,0815
	Grupo 3	Grupo 1	,16807*	,03001	,000	,0953	,2408
		Grupo 2	-,02347	,02395	,593	-,0815	,0346
	Grupo 1	Grupo 2	-,19204*	,03038	,000	-,2657	-,1184
		Grupo 3	-,16888*	,03013	,000	-,2419	-,0958
MIN34	Grupo 2	Grupo 1	,19204*	,03038	,000	,1184	,2657
		Grupo 3	,02317	,02405	,604	-,0351	,0815
	Grupo 3	Grupo 1	,16888*	,03013	,000	,0958	,2419
		Grupo 2	-,02317	,02405	,604	-,0815	,0351

MIN35	Grupo 1	Grupo 2	-,19566*	,03035	,000	-,2692	-,1221
		Grupo 3	-,17062*	,03011	,000	-,2436	-,0977
	Grupo 2	Grupo 1	,19566*	,03035	,000	,1221	,2692
		Grupo 3	,02504	,02403	,555	-,0332	,0833
	Grupo 3	Grupo 1	,17062*	,03011	,000	,0977	,2436
		Grupo 2	-,02504	,02403	,555	-,0833	,0332
MIN36	Grupo 1	Grupo 2	-,18635*	,03350	,000	-,2682	-,1045
		Grupo 3	-,15815*	,03463	,000	-,2428	-,0735
	Grupo 2	Grupo 1	,18635*	,03350	,000	,1045	,2682
		Grupo 3	,02819	,02820	,582	-,0407	,0971
	Grupo 3	Grupo 1	,15815*	,03463	,000	,0735	,2428
		Grupo 2	-,02819	,02820	,582	-,0971	,0407
MIN37	Grupo 1	Grupo 2	-,18927*	,03350	,000	-,2712	-,1074
		Grupo 3	-,16170*	,03463	,000	-,2463	-,0770
	Grupo 2	Grupo 1	,18927*	,03350	,000	,1074	,2712
		Grupo 3	,02757	,02820	,596	-,0414	,0965
	Grupo 3	Grupo 1	,16170*	,03463	,000	,0770	,2463
		Grupo 2	-,02757	,02820	,596	-,0965	,0414
MIN38	Grupo 1	Grupo 2	-,18298*	,03498	,000	-,2686	-,0974
		Grupo 3	-,15523*	,03605	,000	-,2435	-,0670
	Grupo 2	Grupo 1	,18298*	,03498	,000	,0974	,2686
		Grupo 3	,02775	,02811	,590	-,0410	,0965
	Grupo 3	Grupo 1	,15523*	,03605	,000	,0670	,2435
		Grupo 2	-,02775	,02811	,590	-,0965	,0410
MIN39	Grupo 1	Grupo 2	-,18530*	,03528	,000	-,2716	-,0990
		Grupo 3	-,15649*	,03637	,000	-,2455	-,0675
	Grupo 2	Grupo 1	,18530*	,03528	,000	,0990	,2716
		Grupo 3	,02881	,02835	,572	-,0406	,0982
	Grupo 3	Grupo 1	,15649*	,03637	,000	,0675	,2455
		Grupo 2	-,02881	,02835	,572	-,0982	,0406
MIN40	Grupo 1	Grupo 2	-,13912*	,03823	,003	-,2332	-,0450
		Grupo 3	-,10946*	,04000	,027	-,2079	-,0110
	Grupo 2	Grupo 1	,13912*	,03823	,003	,0450	,2332
		Grupo 3	,02966	,02834	,554	-,0401	,0994
	Grupo 3	Grupo 1	,10946*	,04000	,027	,0110	,2079
		Grupo 2	-,02966	,02834	,554	-,0994	,0401

\* A diferença média é significativa para um nível de significância de 0,05.

