

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES

ESTUDO COMPARATIVO DA VIABILIDADE MIOCÁRDICA EM
ÁREAS DISSINÉRGICAS AO ECOCARDIOGRAMA BASAL:
CINTILOGRAFIA TOMOGRÁFICA COM TECNÉCIO^{99m}-MIBI SOB
BAIXA DOSE DE DOBUTAMINA vs. TÁLIO²⁰¹ EM REPOUSO-
REDISTRIBUIÇÃO

EGON PEDRO PILGER FILHO

PROFESSOR ORIENTADOR: DR. MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES

PORTO ALEGRE
2000

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES

ESTUDO COMPARATIVO DA VIABILIDADE MIOCÁRDICA EM
ÁREAS DISSINÉRGICAS AO ECOCARDIOGRAMA BASAL:
CINTILOGRAFIA TOMOGRÁFICA COM TECNÉCIO^{99m}-MIBI SOB
BAIXA DOSE DE DOBUTAMINA vs. TÁLIO²⁰¹ EM REPOUSO-
REDISTRIBUIÇÃO

EGON PEDRO PILGER FILHO

*Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em Cardiologia.*

PROFESSOR ORIENTADOR: DR. MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES

PORTO ALEGRE
2000

Aos meus pais, Egon e Carmena, pelo amor, carinho, dedicação,
exemplo de vida que procuro seguir agora e sempre,
sem os quais esse momento seria impossível.

À Cristiane, pelo carinho dedicado, compreensão
e amor nesses últimos anos.

Aos meus irmãos, Sérgio, Fernando e Marcos, e suas esposas,
que completam uma família maravilhosa.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Rodrigues Torres, mais que orientador, um grande amigo, que me incentivou desde o início da minha residência e muito contribuiu para este momento.

Ao Prof. Dr. Alcides José Zago, pelo apoio inicial e ensinamentos de Cardiologia.

Aos colegas da Unidade de Métodos Não-Invasivos do HCPA, pela colaboração.

Aos colegas do Serviço de Medicina Nuclear HCPA, em especial o Dr. Roberto Ludwig.

Aos colegas e professores do CPG: Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e, em especial, ao seu Coordenador, Prof. Waldomiro Carlos Manfroi.

Ao Dr. Eduardo Cwaig e Dr. Mario S. Verani, pelo inestimável auxílio prestado.

Ao Dr. Murilo Foppa, pela ajuda e colaboração na área de Estatística.

A CAPES, pelo apoio recebido durante o curso.

Aos pacientes, para que nossos estudos possam contribuir cada vez mais para seu bem-estar.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
SUMÁRIO	v
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 A aterosclerose coronária no mundo e no Brasil	2
1.2 Manifestações clínicas	6
1.3 As novas síndromes isquêmicas miocárdicas	7
<i>1.3.1 O miocárdio isquêmico: uma “família de diferentes tipos”</i>	8
1.4 Viabilidade miocárdica	8
1.5 Detecção da viabilidade miocárdica	9
<i>1.5.1 Detecção da viabilidade miocárdica pela ecocardiografia</i>	10
<i>1.5.2 Detecção da viabilidade miocárdica pela cintilografia miocárdica</i>	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Diagnóstico da viabilidade miocárdica: a cintilografia tomográfica com Tl²⁰¹ repouso-redistribuição	14
2.2 Diagnóstico da viabilidade miocárdica: a cintilografia tomográfica com Tc^{99m}-Sestamibi	16
<i>2.2.1 Cintilografia com Tc^{99m}-Sestamibi: novas técnicas</i>	18
2.3 Dobutamina	19

2.4 Diagnóstico da viabilidade miocárdica com imagens cardíacas	
obtidas durante infusão da dobutamina	20
<i>2.4.1 Eco-stress durante a infusão de dobutamina</i>	23
<i>2.4.2 Cintilografia miocárdica durante a infusão de dobutamina</i>	24
3. HIPÓTESE	26
4. OBJETIVOS	28
5. POPULAÇÃO E MÉTODOS	30
5.1 Delineamento	31
5.2 Considerações éticas a respeito do projeto	32
5.3 Critérios de inclusão	33
5.4 Critérios de exclusão	33
5.5 Protocolos	34
<i>5.5.1 Angiografia contrastada</i>	34
<i>5.5.2 Exame ecocardiográfico em repouso e durante stress</i>	34
<i>5.5.3 Cintilografia tomográfica com Tc^{99m}-Sestamibi com</i>	
<i>dobutamina em injeção isolada e feita em repouso</i>	36
<i>5.5.4 Cintilografia tomográfica com Tl²⁰¹ em repouso</i>	
<i>(com protocolo de repouso-redistribuição 4 horas)</i>	37
<i>5.5.5 Análise das Imagens</i>	38
5.5.5.1 Análise das Imagens Ecocardiográficas em Repouso	38
5.5.5.2 Análise dos Exames Cintilográficos Tc ^{99m} -Sestamibi	
dobutamina e Tl ²⁰¹	38
<i>5.5.6 Análise estatística</i>	39
6. RESULTADOS	41
6.1 Características da amostra	42

6.2 Ecocardiograma basal: segmentos dissinérgicos vs. achados cintilográficos.	44
6.3 Achados cintilográficos nos segmentos hipocinéticos ao eco basal.	46
6.4 Achados cintilográficos nos segmentos acinéticos ao eco basal	47
6.5 Achados cintilográficos nos segmentos discinéticos ao eco basal	48
7. DISCUSSÃO	51
7.1 Relação fluxo e função no miocárdio normal e isquêmico	55
7.2 Métodos de imagem no diagnóstico do miocárdio viável	56
7.3 Cintilografia tomográfica	56
7.4 Cintilografia tomográfica Tc^{99m}-Sestamibi em condições basais e sob uso de fármacos	58
7.5 Comparação dos achados com dados da literatura	59
7.5.1 Estudos de Tc^{99m}-Sestamibi em repouso	59
7.5.2 Estudos de Tc^{99m}-Sestamibi sob infusão de dobutamina	60
7.6 Limitações do estudo	62
8. CONCLUSÕES	64
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
10. ANEXOS	82
10.1 ANEXO I: TABELA DEMOGRÁFICA	83
10.2 ANEXO 2: TABELA DE RESULTADOS CORONARIOGRAFIA	84
10.3 ANEXO 3: PROTOCOLO EXPERIMENTAL	85
10.4 ANEXO 4: TERMO DE CONSENTIMENTO	86

RESUMO

A cintilografia com radioisótopos em repouso tem despertado muito interesse nos últimos anos para pesquisa da viabilidade miocárdica na disfunção isquêmica avançada do VE, porque esta pode ser reversível e porque há melhora prognóstica neste contexto. O objetivo desse trabalho é buscar identificar a acurácia da cintilografia tomográfica Tc-99m-Sestamibi, sob a infusão de dobutamina em baixa dose. Foram protocolados trinta pacientes que sofreram um infarto do miocárdio com padrão “Q”, com dissinergia ao ecocardiograma, e submetidos a estudos perfusionais em dias diferentes, com Tc-99m-Sestamibi – dobutamina e Tl-201 em repouso-redistribuição 4 horas, usado como padrão ouro. Não ocorreram complicações com nenhum paciente submetido ao protocolo do estudo. Os resultados revelaram: sensibilidade = 85%, especificidade = 87%, valor preditivo positivo = 96%, valor preditivo negativo = 65 % e acurácia de = 85,2%. A razão de probabilidade positiva foi de 6,68 e a razão de probabilidade negativa de 0,17. Confrontando-se nossos dados com uma metanálise de resultados para o Tc-99m-Sestamibi em repouso, a sensibilidade no presente estudo foi 85% vs. 81% e a especificidade de 87% vs. 60%. Em relação aos dados da literatura para Tl-201: 85% vs. 90% e 87% vs. 54%, sensibilidade e especificidade, respectivamente. Em conclusão, o Tc-99m-Sestamibi sob a infusão de dobutamina parece ser um método promissor para detectar viabilidade superior a esta modalidade de cintilografia em repouso, com valores preditivos comparáveis à literatura disponível para esse mesmo método: 85,2% vs. 87%, 96% vs. 90% e 65% vs. 83%, para acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, respectivamente.

ABSTRACT

Rest isotopic scintigraphy has been evoked much interest in the last years for myocardial viability search on severe ischemic ventricular dysfunction, because improvement of function can bring a better outcome to this subset of acute myocardial infarction (MI) survivors. This study was designed to search to identify accuracy of ^{99m}Tc sestamibi – low dose dobutamine SPECT scintigraphy in a single injection rest protocol examination. Thirty patients with previous Q wave (MI), with basal echocardiographic demonstration of rest dyssynergia and coronary artery related significant obstruction, were submitted to perfusion studies, on a different day basis, with ^{99m}Tc -sestamibi – dobutamine and ^{201}Tl rest-redistribution, utilized as gold standard. There were not complications with any patient submitted to this study protocol. The results showed sensitivity = 85%, specificity = 87%, positive predictive value = 96%, negative predictive value = 65% and accuracy = 85.2%. The positive likelihood ratio was 6.68 and the negative likelihood ratio 0.17. When our results were confronted with a metanalysis ^{99m}Tc sestamibi at rest (our results being firstly showed), sensitivity was 85% vs. 81%, specificity 87% vs. 60%, respectively. In relation to literature data for ^{201}Tl were 85% vs. 90% e 87% vs. 54%, for sensitivity, specificity, respectively. In conclusion, ^{99m}Tc sestamibi-low dose dobutamine seems to be a promising test to detect viability, superior to that modality of rest perfusion, with predictive values comparable to the available literature for this methodology: 85,2% vs. 87%, 96% vs. 90% e 65% vs. 83%, results for accuracy, positive predictive value and negative predictive value, respectively.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 A aterosclerose coronária no mundo e no Brasil

As doenças do sistema cardiovascular e, a seguir, as que acometem o sistema nervoso central, são uma importante causa de morte e incapacidade em indivíduos da idade adulta no mundo inteiro.

Como um elo comum entre ambas, destaca-se a sua magnitude de ocorrência, suas diferentes manifestações clínicas e o denominador comum de freqüentemente serem, as artérias desses sistemas, alvos preferenciais do processo aterosclerótico.

A aterosclerose é um processo crônico, progressivo, disseminado por vários sistemas e órgãos da raça humana, que tem como sua principal característica uma resposta inflamatória, fibrosa e proliferativa que acomete as paredes arteriais dos vasos de médio e grande calibre.

Nos Estados Unidos e nos chamados países já desenvolvidos, mas também naqueles em desenvolvimento, como o Brasil, na primeira metade da década de 1990, a doença arterial coronária representava algo como 30% do total das mortes^{1,2}.

É grande sua importância clínica, pela alta prevalência e alta incidência na população e, porque, geralmente, se manifesta na fase mais produtiva da vida.