## Apêndice I – Output SPSS ® ANOVA a um fator para o parâmetro Atividade Hepatobiliar

		ANOVA				
		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
MIN1	Between Groups	,002	2	,001	,309	,736
	Within Groups	,190	48	,004		
	Total	,192	50			
MIN2	Between Groups	,002	2	,001	,240	,787
	Within Groups	,196	48	,004		
	Total	,198	50			
MIN3	Between Groups	,001	2	,001	,140	,870
	Within Groups	,198	48	,004		
	Total	,199	50			
MIN4	Between Groups	,000	2	,000	,049	,952
	Within Groups	,201	48	,004		
	Total	,201	50			
MIN5	Between Groups	,000	2	,000	,007	,993
	Within Groups	,202	48	,004		
	Total	,202	50			
MIN6	Between Groups	,000	2	,000	,045	,956
	Within Groups	,203	48	,004		
	Total	,204	50			
MIN7	Between Groups	,001	2	,001	,123	,885
	Within Groups	,208	48	,004		
	Total	,209	50			
MIN8	Between Groups	,003	2	,001	,319	,728
	Within Groups	,210	48	,004		
	Total	,212	50			
MIN9	Between Groups	,005	2	,003	,563	,573
	Within Groups	,216	48	,004		
	Total	,221	50			
MIN10	Between Groups	,007	2	,004	,787	,461
	Within Groups	,222	48	,005		
	Total	,229	50			
MIN11	Between Groups	,011	2	,006	1,208	,308
	Within Groups	,225	48	,005		
	Total	,237	50			
MIN12	Between Groups	,017	2	,008	1,724	,189
	Within Groups	,232	48	,005		
	Total	,249	50			
MIN13	Between Groups	,022	2	,011	2,199	,122
	Within Groups	,237	48	,005		

	Total	,259	50			
	Between Groups	,028	2	,014	2,798	,071
MIN14	Within Groups	,239	48	,005		
	Total	,267	50			
	Between Groups	,031	2	,016	3,117	,053
MIN15	Within Groups	,241	48	,005		
	Total	,273	50			
	Between Groups	,038	2	,019	3,719	,032
MIN16	Within Groups	,244	48	,005		
	Total	,282	50			
	Between Groups	,044	2	,022	4,145	,022
MIN17	Within Groups	,254	48	,005		
	Total	,298	50			
	Between Groups	,050	2	,025	4,669	,014
MIN18	Within Groups	,258	48	,005		
	Total	,308	50			
	Between Groups	,056	2	,028	5,104	,010
MIN19	Within Groups	,263	48	,005		
	Total	,319	50			
	Between Groups	,063	2	,031	5,672	,006
MIN20	Within Groups	,265	48	,006		
	Total	,327	50			
	Between Groups	,071	2	,035	6,407	,003
MIN21	Within Groups	,265	48	,006		
	Total	,336	50			
	Between Groups	,080	2	,040	7,205	,002
MIN22	Within Groups	,266	48	,006		
	Total	,346	50			
	Between Groups	,090	2	,045	8,053	,001
MIN23	Within Groups	,268	48	,006		
	Total	,359	50			
	Between Groups	,098	2	,049	8,633	,001
MIN24	Within Groups	,273	48	,006		
	Total	,371	50			
	Between Groups	,102	2	,051	8,743	,001
MIN25	Within Groups	,280	48	,006		
	Total	,382	50			
	Between Groups	,111	2	,055	9,420	,000
MIN26	Within Groups	,282	48	,006		
	Total	,393	50			
	Between Groups	,118	2	,059	9,933	,000
MIN27	Within Groups	,285	48	,006		
	Total	,404	50			