É uma doença que afeta todas as faixas etárias, tanto do sexo masculino como do feminino. Na faixa etária dos 25 aos 35 anos, os homens apresentam uma prevalência 2 a 3 vezes maior; entre 36 e 49 anos até 1,7 vezes maior, mantendo-se como doença mais comum nos homens até os 70 anos. Após os 75 anos, observa-se uma modificação na prevalência, com uma equalização em ambos os sexos³.

Os fatores de risco mais conhecidos e amplamente citados são a hipertensão arterial, a dislipidemia, a diabetes mérito, a história familiar e o tabagismo.

É, também, de fundamental importância, embora nem sempre destacado, o tempo de duração, ou de atuação, desses fatores, o que tem importância na gravidade das alterações vasculares ateroscleróticas coronárias ⁴.

Em 1988, no Brasil, as doenças cardiovasculares foram a principal causa de óbito, responsáveis por 34% da mortalidade total, e as doenças isquêmicas do coração corresponderam a, aproximadamente, 30% das mortes atribuídas às doenças cardiovasculares, mostrando ainda, segundo algumas destas publicações, uma tendência de aumento nas taxas de mortalidade por cardiopatia isquêmica no município de São Paulo, a partir da década de 1940; o início do seu declínio nos anos 1980, também no Estado de São Paulo e, mais recentemente (entre 1979 e 1989), uma tendência de declínio também em outras capitais como Salvador, Belém, Belo Horizonte e Curitiba ⁵⁻⁹.

Em 1992, no Rio Grande do Sul, mais de 30% dos gastos do orçamento anual da Secretaria de Saúde do Estado foram devidos às doenças cardiovasculares, câncer e diabetes mérito ¹⁰.

A mortalidade pela doença isquêmica do coração, no município de Goiânia /GO, segundo sexo e faixa etária, estudada na série histórica entre 1980-1994 foi em queda. Este município foi considerado, pelas autoras, um lugar com um estágio de transição epidemiológica semelhante ao observado em países desenvolvidos, embora, neste estudo publicado, sugeriram que este declínio possa ter sido influenciado principalmente pela mortalidade de indivíduos mais idosos (75 anos e mais) ¹¹.

Em 1998, no Estado do Rio Grande do Sul, ocorreram 31.750 óbitos devidos às causas cardiovasculares, além de 7.568 atribuídos às causas cerebrovasculares, segundo

dados do DATASUS ¹². Este é um número semelhante, ou até algo superior, aos valores dos anos anteriores, o que demonstra o quão prevalente a doença isquêmica do coração continuou/continua sendo no nosso meio – enquanto exhibe uma tendência à queda em outras populações brasileiras. Além disto, já que esses números foram agrupados por sexo e faixa etária (embora um estudo dos coeficientes específicos e padronizados não tenha sido estimado), a presente informação poderia nos sugerir que, pelo menos aqui no Rio Grande do Sul, a doença não está mostrando uma tendência ao estado de transição epidemiológica acima apontado.

Cerca de 1/3 dos indivíduos que são acometidos de infarto do miocárdio têm uma evolução fatal, se considerarmos todas as fases da doença, mas aproximadamente 50% destes óbitos ocorrem na primeira hora, atribuída a arritmias ventriculares, com destaque para a fibrilação ventricular ¹³. O restante dos óbitos deve-se a intercorrências diversas e mais tardias, relacionadas com as complicações estruturais, mas principalmente por disfunção ventricular esquerda global, pela dissinergia de vários dos seus segmentos.

O ecocardiograma em repouso identifica um subgrupo de indivíduos de risco variável (com função ventricular variando do normal a apenas moderadamente comprometida) e um subgrupo menor, de risco mais elevado, com grave disfunção ventricular esquerda, onde o aspecto preponderante é a detecção da viabilidade miocárdica ¹⁴.

A ecocardiografia oferece as informações em casos selecionados, pois afilamento com espessura da parede do ventrículo esquerdo inferior a seis mm, mesmo que não esteja associada a discinesia, em condições de repouso, estão obviamente associadas com necrose ¹⁵, enquanto que – no espectro oposto da dissinergia regional – uma leve hipocinesia está quase sempre associada com algum grau de miocárdio viável.

O ecocardiograma pode também detectar a viabilidade miocárdica de um modo razoavelmente acurado, mesmo nos segmentos mais desafiadores, acinéticos ou gravemente hipocinéticos, com espessuras parietais normais¹⁶.

Grandes estudos têm correlacionado a mortalidade pós-infarto com o grau de disfunção ventricular, avaliado pela estimativa da fração de ejeção ventricular esquerda global^{17,18}.

A existência de viabilidade residual homozonal e da isquemia heterozonal no pós-infarto do miocárdio irá estratificar os subgrupos, e terão um prognóstico reconhecidamente adverso aqueles pacientes com disfunção ventricular esquerda grave e doença multi-arterial coronária, quando estes forem manejados de forma conservadora e tratados apenas com a prescrição de fármacos¹⁴.

A identificação da viabilidade “crítica” irá separar dois subgrupos de pacientes: aqueles com quantidade importante de miocárdio viável, com risco relativamente mais baixo de morte, factíveis para revascularização coronária; e aqueles de alto risco, sem uma quantidade significativa de tecido viável, nos quais a revascularização não deveria implicar em melhora da sua função ventricular¹⁹.

Se, com frequência, as complicações e a má evolução dependem do tamanho e do grau de agressão e do dano miocárdico sofrido, também a sua recuperação funcional pode diminuir a prevalência dos desfechos adversos¹⁷.

Para a identificação da viabilidade crítica, a medicina nuclear ocupa um papel preponderante e é juntamente com o *eco-estresse*, uma das técnicas de primeira escolha.

Com início nos anos 1990, a literatura trouxe o indispensável embasamento: identificada com técnicas de cardiologia nuclear em indivíduos com infarto do miocárdio prévio, a viabilidade miocárdica mostrou um valor prognóstico adverso²⁰⁻²³, pior até que a isquemia residual, quando a disfunção ventricular é grave, fornecendo

base de evidências a favor da conduta intervencionista ²⁴.

Também o *eco-estresse* farmacológico, explorando o princípio fisiopatológico pelo qual o tecido viável retém uma reserva contrátil residual, que pode ser desvelada por um estímulo apropriado, foi analisado e demonstrou-se ser igualmente útil e adequado ²⁴, passando a ser largamente utilizado até atingir o status de um exame consolidado neste contexto ²⁵.

1.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da aterosclerose coronária incluem um amplo espectro, variando desde a ausência de sintomas até a morte súbita (quase sempre causada por arritmias, como a fibrilação ventricular), incluindo a isquemia miocárdica silenciosa, dor precordial atípica, angina estável, angina instável, infarto agudo do miocárdio e a insuficiência cardíaca.

A sintomatologia da aterosclerose coronária crônica decorre da isquemia miocárdica; entretanto, é diferente, na dependência de certos aspectos como, por exemplo, da faixa etária dos indivíduos, da existência da diabetes mellito ou no pós-transplante cardíaco – em ambos estes contextos podendo ser explicável pela ocorrência da denervação do miocárdio – ou das complicações evolutivas da disfunção ventricular, com insuficiência cardíaca e a conseqüente limitação da capacidade física. Nos idosos a presença de sintomas atribuíveis à aterosclerose coronária, como a dor torácica, por exemplo, pode estar ausente, em até 30% dos casos ²⁶.

São freqüentes os infartos agudos do miocárdio assintomático, o pouco sintomático e com dor atípica, principalmente no grupo dos idosos e na população com diabetes mellito. As causas das alterações do quadro doloroso estão relacionadas às mudanças proprioceptivas por alterações no sistema nervoso central e periférico.

Quando o quadro doloroso não é evidente podem predominar sintomas conseqüentes à estimulação adrenérgica como palidez, sudorese fria, dispnéia, náuseas e vômitos. Não é, portanto, absolutamente infreqüente a manifestação atípica do quadro isquêmico miocárdico, a que denominamos de “equivalente anginoso”.

A cardiopatia isquêmica é, portanto, o denominador comum à aterosclerose coronária grave e de longa duração, podendo ser classificada em diversas síndromes clínicas, as quais exigem diferentes condutas e oferecem prognósticos diversos. Estas incluem, em resumo: a ausência de sintomas, a isquemia silenciosa, a angina estável e a instável (repouso, progressiva ou pós-infarto), o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca congestiva e a morte súbita ¹³.

Queremos salientar que uma história prévia e inequívoca de infarto do miocárdio pode estar absolutamente ausente e predominarem manifestações de insuficiência cardíaca, por disfunção ventricular esquerda atribuível a um espectro amplo.

Em resumo, é a alteração persistente (permanente ou intermitente) do fluxo coronário a situação fisiopatológica que criará uma condição de possibilidade indispensável para o aparecimento de uma das novas síndromes isquêmicas.

1.3 As novas síndromes isquêmicas miocárdicas

Os pacientes acometidos de infarto do miocárdio, em particular, apresentam complicações e uma evolução dependente do tamanho do dano muscular sofrido pelos ventrículos, pois está bem demonstrado que o seu grau de disfunção está diretamente vinculado com o prognóstico, e que a recuperação funcional desta câmara se dará às custas da habilidade do miocárdio de se manter vivo (por exemplo, às custas de uma circulação colateral mais exuberante), das paredes ventriculares sofrerem maior ou

menor remodelamento e também da agilidade com que um correto diagnóstico é feito, oferecendo-se a chance de uma adequada reperfusão.

Pelos dados estabelecidos na literatura sabe-se que o fenômeno de preservar-se vivo é absolutamente tempo-dependente, o que gerou – no presente contexto – o aforisma de que “tempo é músculo”.

Está bem definido também que, após cerca de 20 minutos, ocorrerá sempre algum grau de necrose e que, após 24 horas do início do quadro clínico de dor, a reperfusão coronariana por agentes trombolíticos ou mecânicos será incapaz de restabelecer a normalidade funcional completa da zona miocárdica dentro do território correspondente ao suprimento arterial ausente ou muito diminuído²⁸.

1.3.1 O miocárdio isquêmico: uma “família de diferentes tipos”

Em uma área de infarto do miocárdio podem coexistir ao mesmo tempo miocárdio normal, necrótico, *hibernante* e *atordoado*²⁴, definindo-se como *atordoado* aquele que sofreu um processo isquêmico agudo, mas que ficou com disfunção contrátil mesmo após a restauração do fluxo, enquanto miocárdio *hibernante* é aquele que estaria sob um processo isquêmico crônico – suprido por um ramo arterial com redução fixa e mantida da sua luz e do fluxo coronário – desenvolvendo um estado de redução da função contrátil de cunho adaptativo (uma adaptação “para baixo”, ou seja, para um estado de eficiência reduzida), mantendo a habilidade de retornar à sua função normal após uma revascularização miocárdica bem sucedida.

1.4 Viabilidade miocárdica

Em Cardiologia, conceituamos a viabilidade como o fenômeno de disfunção reversível que pode ser observado em pacientes com cardiopatia isquêmica,

compreendendo o miocárdio *hibernante* ou o *atordoado* ou, ainda, uma associação de ambos.

Devido à incorporação à prática clínica dos conhecimentos experimentais de que no miocárdio submetido à isquemia aguda por redução da oferta que sofreu reperfusão após intervalos de tempo variáveis, encontra-se a totalidade do espectro (desde o normal até o necrótico), a pesquisa da viabilidade miocárdica pós-infarto tem despertado um grande interesse.

Atualmente, sua importância transcende o entendimento do fenômeno da automanutenção de áreas com chances de serem funcionalmente reabilitadas, permitindo aplicabilidade a um grande contingente de indivíduos. O que mudou no contexto clínico relaciona-se com os nítidos progressos na sua identificação, pelos melhores resultados dos métodos de diagnóstico por imagens. E – como um corolário da melhora diagnóstica da viabilidade residual – uma janela terapêutica se abriu, com a revascularização cirúrgica e as intervenções por cateteres, com a finalidade específica de buscar o restabelecimento do fluxo coronário comprometido, resgatando as populações de segmentos em disfunção.

1.5 Detecção da viabilidade miocárdica

Muito embora contemplar sob visão direta as estruturas interiores do organismo vivo, intacto, sempre pareceu objetivo inatingível no passado; atualmente, todos já o consideram como uma rotina do nosso cotidiano.

Os exames de imagens invasivos demonstraram que um segmento viável freqüentemente é perfundido por uma artéria coronária com estenose grave^{29,30}. Entretanto, tais técnicas falharam, por não acrescentarem informações a respeito da viabilidade residual, além do que, bem cedo, ficou demonstrado que o inverso

freqüentemente não ocorria.

As suas limitações propiciaram o desenvolvimento dos métodos de imagem não-invasivos para sua detecção em segmentos com disfunção isquêmica pós-infarto do miocárdio.

Com algumas modificações, as técnicas nucleares e ecocardiográfica foram adaptadas para este fim, após terem sido consolidadas na detecção da isquemia transitória. A cintilografia miocárdica com radionuclídeos ³¹ e, mais recentemente, a ecocardiografia de *estresse* farmacológico (*eco-estresse*) ²⁴ estão oferecendo resultados encorajadores na identificação dos segmentos viáveis.

Novos métodos diagnósticos desta condição têm surgido, como a ressonância magnética, que avalia a perfusão e a função contrátil, por variações no modo de sua execução ³². Muitos exames estão, no entanto, já consolidados, entre os quais destacam-se as cintilografias e o ecocardiograma sob o efeito de fármacos estressores, como a dobutamina.

1.5.1 Detecção da viabilidade miocárdica pela ecocardiografia

Já estava estabelecido antes – na era pré-ecocardiográfica – que disfunção mecânica segmentar ocorre como um marcador de isquemia, o que se aprendeu com a rádio-ventriculografia isotópica. Esta técnica para detecção da disfunção mecânica se baseia num detector longe do ideal, e caiu em desuso, mas mostrou claramente as vantagens do novo marcador, pois enquanto o miocárdio normal exhibe espessamento sistólico e movimento endocárdico em direção ao centro da cavidade, na dissinergia esta dinâmica normal se modificará.

A alteração da dinâmica contrátil regional – se estudada através do ecocardiograma – poderá se expressar na seguinte graduação de 1+ a 4+: 1+ =

segmentos normocinéticos: com espessamento sistólico e motilidade preservadas e normais; 2+ = segmentos hipocinéticos: com espessamento sistólico e motilidade presentes, mas reduzidas em relação aos normais; 3+ = segmentos acinéticos: que não exibem motilidade e espessamento sistólico, e 4+ = segmentos discinéticos: aqueles com movimentação paradoxal centrífuga e, possivelmente, com afilamento ³³.

1.5.2 Detecção da viabilidade miocárdica pela cintilografia miocárdica

No caso da cardiologia nuclear, a evolução da tecnologia de computação e a habilitação dos laboratórios para adquirir e processar imagens nucleares tomográficas – com alta resolução e em múltiplos planos do ventrículo – permitiu uma crescente aplicabilidade para a pesquisa da viabilidade miocárdica, com o uso de um número crescente de isótopos, sob diferentes condições, como em repouso, durante exercício e simultaneamente à infusão de fármacos diversos.

Há vários métodos cintilográficos para se estudar o fenômeno da viabilidade residual, tais como a tomografia por emissão de pósitrons, que explora o metabolismo intermediário e é considerado o padrão-ouro entre todos os testes existentes de medicina nuclear. Podem ser utilizados como isótopos radioativos o flúor-18, o acetato com o carbono-11, o rubídio-82 ou a água pesada no composto fluorodesoxiglicose. Com esta modalidade se avalia o metabolismo celular, sendo que o fluxo coronário pode ser quantificado pela amônia marcada com nitrogênio-13 ^{34,35}.

Embora seja muito elucidativo o conjunto de dados adquiridos por este exame, considerado o “ideal”, enfrenta dois limitadores praticamente intransponíveis: o altíssimo custo operacional (os isótopos têm que ser gerados em ciclotron na própria área física do laboratório), e poucos centros capacitados ao redor do mundo (até o momento três aparelhos híbridos no Brasil).

Há também a SPECT-cintilografia, ou cintilografia tomográfica, em que SPECT é a sigla em inglês para *Single Photon Emission Computed Tomography*³⁶. Utilizam-se, por exemplo, os análogos de potássio (como o 201 tálio – ou 201 tl), que visa determinar a integridade do sarcolema, e o isótopo radioativo do Tecnécio (o ^{99m}Tc), que visa avaliar a função mitocondrial.

Em síntese, o inegável avanço na área do diagnóstico por imagens ainda não trouxe respostas para todas as dúvidas, em termos de quando e como indicá-los. Faz-se necessário melhor observá-los. Estamos, conseqüentemente, questionando seu verdadeiro papel no pós-infarto do miocárdio, otimizando os achados das suas sensibilidades e especificidades com os melhores usos das rotinas dos laboratórios, buscando o melhor custo-benefício.

O desenvolvimento de protocolos alternativos mais simples – e principalmente mais acessíveis – nas rotinas dos laboratórios brasileiros de cardiologia nuclear, serviria para estender os benefícios da avaliação da viabilidade a uma população maior de pacientes no transcurso e, particularmente, no período pós-infarto do miocárdio.

O que desejamos no presente trabalho é avaliar o uso da cintilografia tomográfica ^{99m}Tc-Sestamibi, sob infusão de dobutamina em baixas doses, na pesquisa da viabilidade residual, em um grupo de indivíduos que sofreu um infarto agudo do miocárdio, e comparar seus achados com aqueles oriundos da análise de uma outra cintilografia conduzida em cada um dos pacientes em um outro dia, o 201 tálio, independentemente interpretada por outro observador que não participou dos exames – sendo esta a metodologia eleita como o padrão-ouro para fins do estudo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Diagnóstico da viabilidade: cintilografia tomográfica com 201 tálio repouso-redistribuição

O 201 tálio é eficientemente extraído pelos cardiomiócitos, tal como os cátions monovalentes análogos do potássio³⁷. A seguir, o traçador se equilibra aos poucos com o “*pool*” de potássio intracelular na dependência da integridade metabólica celular. Tanto os segmentos miocárdicos isquêmicos como os necróticos recebem inicialmente quantidades menores de 201 tálio, devido aos seus fluxos reduzidos no momento da injeção, mas – diversamente do tecido necrótico que gradativamente vai perdendo atividade³⁴⁻³⁸ – o tecido isquêmico acumula quantidades adicionais do radiotraçador, vindos do sangue durante a reperfusão.

A extração do 201 tálio, bem como sua depuração intracelular, permanece sem modificações até que a lesão celular irreversível não tenha ocorrido.

Revisando os estudos de viabilidade^{34,39} constata-se que há vários protocolos com 201 tálio: o primeiro a ser proposto – consistindo em uma injeção seguida de imagens seriadas – baseia-se em captação de imagens precoce (6-8 min.) e mais tardiamente (3-4 horas); o de reinjeção – com o uso de uma segunda injeção de 201 tálio após as quatro primeiras horas de captação tardia das imagens; a captação mais tardia – em que se explora a substancial redistribuição que ocorre entre 4 e 18-72 horas após a injeção do rádio-traçador, que ocorre em defeitos aparentemente irreversíveis.

Os protocolos em que a cintilografia com ^{201}Tl é feita em repouso teriam a vantagem de evitar uma possível interferência com a isquemia e as anormalidades metabólicas transitórias.

O poder diagnóstico do método cintilográfico é também aumentado com a obtenção dos cortes tomográficos ³⁶.

Torna-se aparente que a cintilografia com ^{201}Tl , em que imagens captadas cerca de quatro horas da injeção do traçador em repouso são obtidas, são sempre necessárias para uma análise concludente, e que a detecção da viabilidade residual pode ser alcançada por protocolos em repouso, na maioria dos pacientes com dissinergia basal e fluxos coronários inadequados ⁴⁰⁻⁴⁵.

Desde o ano de 1977, em que a técnica de uma única injeção de ^{201}Tl foi introduzida, o protocolo de *estresse-redistribuição* quatro horas tem sido largamente utilizado para caracterizar o defeito de perfusão em fixo, parcialmente reversível ou reversível ⁴⁰.

O que poderia ainda ser discutido é se uma reinjeção tardia (com uma nova captação) deve ser feita, nos casos de dúvida diagnóstica.

Apesar dos aspectos positivos apontados, entretanto, a metodologia nuclear com o ^{201}Tl , que oferece o melhor custo-benefício para a detecção da viabilidade miocárdica, encontra no nosso meio obstáculo a um mais largo emprego, que não são comuns a outros centros cardiológicos internacionais, quais sejam as dificuldades inerentes de se usar um radionuclídeo que só se faz disponível a partir de encomenda a outro centro (São Paulo), e com uma meia-vida curta, sendo por tais motivos mais caro que o $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

2.2 Diagnóstico da viabilidade: cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc -Sestamibi

Os méritos diagnósticos do uso do radiofármaco ^{99m}Tc -isonitrila (^{99m}Tc Sestamibi ou MIBI) estão muito bem estabelecidos, com a utilização das cintilografias de perfusão com a finalidade de detectar a isquemia. Este agente é também conhecido como hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrila, RP, RP30, ou por *Cardiolite*, E. I. Dupont de Nemours and Co. ⁴⁶.

Os estudos com ^{99m}Tc -Sestamibi fornecem informações sobre a função mitocondrial celular.

O ^{99m}Tc -Sestamibi é um rádio-traçador muito útil para exames de perfusão, provendo informações similares aos estudos de ^{201}Tl para o diagnóstico de isquemia miocárdica, mas, enquanto a sua utilização é aceita nos estudos de perfusão neste contexto, sua utilização em estudos de viabilidade permanece *sub judicie*.