	Between Groups	,122	2	,061	10,178	,000
MIN28	Within Groups	,287	48	,006		
	Total	,409	50			
	Between Groups	,129	2	,064	10,579	,000
MIN29	Within Groups	,292	48	,006		
	Total	,421	50			
	Between Groups	,138	2	,069	11,110	,000
MIN30	Within Groups	,297	48	,006		
	Total	,435	50			
	Between Groups	,157	2	,078	14,575	,000
MIN31	Within Groups	,242	45	,005		
	Total	,398	47			
	Between Groups	,162	2	,081	14,893	,000
MIN32	Within Groups	,245	45	,005		
	Total	,407	47			
	Between Groups	,168	2	,084	15,103	,000
MIN33	Within Groups	,251	45	,006		
	Total	,419	47			
	Between Groups	,171	2	,085	15,250	,000
MIN34	Within Groups	,252	45	,006		
	Total	,422	47			
	Between Groups	,176	2	,088	15,753	,000
MIN35	Within Groups	,252	45	,006		
	Total	,428	47			
	Between Groups	,142	2	,071	11,548	,000
MIN36	Within Groups	,222	36	,006		
	Total	,364	38			
	Between Groups	,146	2	,073	11,885	,000
MIN37	Within Groups	,222	36	,006		
	Total	,368	38			
	Between Groups	,169	2	,085	13,880	,000
MIN38	Within Groups	,213	35	,006		
	Total	,382	37			
	Between Groups	,173	2	,087	14,059	,000
MIN39	Within Groups	,215	35	,006		
	Total	,388	37			
	Between Groups	,005	1	,005	1,198	,283
MIN40	Within Groups	,120	27	,004		
	Total	,126	28			

## Apêndice J – Output SPSS® Teste de *Tukey* para comparações múltiplas: parâmetro Atividade Hepatobiliar

### Comparações Múltiplas

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) Grupo	(J) Grupo	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
MIN1	Grupo 1	Grupo 2	-,01471	,02362	,808	-,0718	,0424
		Grupo 3	-,01813	,02362	,724	-,0752	,0390
	Grupo 2	Grupo 1	,01471	,02362	,808	-,0424	,0718
		Grupo 3	-,00343	,01989	,984	-,0515	,0447
	Grupo 3	Grupo 1	,01813	,02362	,724	-,0390	,0752
		Grupo 2	,00343	,01989	,984	-,0447	,0515
MIN2	Grupo 1	Grupo 2	-,01141	,02400	,883	-,0695	,0466
		Grupo 3	-,01661	,02400	,769	-,0747	,0414
	Grupo 2	Grupo 1	,01141	,02400	,883	-,0466	,0695
		Grupo 3	-,00520	,02022	,964	-,0541	,0437
	Grupo 3	Grupo 1	,01661	,02400	,769	-,0414	,0747
		Grupo 2	,00520	,02022	,964	-,0437	,0541
MIN3	Grupo 1	Grupo 2	-,00830	,02412	,937	-,0666	,0500
		Grupo 3	-,01275	,02412	,858	-,0711	,0456
	Grupo 2	Grupo 1	,00830	,02412	,937	-,0500	,0666
		Grupo 3	-,00445	,02032	,974	-,0536	,0447
	Grupo 3	Grupo 1	,01275	,02412	,858	-,0456	,0711
		Grupo 2	,00445	,02032	,974	-,0447	,0536
MIN4	Grupo 1	Grupo 2	-,00496	,02427	,977	-,0637	,0537
		Grupo 3	-,00763	,02427	,947	-,0663	,0511
	Grupo 2	Grupo 1	,00496	,02427	,977	-,0537	,0637
		Grupo 3	-,00267	,02044	,991	-,0521	,0468
	Grupo 3	Grupo 1	,00763	,02427	,947	-,0511	,0663
		Grupo 2	,00267	,02044	,991	-,0468	,0521
MIN5	Grupo 1	Grupo 2	,00185	,02433	,997	-,0570	,0607
		Grupo 3	-,00055	,02433	1,000	-,0594	,0583
	Grupo 2	Grupo 1	-,00185	,02433	,997	-,0607	,0570
		Grupo 3	-,00241	,02049	,992	-,0520	,0472
	Grupo 3	Grupo 1	,00055	,02433	1,000	-,0583	,0594
		Grupo 2	,00241	,02049	,992	-,0472	,0520
MIN6	Grupo 1	Grupo 2	,00718	,02443	,954	-,0519	,0663
		Grupo 3	,00351	,02443	,989	-,0556	,0626