Dados de várias publicações demonstraram que a cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc -Sestamibi em repouso consistentemente subestima o número de segmentos viáveis, quando comparado com o ^{201}Tl , ou com a ^{18}F FDG-PET, sendo também de menor acurácia para prever a recuperação ventricular pós-revascularização ^{47, 48}.

A utilização do ^{99m}Tc -Sestamibi, ao invés do ^{201}Tl , para a obtenção das imagens tomográficas está sendo aqui proposta porque estamos assumindo que é mais adequada para a obtenção de imagens tomográficas de perfusão, como um resultado de sua maior energia e o seu menor custo.

Vários estudos têm buscado demonstrar a validade da utilização do ^{99m}Tc -Sestamibi em repouso para detectar viabilidade miocárdica segmentar no pós-infarto.

Devido à sua mínima redistribuição, esta sempre foi sua maior limitação para a aplicabilidade diagnóstica – apenas no contexto diagnóstico da viabilidade miocárdica, pois é uma excelente metodologia para caracterizar isquemia miocárdica – ao contrário das cintilografias obtidas com o ^{201}Tl , que se utilizam protocolos de repouso-redistribuição⁵¹, e que são consagrados para este propósito.

Em estudos comparativos da cintilografia tomográfica com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi em repouso com a recuperação funcional pós-operatória, a sensibilidade foi de 83% e a especificidade de 71%, com uma acurácia de 79%^{52,53}.

Estudos comparativos da cintilografia tomográfica com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi em repouso com o *eco-estresse*-dobutamina apontaram que $^{99\text{m}}\text{Tc}$ consistentemente subestima a viabilidade em segmentos nutridos por artérias gravemente lesadas⁵⁴.

Na tentativa de se obterem resultados melhores com o uso do Sestamibi, em outros protocolos, os achados da cintilografia tomográfica $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi em repouso e *estresse* foram comparados com alterações ecocardiográficas em segmentos basalmente dissinérgicos em repouso, encontrando-se achados discordantes em 53,8% deles⁵⁵.

Em outro estudo, comparando-se a cintilografia tomográfica com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi em repouso com os protocolos de redistribuição de ^{201}Tl -4 horas, sempre em repouso, encontraram áreas viáveis ao ^{201}Tl que tinham sido consideradas necróticas pelo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi^{56,57}.

Comparando-se cintilografia para avaliação de reserva de fluxo coronário por NH_3 associada à ^{18}F FDG-PET, os defeitos de perfusão severos ao Sestamibi mostraram-se estar viáveis no exame de metabolismo celular, inclusive diante de fluxos drasticamente reduzidos^{58,59,60}.

Estudos combinados de ^{99m}Tc -Sestamibi e ^{18}F FDG-PET sugeriram haver benefícios adicionais na realização dos dois exames para avaliar melhor a viabilidade ⁶¹.

Confrontados com a cintilografia tomográfica ^{18}F FDG-PET, os defeitos de perfusão severos no ^{99m}Tc -Sestamibi mostraram-se estar viáveis no exame de metabolismo celular, em um número elevadíssimo de segmentos, com uma grande discordância entre os dois métodos cintilográficos ⁶¹⁻⁶³.

Os protocolos de redistribuição de ^{99m}Tc -Sestamibi mostraram uma melhor acurácia para identificação de áreas viáveis, quando comparados com os de uma dose única ^{64,65}.

2.2.1 Cintilografia com ^{99m}Tc -Sestamibi: novas técnicas

Diversos refinamentos da técnica têm sido propostos, com a apropriação de algumas peculiaridades muito positivas dos exames ecocardiográficos.

Publicações diversas têm ressaltado o incremento de poder diagnóstico com a avaliação associada da função contrátil regional e a melhora da sensibilidade e da especificidade com a co-administração de agentes vasodilatadores e inotrópicos adrenérgicos, para os estudos de perfusão.

Um desenvolvimento relativamente recente na técnica de aquisição de imagens, com a utilização de uma rádio-ventriculografia isotópica por cintilografia sincronizada das câmaras cardíacas (GATED) e aquisição seqüencial, possibilitaram a avaliação do espessamento sistólico parietal do ventrículo esquerdo. Este avanço tecnológico foi responsável por melhora da capacidade de diagnosticar a viabilidade ⁶⁶⁻⁷¹.

O surgimento de novos programas – hoje em dia praticamente incorporados à prática clínica podendo ser disponibilizados comercialmente aos usuários de equipamentos em qualquer laboratório de cardiologia nuclear – foi também um dos

aspectos responsáveis por acentuada melhora nos resultados diagnósticos finais, por permitir a reconstrução das imagens cardíacas em vários planos e a visualização dos diversos segmentos miocárdicos ao longo de um ciclo cardíaco completo (diástole-sístole), com uma avaliação funcional regional em uma base mais quantitativa⁷²⁻⁷⁴.

Entretanto, os protocolos de aquisição das imagens gatilhadas têm sua limitação à maior aplicabilidade prática por, pelo menos, dois aspectos. O primeiro, o custo aumentado de dois exames cintilográficos (um em repouso – que seria comparado com um a seguir conduzido sob um *estresse* farmacológico, para a avaliação da viabilidade miocárdica, por exemplo), e o segundo, a necessidade de aquisição contínua das imagens durante alguns minutos, em que a infusão do agente farmacológico estressor deve ser constante e uniforme, até o final do período prescrito.

Recentemente, a adição de nitratos ao exame mostrou uma melhora nos resultados de pesquisa de viabilidade, aqui se apontando que há estudos que observaram uma melhora, mesmo com a realização do estudo não GATED⁷⁵, bem como com a modalidade com GATED⁷⁶.

Também a dobutamina, um agente farmacológico β -adrenérgico, foi postulada com o propósito de melhorar a acurácia diagnóstica, em estudos com ECG-gatilhados⁷⁰, e em situação basal, com a cintilografia tomográfica perfusional por ^{99m}Tc-Sestamibi⁷⁷.

2.3 Dobutamina

A dobutamina é uma amina simpaticomimética introduzida como agente medicamentoso provocador de isquemia miocárdica, em 1986, por Berthe⁷⁸. É o medicamento mais utilizado (nos USA é praticamente o único) para induzir isquemia no *eco-estresse*.

É injetada diluída em glicose a 5% de forma contínua e escalonada, começando com 5 µg/Kg/min até um máximo de 40 µg/Kg/min, a cada intervalo de três minutos.

As já conhecidas propriedades da dobutamina foram por nós documentadas, em relação ao *eco-estresse*, nos últimos cinco anos ²⁴. Essas publicações foram exaustivamente corroboradas, provando-se capaz de recrutar a reserva contrátil do miocárdio, assim demonstrando áreas miocárdicas viáveis.

Após a dose total de dobutamina ter sido injetada, observa-se a cinética por três minutos adicionais: monitorização e acompanhamento pela equipe médica por 30 minutos – após o fim do teste – são indispensáveis por questões de segurança.

Os efeitos adversos limitantes (arritmias supra ou ventriculares, hipotensão, náusea, cefaléia, tremor e palpitações) impedem atingir um efeito farmacológico máximo (dentro dos níveis de segurança) em 10% dos exames.

O antídoto parcial é o metoprolol, que compete com a dobutamina pelos β-receptores, mas, quando a isquemia é resistente, os nitratos (sublinguais ou intravenoso) precisam ser utilizados ²⁴.

O *estresse* farmacológico "ideal" deve afetar apenas ao mínimo as variáveis hemodinâmicas, pois não convém o surgimento de variações na motilidade parietal e no espessamento sistólico, independentemente do efeito inotrópico local ⁷⁹.

2.4 Diagnóstico da viabilidade com imagens cardíacas durante infusão da dobutamina

A disfunção regional pode ser modulada por fatores intrínsecos e extrínsecos ao coração. Entre os primeiros, as anormalidades do movimento septal podem estar presentes na sobrecarga de volume do ventrículo direito, no bloqueio de ramo esquerdo, no portador de marcapasso endocárdico, na síndrome de Wolf-Parkinson-White e após

cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Na insuficiência aórtica, o movimento da parede anterior e do septo também pode estar comprometido. Na grande maioria dos casos que leva a um dano anatômico regional da parede, tais como miocardite ou cardiomiopatia, ambos – movimento e espessamento – estão comprometidos: neste caso, o substrato anatômico é, à semelhança da necrose miocárdica, a perda do miocárdio normal que é substituído pelo tecido fibroso²⁴.

A disfunção regional pode também ser modulada por fatores extrínsecos à parede, tais como a pressão arterial sistólica que, ao afetar a pós-carga, modifica a entidade da disfunção regional sem necessariamente afetar o grau de isquemia.

Outro complicador deste parâmetro poderia ser apresentado nos dois exemplos seguintes, causas potencialmente importantes de uma movimentação "normal" da parede ventricular após infarto agudo do miocárdio: a ruptura do septo ventricular e a insuficiência mitral. Em ambos os casos, devido à maior facilidade encontrada pelo ventrículo esquerdo para se esvaziar, existiria uma possibilidade de haver um "mascaramento" da anormalidade contrátil regional, induzida pela isquemia ou pelo infarto.

Por fim, durante isquemia aguda, a extensão das alterações mecânicas excede a extensão das anormalidades metabólicas ou de fluxo.

De fato, existe uma zona fronteira onde o músculo permanece perfundido normalmente, mas mostra menor espessamento sistólico, representando o fenômeno da disfunção circunjacente, espacialmente limitado às regiões imediatamente vizinhas da área isquêmica, que ocorreria por um mecanismo puramente passivo, pelo qual a região isquêmica age como uma resistência paralela, limitando a função do miocárdio contíguo.

Pode também ocorrer que, pela continuidade existente entre o miocárdio

isquêmico – hipocontrátil – e o normal, que este poderia, inclusive, por um mecanismo puramente compensatório, exibir um padrão funcional hipercontrátil.

Em resumo, muitas condições intrínsecas e extrínsecas podem modular a função regional, tais como a pressão sistólica ventricular esquerda, a tração dos segmentos circunvizinhos, as alterações da pré-carga e da pós-carga e as modificações da frequência cardíaca.

O fármaco escolhido como agente estressor deve afetar apenas ao mínimo esses fatores assinalados, pois sua manipulação pode induzir variações na motilidade parietal e no espessamento sistólico, independentemente do efeito inotrópico local. Há dois grupos de fármacos estressores: os vasodilatadores e os agentes inotrópicos do grupo dos β -adrenérgicos.

Como protótipo de droga vasodilatadora, temos os nitratos e os adenossinérgicos. No grupo dos adrenérgicos a mais popularizada é a dobutamina.

Tanto a atuação farmacológica do dipiridamol como a da dobutamina – um, ou outro, ou ambos – em baixa dose, tem condições de se enquadrar nessas características; contudo, a sensibilidade diagnóstica da dobutamina parece ser levemente superior à do dipiridamol, e a especificidade maior com o dipiridamol, do que com a dobutamina, embora este achado só tenha sido publicado em trabalhos em que o *eco-estresse* foi o método utilizado⁸⁰. A literatura ainda não dispõe de dados comparativos entre ambos os fármacos, quando o método de imagem é a cintilografia tomográfica gatilhada.

Escolhem-se as doses menores, pois com doses mais altas de dobutamina podem ocorrer grandes modificações na frequência cardíaca e na pressão arterial, embora a contratilidade regional costume aumentar na mesma proporção. Isto explicaria o porquê da recuperação funcional durante o *eco-estresse* dobutamina ser mais espetacular com as altas doses deste fármaco, embora a acurácia para prever a recuperação funcional

torne-se substancialmente mais reduzida.

Deve ser salientado que o emprego de altas doses poderá vir a nos demonstrar a função sistólica regional correspondente ao estado em que, devido à presença das lesões estenóticas coronárias, foi ultrapassada a recomposição da relação fluxo-função. Isto é, devido à reserva coronária diminuída, estabelecer-se-á uma disfunção regional com desenvolvimento de uma resposta bifásica, em que ocorrerá uma piora da função naqueles segmentos miocárdicos cuja perfusão deveria continuar a incrementar mais, o que deixou de ocorrer devido à inexistência de uma reserva coronária adicional⁸¹.

Pelo que está acima exposto, o estímulo inotrópico deve ser transitório, de uma intensidade leve e hemodinamicamente confiável⁸².

2.4.1 Eco-estresse durante a infusão de dobutamina

A associação entre o ecocardiograma e os medicamentos não se deu logo. Este, como método de imagem capaz de detectar alterações reversíveis na contração ventricular, e os medicamentos capazes de induzir modificações na contratilidade nos segmentos miocárdicos sob obstrução coronariana correspondente, percorreram por bom tempo caminhos paralelos.

Eco-estresse e viabilidade vêm sendo amplamente estudados e divulgados nos centros mundiais. No Brasil, este exame e esta indicação têm também merecido crescente atenção por parte da comunidade médica.

Entre as técnicas de *eco-estresse* testadas, no contexto da pesquisa da viabilidade miocárdica residual, a dobutamina e o dipiridamol mostraram sensibilidade e especificidade similares, com uma acurácia global apenas pouco menor que o 201 tálzio em repouso, principalmente por uma sensibilidade mais baixa em predizer a recuperação funcional após revascularização.

O uso dinâmico do ultra-som alicerça-se na vantagem de uma não-ultrapassada resolução temporal, propiciada pela ecocardiografia, e atende plenamente à investigação da viabilidade, pois permite abordar os achados fundamentais da cardiopatia isquêmica: sua ocorrência segmentar e a natureza transitória das modificações da cinética.

Considerando-se que as alterações isquêmicas na função ventricular não são somente localizadas no domínio do espaço, mas também no do tempo, o monitoramento durante estresse permitiu ao ultra-som entrar nesses terrenos diagnósticos.

O *eco-estresse* dobutamina tem sido apontado como o exame que melhor avalia a possibilidade de segmentos viáveis recuperarem sua função contrátil, depois de adequada revascularização miocárdica^{24,25}.

A fisiopatologia subjacente ao recrutamento da reserva inotrópica com o emprego da dobutamina parece estar relacionada com o incremento do fluxo coronário e o conseqüente aumento da perfusão miocárdica, a seguir, se refletindo no benefício funcional, com recrutamento de uma reserva inotrópica¹⁴.

2.4.2 Cintilografia miocárdica durante a infusão de dobutamina

A necessidade de se testar a acurácia da cintilografia tomográfica, utilizando-se o Tc^{99m}-Sestamibi sob infusão de dobutamina, tem como objetivo verificar se existe um aumento de perfusão nas áreas isquêmicas, para tentar aumentar a acurácia em relação ao exame de repouso. Uma revisão da literatura disponível mostra poucos dados até o momento.

O artigo, cujo *design* mais se aproxima do atual estudo, utilizou como padrão-ouro a recuperação funcional após a revascularização, tendo se baseado em achados de

somente 23 pacientes. Os achados desta publicação merecerão uma comparação com os nossos resultados e serão analisados em separado, adiante.

3. HIPÓTESE

3. HIPÓTESE

A cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc -Sestamibi sob infusão de dobutamina diluída em glicose a 5%, de forma contínua e escalonada, iniciando-se com uma concentração de 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ até um máximo de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, a cada intervalo de três minutos (total de seis minutos), é um método com boa sensibilidade e especificidade para diagnosticar viabilidade miocárdica residual pós-infarto, quando é comparado com a cintilografia com ^{201}Tl em repouso-redistribuição quatro horas, utilizado como padrão-ouro para fins deste estudo.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

- Comparar os achados de perfusão miocárdica entre dois métodos de imagem em repouso, a cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc -Sestamibi sob infusão de uma baixa dose de dobutamina, de 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ até um máximo de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, por três min. em cada etapa (total de seis min.), em relação a um *padrão-ouro* independente da viabilidade miocárdica – a cintilografia com 201 tálio em repouso-redistribuição de quatro horas – aos quais todos os pacientes foram submetidos e em dias diferentes.

- Determinar a sensibilidade e a especificidade diagnósticas da cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc -Sestamibi sob infusão de dobutamina (baixa dose) em relação ao *padrão-ouro*, independente da viabilidade miocárdica: a cintilografia com 201 tálio em repouso-redistribuição em pacientes com infarto do miocárdio prévio em áreas dissinérgicas ao ecocardiograma basal.

5. POPULAÇÃO E MÉTODOS

5. POPULAÇÃO E MÉTODOS

5.1 Delineamento

Realizou-se um estudo clínico, prospectivo, controlado e com fins diagnósticos.

A população estudada foi constituída de 48 indivíduos com um ou mais episódios de infarto agudo do miocárdio (IAM), sendo pelo menos um com os achados típicos do infarto transmural do ventrículo esquerdo (ondas Q evidenciadas no ECG), ocorrido há, no mínimo, dois meses, com lesões angiográficas demonstráveis na coronariografia, em artéria relacionada, de magnitude igual ou superior a 50%, que foram referendados pelo médico assistente para a pesquisa de viabilidade residual ou de isquemia miocárdica.

De um total de 48 indivíduos submetidos aos exames com finalidade de identificar a presença de viabilidade pós-infarto do miocárdio, durante o período de janeiro de 1996 até dezembro de 1998, foram incluídos 30 deles neste estudo, sendo posteriormente analisados (Anexos I e II).

O diagnóstico de IAM foi definido pelo critério de, no mínimo, dois dos três aspectos seguintes: dor típica, alterações eletrocardiográficas e curva de marcadores biológicos compatíveis com necrose miocárdica.

Esses pacientes foram submetidos a exames de diagnóstico para pesquisa de viabilidade miocárdica – conforme protocolo do estudo – através de um ecocardiograma em repouso (eco basal), eco-*estresse* durante infusão de baixa dose de dobutamina, cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc -Sestamibi sob infusão de dobutamina em baixa dose e cintilografia tomográfica com ^{201}Tl tálío, em repouso, com

redistribuição de quatro horas (ANEXO III). Não ocorreram complicações com nenhum paciente submetido ao protocolo do estudo.

5.2 Considerações éticas a respeito do projeto

O presente projeto atendeu todos os requisitos do Comitê de Ética da Instituição, tendo sido aprovado na Comissão Científica e na Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, em 10-12-1996, e registrado sob o número 96255.

O seguinte título do projeto: “Relação entre a Reserva Contrátil no Miocárdio Isquêmico, a Função Mitocondrial e a Integridade Celular: Um Estudo pela Ecocardiografia de *Estresse* farmacológico, Cintilografia por ^{99m}Tc -Sestamibi *Gated SPECT* e a captação de ^{201}Tl em Repouso-Distribuição”, na verdade, é uma linha de pesquisa maior desta Instituição. Foi protocolado pelos autores do mesmo: Torres MAR, Zago AJ, Manfroi WM, Raudales JJC, Pilger Filho EP, Kopper C, Ludwig EB, Ludwig R, Santos CG, Brendler J, e Mario S. Verani (Professor of Cardiology, Baylor University / The Methodist Hospital), Houston (TX), USA.

O estudo foi integralmente conduzido nas dependências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, à Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bairro Bom Fim, Porto Alegre (RS), CEP 90035-003, Brasil.

Os indivíduos participantes deste estudo foram orientados adequadamente pelo médico coordenador do projeto sobre o teor da investigação, após o que, assinaram um termo de consentimento (ANEXO IV).

5.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo indivíduos com IAM ocorrido há, pelo menos, dois meses, com onda Q no ECG, angiografia contrastada há, pelo menos, quatro semanas da realização do protocolo do presente projeto clínico, e que foram encaminhados à Unidade de Métodos Não-Invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por seus médicos assistentes, para avaliação da presença de viabilidade miocárdica.

A zona de infarto ventricular foi avaliada pela onda Q (com as características: “Q patológica”) no ECG de repouso, segundo critérios propostos e largamente aceitos⁸³: infarto anterior, nas derivações V1 a V4; infarto inferior, derivações DII, DIII e avf, e infarto lateral, derivações V5–V6, D1 e avl.

5.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão dos indivíduos foram:

Os indivíduos com quadros clínicos de angina instável, insuficiência cardíaca descompensada, derrame pericárdico de magnitude considerável, infecção de qualquer etiologia e de qualquer gravidade, taquiarritmias, hipertensão arterial não-controlada adequadamente (mesmo com uma prescrição farmacologicamente correta) e valvulopatias hemodinamicamente significativas, tais como qualquer lesão isolada ou combinada de grau superior ao de leve magnitude.

Os indivíduos com janela trans-torácica inadequada para avaliação ecocardiográfica também não foram protocolados para fins da presente análise.

Exames cintilográficos, cujas imagens não puderam ser comparadas de modo satisfatório, segundo avaliação dos médicos nuclearistas participantes do estudo.

Os indivíduos que deixaram de completar todas as etapas do protocolo, por qualquer motivo.

Finalmente, também foram excluídos os indivíduos que se recusaram a assinar o termo de consentimento.

5.5 Protocolo do estudo

5.5.1 Angiografia contrastada

Todos os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia no período de quatro semanas dos ecocardiogramas de repouso, *eco-estresse* e das cintilografias com ^{99m}Tc-Sestamibi e 201 tálio. As técnicas utilizadas foram a de Sones e Judkins, de acordo com as escolhas do médico que encaminhou os pacientes e do hemodinamicista.

Foram determinadas como significativas estenoses maiores ou iguais a 50%.

5.5.2 Exame ecocardiográfico em repouso e durante estresse

Foram usados equipamentos comercialmente disponíveis (Hewlett-Packard Sonos 1000, USA, transdutores eletrônicos 2.5 e 3.5 MHz).

Foi realizado, em todos os pacientes, um exame ecocardiográfico em repouso, visando definir – em uma base analítica semiquantitativa – o padrão contrátil segmentar, em uma escala de 1+ = normal, 2+ = hipocinético, 3+ = acinético e 4+ = discinético, segundo o modelo de segmentação do ventrículo esquerdo em 16 segmentos da classificação da Sociedade Americana de Ecocardiografia³³.