MIN7	Grupo 2	Grupo 1	-,00718	,02443	,954	-,0663	,0519
		Grupo 3	-,00367	,02058	,983	-,0534	,0461
	Grupo 3	Grupo 1	-,00351	,02443	,989	-,0626	,0556
		Grupo 2	,00367	,02058	,983	-,0461	,0534
	Grupo 1	Grupo 2	,01218	,02472	,875	-,0476	,0720
		Grupo 3	,00895	,02472	,930	-,0508	,0687
MIN8	Grupo 2	Grupo 1	-,01218	,02472	,875	-,0720	,0476
		Grupo 3	-,00323	,02082	,987	-,0536	,0471
	Grupo 3	Grupo 1	-,00895	,02472	,930	-,0687	,0508
		Grupo 2	,00323	,02082	,987	-,0471	,0536
	Grupo 1	Grupo 2	,01900	,02480	,726	-,0410	,0790
		Grupo 3	,01658	,02480	,783	-,0434	,0766
MIN9	Grupo 2	Grupo 1	-,01900	,02480	,726	-,0790	,0410
		Grupo 3	-,00241	,02090	,993	-,0529	,0481
	Grupo 3	Grupo 1	-,01658	,02480	,783	-,0766	,0434
		Grupo 2	,00241	,02090	,993	-,0481	,0529
	Grupo 1	Grupo 2	,02536	,02518	,576	-,0355	,0863
		Grupo 3	,02277	,02518	,640	-,0381	,0837
MIN10	Grupo 2	Grupo 1	-,02536	,02518	,576	-,0863	,0355
		Grupo 3	-,00259	,02121	,992	-,0539	,0487
	Grupo 3	Grupo 1	-,02277	,02518	,640	-,0837	,0381
		Grupo 2	,00259	,02121	,992	-,0487	,0539
	Grupo 1	Grupo 2	,02967	,02552	,481	-,0320	,0914
		Grupo 3	,02833	,02552	,512	-,0334	,0900
MIN11	Grupo 2	Grupo 1	-,02967	,02552	,481	-,0914	,0320
		Grupo 3	-,00134	,02150	,998	-,0533	,0507
	Grupo 3	Grupo 1	-,02833	,02552	,512	-,0900	,0334
		Grupo 2	,00134	,02150	,998	-,0507	,0533
	Grupo 1	Grupo 2	,03720	,02572	,326	-,0250	,0994
		Grupo 3	,03519	,02572	,366	-,0270	,0974
MIN12	Grupo 2	Grupo 1	-,03720	,02572	,326	-,0994	,0250
		Grupo 3	-,00201	,02167	,995	-,0544	,0504
	Grupo 3	Grupo 1	-,03519	,02572	,366	-,0974	,0270
		Grupo 2	,00201	,02167	,995	-,0504	,0544
	Grupo 1	Grupo 2	,04509	,02610	,205	-,0180	,1082
		Grupo 3	,04267	,02610	,241	-,0204	,1058
MIN13	Grupo 2	Grupo 1	-,04509	,02610	,205	-,1082	,0180
		Grupo 3	-,00242	,02198	,993	-,0556	,0508
	Grupo 3	Grupo 1	-,04267	,02610	,241	-,1058	,0204
		Grupo 2	,00242	,02198	,993	-,0508	,0556
	Grupo 1	Grupo 2	,05167	,02638	,134	-,0121	,1155
		Grupo 3	,04845	,02638	,169	-,0153	,1123
	Grupo 2	Grupo 1	-,05167	,02638	,134	-,1155	,0121

		Grupo 3	-,00321	,02222	,989	-,0570	,0505
	Grupo 3	Grupo 1	-,04845	,02638	,169	-,1123	,0153
		Grupo 2	,00321	,02222	,989	-,0505	,0570
	Grupo 1	Grupo 2	,05905	,02651	,077	-,0051	,1232
		Grupo 3	,05421	,02651	,112	-,0099	,1183
MIN14	Grupo 2	Grupo 1	-,05905	,02651	,077	-,1232	,0051
		Grupo 3	-,00483	,02233	,975	-,0588	,0492
	Grupo 3	Grupo 1	-,05421	,02651	,112	-,1183	,0099
		Grupo 2	,00483	,02233	,975	-,0492	,0588
	Grupo 1	Grupo 2	,06293	,02662	,057	-,0014	,1273
		Grupo 3	,05693	,02662	,093	-,0074	,1213
MIN15	Grupo 2	Grupo 1	-,06293	,02662	,057	-,1273	,0014
		Grupo 3	-,00600	,02243	,961	-,0602	,0482
	Grupo 3	Grupo 1	-,05693	,02662	,093	-,1213	,0074
		Grupo 2	,00600	,02243	,961	-,0482	,0602
	Grupo 1	Grupo 2	,06878*	,02677	,035	,0040	,1335
		Grupo 3	,06309	,02677	,058	-,0017	,1278
MIN16	Grupo 2	Grupo 1	-,06878*	,02677	,035	-,1335	-,0040
		Grupo 3	-,00569	,02255	,966	-,0602	,0489
	Grupo 3	Grupo 1	-,06309	,02677	,058	-,1278	,0017
		Grupo 2	,00569	,02255	,966	-,0489	,0602
	Grupo 1	Grupo 2	,07443*	,02733	,024	,0083	,1405
		Grupo 3	,06755*	,02733	,044	,0014	,1336
MIN17	Grupo 2	Grupo 1	-,07443*	,02733	,024	-,1405	-,0083
		Grupo 3	-,00689	,02303	,952	-,0626	,0488
	Grupo 3	Grupo 1	-,06755*	,02733	,044	-,1336	-,0014
		Grupo 2	,00689	,02303	,952	-,0488	,0626
	Grupo 1	Grupo 2	,07947*	,02751	,016	,0129	,1460
		Grupo 3	,07223*	,02751	,031	,0057	,1388
MIN18	Grupo 2	Grupo 1	-,07947*	,02751	,016	-,1460	-,0129
		Grupo 3	-,00724	,02318	,948	-,0633	,0488
	Grupo 3	Grupo 1	-,07223*	,02751	,031	-,1388	-,0057
		Grupo 2	,00724	,02318	,948	-,0488	,0633
	Grupo 1	Grupo 2	,08423*	,02781	,011	,0170	,1515
		Grupo 3	,07593*	,02781	,024	,0087	,1432
MIN19	Grupo 2	Grupo 1	-,08423*	,02781	,011	-,1515	-,0170
		Grupo 3	-,00829	,02343	,933	-,0649	,0484
	Grupo 3	Grupo 1	-,07593*	,02781	,024	-,1432	-,0087
		Grupo 2	,00829	,02343	,933	-,0484	,0649
	Grupo 1	Grupo 2	,08848*	,02788	,007	,0211	,1559
MIN20		Grupo 3	,08110*	,02788	,015	,0137	,1485
	Grupo 2	Grupo 1	-,08848*	,02788	,007	-,1559	-,0211
		Grupo 3	-,00737	,02349	,947	-,0642	,0494