É monitorizada a cinética das paredes ventriculares com o corte apical (4- e 2-câmaras) e parasternal (eixos longitudinal e transversal). No basal, as imagens são registradas em todos os cortes conhecidos. Na presença de uma dissinergia evidente ou suspeita, faz-se um exame completo, registrando-se todos os cortes obtidos, para se ter

uma boa documentação da presença e extensão da dissinergia basal e das suas modificações dinâmicas.

Foram feitas aquisições das imagens utilizando-se um sistema "*on-line*", com os programas disponíveis nos equipamentos utilizados, após o que, foram registradas em vídeo para posterior análise.

O sistema "*on-line*" permite a criação de um "*cine-loop*" contínuo de uma seqüência de quadros do ciclo cardíaco completo.

Para permitir a avaliação simultânea das imagens obtidas nos cortes ecocardiográficos em repouso e sob *estresse* dobutamínico, em diferentes vistas, foi usado um formato "*quad-screen*", que facilitou bastante a posterior análise.

No caso de dúvida na leitura buscou-se um consenso entre dois examinadores.

Os β -bloqueadores (metoprolol ou propranolol na dose de 0,1mg/Kg de peso), antídotos da dobutamina, foram mantidos à disposição para uso, se necessário.

Foi feita a monitorização contínua do ECG de 12 derivações e acompanhamento das variações da pressão arterial sistêmica, com uso de um esfignomanômetro de coluna de mercúrio, em todos os pacientes.

A interrupção do exame – por sinais óbvios de isquemia (angina grave, desvio significativo >1.5 Mv da linha de base) – ou quando foi atingida a frequência cardíaca máxima preconizada ou, ainda, diante de aspectos limitantes (sintomáticos: náusea, cefaléia ou assintomáticos: arritmias ventriculares complexas, hipertensão arterial ou hipotensão grave), não ocorreu em nenhum caso, até a dose baixa de dobutamina (seis minutos contínuos de infusão) ²⁴.

O ecocardiograma em repouso foi comparado com o eco-*estresse*-dobutamina na dose de 5 μ g/Kg/min por 3' e, a seguir, 10 μ g/Kg/min por três minutos adicionais.

Os achados do eco-*estresse*-dobutamina serviram de base para a realização de outros estudos correlatos, nesta linha de pesquisa, e não serão usados para o presente trabalho.

5.5.3 Cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc-Sestamibi com dobutamina em injeção isolada e feita em repouso

Todos os pacientes foram submetidos no mesmo dia ao ecocardiograma em repouso, ao eco-*estresse* dobutamina em baixa dose e cintilografia miocárdica tomográfica com ^{99m}Tc- Sestamibi com dobutamina.

Precedendo a aquisição das imagens cintilográficas, todos os pacientes receberam a infusão de dobutamina, conforme o protocolo clássico, já descrito.

No HCPA, o *estresse* dobutamínico é geralmente realizado no laboratório de ecocardiografia, que está situado a uns poucos metros da unidade de medicina nuclear.

O paciente deita-se em decúbito lateral esquerdo, necessário para se obter uma boa janela acústica, com aproximação do ápice à parede torácica. Os eletrodos eletrocardiográficos são colocados nas posições padronizadas (membros e região precordial), apenas desviando-se um pouco (ou para cima ou para baixo) algumas derivações que possam interferir com a posição do transdutor.

Um eletrocardiograma de 12 derivações a cada mudança de etapa (ou sempre que necessário) é realizado ao longo do procedimento. É também continuamente registrada no vídeo do ecocardiógrafo uma derivação de ECG – para permitir ao operador um referencial para as alterações do segmento ST-T e arritmias. É inferida a pressão arterial por esfigmomanometria em repouso, e a cada três minutos, pela enfermeira presente durante todo o exame.

Ao final do período de infusão da dobutamina – mas com o paciente em repouso – foi injetada uma dose de 20-25 mCi do radiofármaco ^{99m}Tecnécio-Sestamibi. O estudo

cintilográfico foi iniciado 30 a 40 minutos após a injeção, por um total de 21 a 30 minutos ininterruptos, com uma gama-câmara SPECT GE Starcam 4000i de campo amplo, com 61 fotomultiplicadores, com um colimador paralelo de baixa energia e alta resolução, um pico energético centrado em 140 keV e com janela de 20%, conforme previamente testado para uniformidade do detetor e centro de rotação ²⁴.

O estudo tomográfico consistiu de 64 projeções de 20 segundos em arco de 180°, iniciando-se em oblíqua anterior direita de 45° e prosseguindo, em seqüência, até terminar em oblíqua posterior esquerda de 45°, em uma matriz de 64x64 pyxel.

5.5.4 Cintilografia tomográfica com 201 tálio em repouso (com protocolo de repouso-redistribuição quatro horas)

Após jejum de uma noite, e num dia diferente da obtenção das imagens sob a infusão de dobutamina, foi injetada, em repouso, uma dose de 3,5 mCi de 201. Quatro horas após a injeção foram iniciadas as captações de imagens para a cintilografia tomográfica 201 tálio.

O estudo tomográfico consistiu de 64 projeções de 20 segundos em arco de 180°, iniciando-se em oblíqua anterior direita de 45° e prosseguindo, em seqüência, até terminar em oblíqua posterior esquerda de 45°.

Todas as imagens foram adquiridas no pico de foto 80 keV com janelas de 30° e armazenadas numa matriz de 64x64 pyxel. Aproximadamente 300.000 contagens foram feitas para cada imagem com uma gama-câmara GE Starcam de campo amplo, equipada com um colimador de alta resolução ²⁴.

Excluindo-se o plano valvular, as imagens cintilográficas tomográfica com 201 tálio do ventrículo esquerdo foram divididas em 16- segmentos de acordo com critérios previamente descritos ³³.

5.5.5 *Análise das imagens*

5.5.5.1 Análise das imagens ecocardiográficas em repouso

Os exames ecocardiográficos em repouso foram avaliados através da análise semiquantitativa segmentar da contratilidade das paredes do ventrículo esquerdo, sendo utilizada uma escala de 1+ = normal, 2+ = hipocinético, 3+ = acinético e 4+ = discinético, segundo o modelo de segmentação de 16 segmentos, da classificação da Sociedade Americana de Ecocardiografia³³.

Os valores dados para todos os segmentos são somados para obtermos o numerador da fração em que o denominador é o número de segmentos estudados. Com esta fração calculamos o chamado "índice de pontuação da cinética" (IPC) proposto pela Sociedade Americana de Ecocardiografia³³. Por exemplo, no modelo de 16 segmentos, um ventrículo normal tem um índice de 1 (16 pontos/16 segmentos); a hipocinesia de apenas um segmento dará um índice de 1.06 (17 pontos/16 segmentos); discinesia de quatro segmentos corresponde a um índice de 1.75 (28 pontos/16 segmentos).

As leituras da cinética de cada segmento foram realizadas por dois ecocardiografistas independentes; os casos duvidosos foram interpretados por consenso, sendo que, quando esse não foi possível, o segmento foi desconsiderado para análise no estudo.

5.5.5.2 Análise dos exames cintilográficos ^{99m}Tc-Sestamibi dobutamina e 201 tálio

A análise cintilográfica considerada para fins estatísticos foi conduzida *às cegas* pelo Dr. Eduardo Cwaig, sob a supervisão do Prof. Mário S. Verani, quando do período

de estágio do primeiro no Departamento de Cardiologia da Instituição do segundo, isto é, na Baylor University / The Methodist Hospital), Houston (TX), USA.

O modelo de segmentação utilizado permitiu a superposição mais aproximada, já aceita e publicada na literatura, com a segmentação que é obtida com o ecocardiograma. Foram considerados os modelos publicados anteriormente^{30, 84, 85}.

As imagens cintilográficas foram codificadas e armazenadas e, posteriormente, interpretadas às cegas por um pesquisador habilitado, que não participou da execução dos exames (EC). Quando houve dúvidas nos laudos, foi usada uma leitura de consenso por um segundo observador (MSV); nos casos em que este consenso não foi atingido, a imagem não foi considerada para posteriores cálculos estatísticos. Cada segmento foi relacionado a um dos 16- segmentos avaliados pelo ecocardiograma basal correspondente.

Os defeitos de captação foram subdivididos de acordo com o grau de redução da atividade do traçador em: normal, levemente diminuído, moderadamente diminuído, gravemente diminuído e ausente, segundo critérios validados e estabelecidos pela Sociedade Americana de Medicina Nuclear⁸⁶.

Os segmentos considerados como viáveis foram aqueles nos quais a captação do radiotraçador foi interpretada como normal a moderadamente diminuída, tanto nas imagens cintilográficas com ^{99m}Tc-Sestamibi e com ²⁰¹Tl, sendo que os segmentos que apresentaram captação severamente reduzida ou ausente foram considerados como necróticos.

5.5.6 Análise estatística

Os dados foram avaliados de forma dicotômica por segmentos. Constituíram-se tabelas de contingência para comparar a cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc-Sestamibi-

dobutamina com o padrão-ouro o 201 tálzio em repouso-redistribuição. Foram calculadas as propriedades diagnósticas: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia e razão de probabilidade positiva e negativa.

Calculou-se o intervalo de confiança a partir de teste “Z”, considerando-se um p $\alpha = 0,05$, segundo o método descrito ⁸⁷.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 Características da amostra

De um total de 48 indivíduos referendados à Unidade de Métodos Não-Invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram selecionados 30 para participarem do estudo.

O período de recrutamento dos indivíduos e admissão ao presente estudo experimental foi de janeiro de 1996 a dezembro de 1998. Os motivos pelos quais os dados de 18 indivíduos foram excluídos da presente análise estão listados na tabela 1.

Tabela 1: Motivos de exclusão de 18 indivíduos do estudo

Motivo de exclusão	<i>n</i>
Imagens inadequadas para leitura	8
Protocolo do estudo incompleto	7
Insuficiência cardíaca (classe funcional III/IV)	1
Angina (classe funcional III/IV)	1
Valvulopatia grave (Insuficiência mitral grau III)	1

A idade média dos indivíduos foi de 58,03 anos, com desvio padrão de 11,68, variando de 34 até 80 anos de idade.

Quanto ao gênero, o grupo foi composto de 22 homens e 8 mulheres.

A função ventricular esquerda dos indivíduos foi avaliada pelo ecocardiograma em repouso com o cálculo da fração ejeção, obtida através das medidas das dimensões ventriculares (modo M) e, também, pelo método de estimação dos volumes (Simpson).

Utilizou-se o resultado calculado pela equação de Simpson modificada, sempre que havia uma discordância grande entre ambas as medidas por ambas as fórmulas.

O índice de pontuação da cinética (IPC) do ventrículo esquerdo foi calculado segundo normas descritas anteriormente.

A fração de ejeção média foi de 33,0 % (10% – 65%), com desvio padrão de 13,72%.

O índice de pontuação da cinética médio foi de 2,22 (1,25 – 2,9), com desvio padrão de 0,48.

A zona de infarto ventricular foi avaliada pela onda Q, conforme os critérios clássicos descritos anteriormente ⁸⁵.

A correlação das zonas de infarto, ao ECG, e os achados de disfunção ventricular ao ecocardiograma basal, nos indivíduos da população estudada, está apontada na tabela 2 (valores médios).

Tabela 2: Ecocardiograma basal: fração de ejeção e índice de pontuação da cinética vs. zona do infarto (ondas Q ao ECG)

INFARTO	<i>n</i>	FE	IPC
ANTERIOR	9	34,33%	2,10
INFERIOR	7	45,57%	1,95
ÂNTERO/LATERAL	7	23,43%	2,48
ÂNTERO/INFERIOR	6	27,67%	2,32
ÍNFERO/LATERAL	1	34,00%	2,75
TOTAL	30	33,07%	2,22

Correlacionando-se a zona do infarto com a fração de ejeção e o índice de pontuação da cinética regional, avaliado segundo as normas da Sociedade Americana de Ecocardiografia 18, no ecocardiograma basal, aqueles indivíduos acometidos de infartos de localização ântero-lateral, bem como um caso de ínfero-lateral, foram os que desenvolveram os maiores graus de disfunção, enquanto que os com infarto inferior, os melhores índices.

6.2 Ecocardiograma basal: segmentos dissinérgicos vs. achados cintilográficos.

Foi analisado pelo ecocardiograma basal um total de 480 segmentos miocárdicos, sendo que 349 apresentavam algum grau de dissinergia.

Os critérios para definir disfunção contrátil segmentar do ventrículo esquerdo já foram definidos anteriormente³³.

Os achados são apresentados na tabela 3 (valores médios).

Tabela 3: Ecocardiograma basal: resultados da leitura semiquantitativa

CINÉTICA (Eco)	<i>n</i>	%
Normocinéticos	131	27,29
Hipocinéticos	125	26,04
Acinéticos	200	41,67
Discinéticos	24	5
TOTAL	480	100

Os segmentos miocárdicos dissinérgicos no estado basal foram estudados em dias diferentes, através das cintilografias tomográficas pelo ^{99m}Tc-Sestamibi sob dobutamina em baixa dose e 201 tálio em repouso-redistribuição (quatro horas).

No presente estudo, um total de 346 segmentos foram considerados para a análise, porque em três deles não foi possível a leitura cintilográfica.

De um total de 346 segmentos dissinérgicos ao ecocardiograma basal, a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc-Sestamibi com dobutamina baixa dose admitiu que 236 segmentos eram positivos para viabilidade miocárdica, e 110 segmentos negativos. Nos mesmos 346 segmentos miocárdicos, registraram-se 267 como viáveis, quando examinados pela 201 tálio em repouso-redistribuição, enquanto que apenas 79 segmentos foram considerados necróticos.

Os achados são apresentados na tabela 4 (valores médios), abaixo:

Tabela 4: Análise dos segmentos dissinérgicos no ecocardiograma basal: ^{99m}Tc -Sestamibi com dobutamina baixa dose vs. 201 tálio repouso-redistribuição

	201 tálio +	201 tálio -	TOTAL
^{99m}Tc +	226	10	236
^{99m}Tc -	41	69	110
TOTAL	267	79	346

Esses números permitiram-nos calcular para a cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc -Sestamibi sob infusão de dobutamina (protocolo de baixa dose) uma sensibilidade de 85% (IC=81%-88%), especificidade de 87% (IC=87%-91%), valor preditivo positivo 96% (IC=94%-98%) e valor preditivo negativo de 63% (IC=58%-69%), considerando-se todos os segmentos dissinérgicos ao ecocardiograma basal.

O achado está representado na tabela 5, para permitir-nos uma maior clareza.

Tabela 5: Resultados da cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi-dobutamina vs. 201 tálio repouso-redistribuição em segmentos dissinérgicos ao eco basal

Teste	Valor (%)	Intervalo Confiança
Sensibilidade	85	81 – 88
Especificidade	87	84 – 91
VP +	96	94 – 98
VP -	63	58 – 69

A prevalência da viabilidade na casuística foi de 77,1 %, com uma acurácia de 85,2 % para a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi com dobutamina. A razão de probabilidade positiva foi de 6,68 e a razão de probabilidade negativa foi de 0,17.

O achado está representado na tabela 6, para permitir-nos uma maior clareza.

Tabela 6: Resultados dos valores de prevalência, acurácia, razão de probabilidade + e – para a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi-dobutamina vs. 201 tálio repouso-redistribuição em segmentos dissinérgicos ao eco basal

Teste	Valor
Prevalência	77,1 %
Acurácia	85,2 %
Razão Probabilidade +	6,68
Razão de Probabilidade –	0,17

6.3 Achados cintilográficos nos segmentos hipocinéticos ao eco basal

De um total de 346 segmentos dissinérgicos ao ecocardiograma basal, 125 foram considerados hipocinéticos.

Quando os segmentos hipocinéticos foram analisados isoladamente, a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi com dobutamina baixa dose admitiu que 99 segmentos eram positivos para viabilidade miocárdica, e 26 segmentos negativos. Nos mesmos 125 segmentos miocárdicos, registraram-se 105 como viáveis, quando avaliados pela cintilografia tomográfica 201 tálio em repouso-redistribuição, enquanto que apenas 20 segmentos foram considerados necróticos.

Os achados são apresentados na tabela 7 (valores médios), abaixo:

Tabela 7: Análise comparativa dos segmentos hipocinéticos: cintilografia ^{99m}Tc Sestamibi com dobutamina e 201 tálio repouso-redistribuição

	201 tálio +	201 tálio –	TOTAL
^{99m}Tc +	96	3	99
^{99m}Tc –	9	17	26
TOTAL	105	20	125

Esses números permitiram-nos calcular, para a cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc -Sestamibi sob infusão de dobutamina (protocolo de baixa dose), nos segmentos hipocinéticos ao ecocardiograma basal, uma sensibilidade de 91,4% (IC=86%-96%),

especificidade de 85% (IC=79%-91%), valor preditivo positivo de 97% (IC=94%-100%) e um valor preditivo negativo de 65,4% (IC=57-74%).

O achado está representado na tabela 8, para permitir-nos uma maior clareza.

Tabela 8: Resultados da cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi-dobutamina vs. 201 tálio repouso-redistribuição em segmentos hipocinéticos ao eco basal

Teste	Valor (%)	Intervalo Confiança
Sensibilidade	91,4	86 – 96
Especificidade	85	79 – 91
VP +	97	94 – 100
VP –	65,4	57 – 74

A prevalência da viabilidade na população foi de 84 %, com uma acurácia de 90% para a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi-dobutamina. A razão de probabilidade positiva foi de 6,09; a razão de probabilidade negativa foi de 0,10.

O achado está representado na tabela 9, para permitir-nos uma maior clareza.

Tabela 9: Resultados dos valores de prevalência, acurácia, razão de probabilidade + e – para a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi-dobutamina vs. 201 tálio repouso-redistribuição em segmentos hipocinéticos ao eco basal

Teste	Valor
Prevalência	84 %
Acurácia	90 %
Razão Probabilidade +	6,09
Razão de Probabilidade –	0,10

6.4 Achados cintilográficos nos segmentos acinéticos ao eco basal

De um total de 346 segmentos dissinérgicos ao ecocardiograma basal, 197 foram considerados acinéticos.

A análise dos segmentos miocárdicos acinéticos pela cintilografia tomográfica ^{99m}Tc Sestamibi e 201 tálio envolveu 197 segmentos miocárdicos. Desses segmentos miocárdicos, 129 foram considerados viáveis e 68 foram considerados necróticos pela cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi com dobutamina. Quando, porém, foram avaliados pela 201 tálio em repouso-redistribuição, dos mesmos 197 segmentos

miocárdicos, 153 foram considerados viáveis, enquanto 44 deles foram dados como necróticos.

Os achados são apresentados na tabela 10 (valores médios), abaixo:

Tabela 10: Análise comparativa dos segmentos acinéticos: cintilografia ^{99m}Tc Sestamibi com dobutamina vs. 201 tálio repouso-redistribuição

	201 tálio +	201 tálio -	TOTAL
^{99m}Tc +	123	6	129
^{99m}Tc -	30	38	68
TOTAL	153	44	197

Os achados acima permitem-nos estimar uma sensibilidade de 80,4% (IC=75%-86%), especificidade de 86,4% (IC=82%-91%), um valor preditivo positivo de 95,4% (IC=92%-98%) e um valor preditivo negativo de 55,9% (IC=49%-63%) para segmentos acinéticos ao ecocardiograma basal.

O achado está representado na tabela 11, para permitir-nos uma maior clareza.

Tabela 11: Resultados da cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi-dobutamina vs. 201 tálio repouso-redistribuição em segmentos acinéticos ao eco basal

Teste	Valor (%)	Intervalo Confiança
Sensibilidade	80,4	75 – 86
Especificidade	86,4	82 – 91
VP +	95,4	92 – 98
VP -	55,9	49 – 63

A prevalência da viabilidade na casuística foi de 77,6 %, com uma acurácia de 81,7 % para a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi com dobutamina. A razão de probabilidade positiva foi de 5,89 e a razão de probabilidade negativa foi de 0,22.

O achado está representado na tabela 12, para permitir-nos uma maior clareza.

Tabela 12: Resultados dos valores de prevalência, acurácia, razão de probabilidade + e - para a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi-dobutamina vs. 201 tálio repouso-redistribuição em segmentos acinéticos ao eco basal

Teste	Valor
Prevalência	77,6 %
Acurácia	81,7 %
Razão Probabilidade +	5,89
Razão de Probabilidade –	0,22

6.5 Achados cintilográficos nos segmentos discinéticos ao eco basal

De um total de 346 segmentos dissinérgicos ao ecocardiograma basal, 24 foram considerados discinéticos.

Quando os segmentos discinéticos foram analisados isoladamente, a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi com dobutamina baixa dose encontrou oito segmentos positivos para viabilidade miocárdica, e 16 segmentos negativos. Nos mesmos 346 segmentos miocárdicos, registraram-se 24 como viáveis, quando avaliados pela cintilografia tomográfica ^{201}Tl em repouso-redistribuição, enquanto que apenas 15 segmentos foram considerados necróticos.

Os achados são apresentados na tabela 12 (valores médios), abaixo:

Tabela 12: Análise comparativa dos segmentos discinéticos: cintilografia ^{99m}Tc Sestamibi com dobutamina e ^{201}Tl repouso-redistribuição

	^{201}Tl +	^{201}Tl –	TOTAL
^{99m}Tc +	7	1	8
^{99m}Tc –	2	14	16
TOTAL	9	15	24

Os achados permitem-nos calcular os valores de sensibilidade de 77,8% (IC=61%-94%), especificidade de 93% (IC=83%-100%), valor preditivo positivo de 87,5% (IC=74%-100%) e o valor preditivo negativo 87,5% (IC=74%-100%) para segmentos discinéticos ao ecocardiograma de repouso.