MIN21	Grupo 3	Grupo 1	-,08110*	,02788	,015	-,1485	-,0137
		Grupo 2	,00737	,02349	,947	-,0494	,0642
	Grupo 1	Grupo 2	,09436*	,02791	,004	,0269	,1619
		Grupo 3	,08598*	,02791	,009	,0185	,1535
	Grupo 2	Grupo 1	-,09436*	,02791	,004	-,1619	-,0269
		Grupo 3	-,00838	,02351	,933	-,0652	,0485
MIN22	Grupo 3	Grupo 1	-,08598*	,02791	,009	-,1535	-,0185
		Grupo 2	,00838	,02351	,933	-,0485	,0652
	Grupo 1	Grupo 2	,09972*	,02793	,002	,0322	,1673
		Grupo 3	,09187*	,02793	,005	,0243	,1594
	Grupo 2	Grupo 1	-,09972*	,02793	,002	-,1673	-,0322
		Grupo 3	-,00785	,02353	,941	-,0648	,0491
MIN23	Grupo 3	Grupo 1	-,09187*	,02793	,005	-,1594	-,0243
		Grupo 2	,00785	,02353	,941	-,0491	,0648
	Grupo 1	Grupo 2	,10644*	,02807	,001	,0385	,1743
		Grupo 3	,09689*	,02807	,003	,0290	,1648
	Grupo 2	Grupo 1	-,10644*	,02807	,001	-,1743	-,0385
		Grupo 3	-,00954	,02365	,914	-,0667	,0477
MIN24	Grupo 3	Grupo 1	-,09689*	,02807	,003	-,1648	-,0290
		Grupo 2	,00954	,02365	,914	-,0477	,0667
	Grupo 1	Grupo 2	,11149*	,02831	,001	,0430	,1800
		Grupo 3	,10062*	,02831	,002	,0321	,1691
	Grupo 2	Grupo 1	-,11149*	,02831	,001	-,1800	-,0430
		Grupo 3	-,01087	,02385	,892	-,0686	,0468
MIN25	Grupo 3	Grupo 1	-,10062*	,02831	,002	-,1691	-,0321
		Grupo 2	,01087	,02385	,892	-,0468	,0686
	Grupo 1	Grupo 2	,11366*	,02868	,001	,0443	,1830
		Grupo 3	,10252*	,02868	,002	,0332	,1719
	Grupo 2	Grupo 1	-,11366*	,02868	,001	-,1830	-,0443
		Grupo 3	-,01114	,02416	,890	-,0696	,0473
MIN26	Grupo 3	Grupo 1	-,10252*	,02868	,002	-,1719	-,0332
		Grupo 2	,01114	,02416	,890	-,0473	,0696
	Grupo 1	Grupo 2	,11813*	,02877	,000	,0486	,1877
		Grupo 3	,10713*	,02877	,001	,0376	,1767
	Grupo 2	Grupo 1	-,11813*	,02877	,000	-,1877	-,0486
		Grupo 3	-,01101	,02424	,893	-,0696	,0476
MIN27	Grupo 3	Grupo 1	-,10713*	,02877	,001	-,1767	-,0376
		Grupo 2	,01101	,02424	,893	-,0476	,0696
	Grupo 1	Grupo 2	,12154*	,02895	,000	,0515	,1916
		Grupo 3	,11150*	,02895	,001	,0415	,1815
	Grupo 2	Grupo 1	-,12154*	,02895	,000	-,1916	-,0515
		Grupo 3	-,01005	,02439	,911	-,0690	,0489
Grupo 3	Grupo 1	-,11150*	,02895	,001	-,1815	-,0415	

		Grupo 2	,01005	,02439	,911	-,0489	,0690
	Grupo 1	Grupo 2	,12316*	,02902	,000	,0530	,1933
		Grupo 3	,11343*	,02902	,001	,0432	,1836
MIN28	Grupo 2	Grupo 1	-,12316*	,02902	,000	-,1933	-,0530
		Grupo 3	-,00973	,02445	,917	-,0689	,0494
	Grupo 3	Grupo 1	-,11343*	,02902	,001	-,1836	-,0432
		Grupo 2	,00973	,02445	,917	-,0494	,0689
	Grupo 1	Grupo 2	,12735*	,02927	,000	,0565	,1981
		Grupo 3	,11560*	,02927	,001	,0448	,1864
MIN29	Grupo 2	Grupo 1	-,12735*	,02927	,000	-,1981	-,0565
		Grupo 3	-,01174	,02466	,883	-,0714	,0479
	Grupo 3	Grupo 1	-,11560*	,02927	,001	-,1864	-,0448
		Grupo 2	,01174	,02466	,883	-,0479	,0714
	Grupo 1	Grupo 2	,13156*	,02954	,000	,0601	,2030
		Grupo 3	,11977*	,02954	,001	,0483	,1912
MIN30	Grupo 2	Grupo 1	-,13156*	,02954	,000	-,2030	-,0601
		Grupo 3	-,01179	,02489	,884	-,0720	,0484
	Grupo 3	Grupo 1	-,11977*	,02954	,001	-,1912	-,0483
		Grupo 2	,01179	,02489	,884	-,0484	,0720
	Grupo 1	Grupo 2	,15330*	,02966	,000	,0814	,2252
		Grupo 3	,13758*	,02942	,000	,0663	,2089
MIN31	Grupo 2	Grupo 1	-,15330*	,02966	,000	-,2252	-,0814
		Grupo 3	-,01572	,02348	,782	-,0726	,0412
	Grupo 3	Grupo 1	-,13758*	,02942	,000	-,2089	-,0663
		Grupo 2	,01572	,02348	,782	-,0412	,0726
	Grupo 1	Grupo 2	,15605*	,02986	,000	,0837	,2284
		Grupo 3	,13982*	,02961	,000	,0680	,2116
MIN32	Grupo 2	Grupo 1	-,15605*	,02986	,000	-,2284	-,0837
		Grupo 3	-,01623	,02364	,772	-,0735	,0411
	Grupo 3	Grupo 1	-,13982*	,02961	,000	-,2116	-,0680
		Grupo 2	,01623	,02364	,772	-,0411	,0735
	Grupo 1	Grupo 2	,15944*	,03022	,000	,0862	,2327
		Grupo 3	,14182*	,02997	,000	,0692	,2145
MIN33	Grupo 2	Grupo 1	-,15944*	,03022	,000	-,2327	-,0862
		Grupo 3	-,01762	,02392	,743	-,0756	,0404
	Grupo 3	Grupo 1	-,14182*	,02997	,000	-,2145	-,0692
		Grupo 2	,01762	,02392	,743	-,0404	,0756
	Grupo 1	Grupo 2	,16040*	,03026	,000	,0871	,2338
		Grupo 3	,14282*	,03002	,000	,0701	,2156
MIN34	Grupo 2	Grupo 1	-,16040*	,03026	,000	-,2338	-,0871
		Grupo 3	-,01758	,02396	,745	-,0757	,0405
	Grupo 3	Grupo 1	-,14282*	,03002	,000	-,2156	-,0701
		Grupo 2	,01758	,02396	,745	-,0405	,0757

MIN35	Grupo 1	Grupo 2	,16355*	,03027	,000	,0902	,2369
		Grupo 3	,14426*	,03002	,000	,0715	,2170
	Grupo 2	Grupo 1	-,16355*	,03027	,000	-,2369	-,0902
		Grupo 3	-,01929	,02396	,702	-,0774	,0388
	Grupo 3	Grupo 1	-,14426*	,03002	,000	-,2170	-,0715
		Grupo 2	,01929	,02396	,702	-,0388	,0774
MIN36	Grupo 1	Grupo 2	,15791*	,03364	,000	,0757	,2401
		Grupo 3	,13436*	,03477	,001	,0494	,2194
	Grupo 2	Grupo 1	-,15791*	,03364	,000	-,2401	-,0757
		Grupo 3	-,02355	,02832	,686	-,0928	,0457
	Grupo 3	Grupo 1	-,13436*	,03477	,001	-,2194	-,0494
		Grupo 2	,02355	,02832	,686	-,0457	,0928
MIN37	Grupo 1	Grupo 2	,15998*	,03365	,000	,0777	,2422
		Grupo 3	,13710*	,03478	,001	,0521	,2221
	Grupo 2	Grupo 1	-,15998*	,03365	,000	-,2422	-,0777
		Grupo 3	-,02288	,02832	,701	-,0921	,0464
	Grupo 3	Grupo 1	-,13710*	,03478	,001	-,2221	-,0521
		Grupo 2	,02288	,02832	,701	-,0464	,0921
MIN38	Grupo 1	Grupo 2	,18048*	,03506	,000	,0947	,2663
		Grupo 3	,15725*	,03613	,000	,0688	,2457
	Grupo 2	Grupo 1	-,18048*	,03506	,000	-,2663	-,0947
		Grupo 3	-,02323	,02817	,691	-,0922	,0457
	Grupo 3	Grupo 1	-,15725*	,03613	,000	-,2457	-,0688
		Grupo 2	,02323	,02817	,691	-,0457	,0922
MIN39	Grupo 1	Grupo 2	,18275*	,03523	,000	,0965	,2690
		Grupo 3	,15842*	,03631	,000	,0696	,2473
	Grupo 2	Grupo 1	-,18275*	,03523	,000	-,2690	-,0965
		Grupo 3	-,02433	,02831	,669	-,0936	,0449
	Grupo 3	Grupo 1	-,15842*	,03631	,000	-,2473	-,0696
		Grupo 2	,02433	,02831	,669	-,0449	,0936

\* A diferença média é significativa para um nível de significância de 0,05.