O achado está representado na tabela 13, para permitir-nos uma maior clareza.

Tabela 13: Resultados da cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi-dobutamina vs. ^{201}Tl repouso-redistribuição em segmentos discinéticos ao eco basal

Teste	Valor (%)	Intervalo Confiança
Sensibilidade	77,8	61 – 94
Especificidade	93	83 – 100
VP +	87,5	74 – 100
VP –	87,5	74 – 100

A prevalência da viabilidade na casuística foi de 37 %, com uma acurácia de 87,5 % para a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi com dobutamina. A razão de probabilidade positiva foi de 11,67; a razão de probabilidade negativa foi de 0,24.

O achado está representado na tabela 14, para permitir-nos uma maior clareza.

Tabela 14: Resultados dos valores de prevalência, acurácia, razão de probabilidade + e – para a cintilografia tomográfica ^{99m}Tc -Sestamibi-dobutamina vs. 201 tálio repouso-redistribuição em segmentos discinéticos ao eco basal

Teste	Valor
Prevalência	37 %
Acurácia	87,5 %
Razão de Probabilidade Positiva	11,67
Razão de Probabilidade Negativa	0,24

7. DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

Um trabalho de **Tennant R, Wiggers CJ**, em 1935, foi de importância extraordinária para a Cardiologia moderna. Segundo ele, o resultado imediato de uma oclusão coronária é uma anormalidade instantânea da motilidade parietal ⁸⁸.

A partir deste marco, e com a importante constatação de que reduções regionais do fluxo coronário são espelhadas por alterações regionais da contração durante isquemia aguda ⁸⁹ e também durante infarto ⁹⁰, o tema seguiu como um dos maiores desafios da prática diagnóstica e prognóstica da cardiologia moderna.

Muito tempo depois, em 1975, **Heyndrickx** ⁹¹ identificou que, mesmo após apenas cinco minutos de oclusão coronariana mantida, a função mecânica ventricular permanecia deprimida por até três horas. Como a função miocárdica recupera-se eventualmente de uma maneira completa, este fenômeno foi chamado de miocárdio *atordoado*, durante a fase de retardo na recuperação, termo este proposto por **Braunwald e Kloner** ⁹² (1982). Logo, o miocárdio pós-infarto, que não sofreu reperfusão no período de cinco minutos após a interrupção do fluxo coronário, demonstrará sempre algum grau de disfunção.

Segundo, ainda, **Braunwald** ⁹³, o *atordoamento* miocárdico pode ocorrer nas seguintes condições experimentais: nas zonas vizinhas à zona necrótica, após a demanda de O₂ miocárdico ter sido elevada de maneira passageira diante de uma estenose coronária, após isquemia subendocárdica em cães com hipertrofia ventricular

submetidos a exercício (mesmo sem oclusão coronária) e, também, em preparações isoladas do coração reperfundido após isquemia global ou reoxigenados após hipóxia.

Esse padrão de resposta anormal difere de um outro tipo muito mais crônico, que dura dias ou meses, para o qual – lamentavelmente – não se descobriu ainda um modelo experimental.

Diamond, Forrester e da Luz (1978)⁹⁴ observaram um fenômeno, descrito mais tarde por **Braunwald** (1985)⁹⁵ e chamado de miocárdio *hibernado* por **Rahimtoola** (1989)⁹⁶.

O que o distingue do anterior é que o primeiro é causado pela reperfusão e o segundo é tratado pela revascularização.

Segundo a argumentação de **Opie**, muito sabemos – e já faz algum tempo – sobre o miocárdio normal e aquele profundamente isquêmico, mas pouco registramos, até o presente, sobre o miocárdio hibernado, o atordado, e as outras modalidades de miocárdio em disfunção. Pondera, ainda, **Opie** que, didaticamente, podemos agrupar sobre o cabeçalho de “*as novas síndromes isquêmicas*” este conjunto de segmentos, que tem como denominador comum a presença de uma possibilidade de recuperação da função contrátil, espontaneamente ou por intermédio de uma adequada revascularização coronária.⁹⁷

Por isto, segundo ainda salienta **Opie**⁹⁷, “diferentes observadores usando diferentes técnicas podem estar descrevendo entidades diferentes sob o mesmo título de *hibernação*, que não é em realidade uma condição uniforme, mas muito mais provavelmente um outro espectro de condições”.

Este fato já está exposto e comentado na página 8 desta dissertação, e estamos diante de um problema, porque o miocárdio viável, reperfundido, pós-infarto não é um

apenas, são vários: é uma família em que o espectro vai daquele completamente morto ao completamente normal.

Procuramos, dentro do possível, minimizar este dilema, contextualizando uma indagação seletivamente direcionada para indivíduos com uma doença mais crônica, sem a diversidade que necessariamente caracterizaria uma população mais aguda, em geral, com alguma forma de angina instável como manifestação clínica.

Este estudo buscou restringir-se a um conjunto de dados específicos de uma população muito doente, em que pode estar predominando o miocárdio hibernado, pois, para **Picano**, é esta a modalidade que predomina no pós-infarto do miocárdio tardio (após dois meses da fase aguda), onde as manifestações de dispnéia por disfunção ventricular crônica¹⁴ – e não a angina – são geralmente a regra.

Os pacientes aqui protocolados são, na sua totalidade, portadores de manifestações de insuficiência cardíaca congestiva de grau variável, enquadrados no capítulo da investigação da viabilidade, porque é exatamente esta população (com grave disfunção ventricular esquerda) aquela que mais se beneficia da revascularização miocárdica, mas – conforme salienta a literatura atual – desde que tenha sido possível a caracterização da viabilidade miocárdica^{14, 16,17,19,20-24,40-45,98,99}.

Uma vez que já está aqui registrada a importância clínica e experimental de se propor a investigação da viabilidade miocárdica, convém ressaltar que, muito embora o tópico tenha atraído um considerável interesse nos últimos e recentes anos, autores diversos, como **Iskandrian e Verani**⁴⁵ ressaltaram a necessidade de investigadores se debruçarem sobre três aspectos desta doença: Quais os pacientes que necessitam de uma avaliação diagnóstica para sublinhar a indicação terapêutica mais adequada? Quais são os melhores métodos para detectar-se a sua presença? Quais são os fatores que comandam a recuperação da função ventricular esquerda após a revascularização?

Os objetivos deste estudo estão inseridos no segundo comentário dos autores acima: se é preciso buscar o diagnóstico de viabilidade, qual exame e que protocolo devemos escolher?

7.1 Relação fluxo e função no miocárdio normal e isquêmico

A relação entre fluxo sanguíneo regional e função mantém-se no tempo, com variações mínimas – mas contínuas – na contração e na perfusão, pois fluxo e função tendem a mostrar uma variabilidade fisiológica¹⁰⁰ no miocárdio normal¹⁰¹.

A relação entre fluxo sanguíneo regional e função mantém-se atrelada não somente nos estados fisiológicos, quando por definição existe um acoplamento “quase perfeito” entre suprimento de oxigênio e demanda, mas também em condições patológicas determinantes de um desajuste entre estes dois parâmetros²⁴.

Durante isquemia (ocorrendo em repouso devido às estenoses ateroscleróticas coronárias progressivas ou durante *estresse*, na presença de uma obstrução crítica) pode ser observada uma estreita associação entre o fluxo sanguíneo transmural médio e o espessamento regional da parede. Acima dos níveis de perfusão normais, o desempenho funcional aumenta, mas qualquer que seja o incremento do fluxo – até 2-, 3-, 4- vezes os valores de repouso – o espessamento não aumentará mais que 50%¹⁰².

Contudo, a situação é completamente diferente quando a perfusão está abaixo dos valores normais: o espessamento regional parece se relacionar quase que linearmente com o fluxo¹⁰³ e, em particular, o fluxo subendocárdico determinará o espessamento regional, que ocorre principalmente às custas da camada subendocárdica.

Sabemos que, em média, uma redução no fluxo sanguíneo subendocárdico de cerca de 20% produz uma redução de 15-20% no espessamento da parede ventricular;

uma redução de 50% no fluxo sanguíneo subendocárdico causa uma redução de cerca de 40% no espessamento da parede, e quando o fluxo sanguíneo subendocárdico é reduzido em 80% observa-se acinesia parietal. Reduções posteriores no fluxo sanguíneo subendocárdico são seguidas por discinesia; neste caso, o déficit de fluxo é geralmente propagado à camada subepicárdica ¹⁹.

7.2 Métodos de imagem no diagnóstico do miocárdio viável

As mais diversas tecnologias de imagem, como a cinematografia de alta velocidade ¹⁰⁴, ventriculografia contrastada ¹⁰⁵, rádio-ventriculografia isotópica ¹⁰⁶, cristais ultra-sônicos ¹⁰⁷, ressonância magnética ¹⁰⁸ e a ecocardiografia ²⁴, vêm sendo utilizadas para investigar o miocárdio isquêmico.

Os estudos de perfusão miocárdica são adequados para a detecção da viabilidade, mas a captação do radiotraçador requer não apenas a presença de perfusão, mas também a integridade do sarcolema e a função metabólica intacta.

De acordo com as evidências fornecidas pela cinética dos análogos do potássio, uma base racional para avaliação da viabilidade miocárdica poderia ser limitada apenas à imagem de repouso.

A aplicação de um protocolo de repouso oferece a vantagem de se evitar a interferência de uma isquemia transitória, que poderia requerer uma re-injeção adicional ou uma seqüência de captações tardias para avaliar a viabilidade ¹⁰⁹.

Um protocolo de repouso também contorna o problema dos possíveis efeitos metabólicos duradouros, de longa duração, que podem interagir com a re-distribuição do ²⁰¹tálio ⁴⁵.

Entretanto, o mais simples desses protocolos, que é o que foi utilizado neste estudo, pode subestimar a existência de viabilidade ¹¹⁰.

7.3 Cintilografia tomográfica

Quando a questão clínica é exclusivamente viabilidade, tais como em pacientes com insuficiência cardíaca, com grave disfunção ventricular esquerda, considerados para revascularização, o protocolo de cintilografia tomográfica com ^{201}Tl em repouso-redistribuição quatro horas é o procedimento de escolha, porque os protocolos em exercício podem induzir isquemia ¹¹¹.

O teste em repouso também não consome tanto tempo do paciente ambulatorial.

De acordo com dados conhecidos, o ^{201}Tl em repouso-redistribuição deve ser a técnica de primeira escolha no nosso meio, porque ela tem uma boa sensibilidade e identifica o tecido viável em quase todos os pacientes que mostraram melhora da motilidade regional da parede ventricular após revascularização.

Bax ¹¹² salienta que a concordância entre o estudo perfusional em repouso-redistribuição em relação a um protocolo de *estresse*-redistribuição-reinjeção foi de 80%, quando o defeito reversível foi considerado um indicador de viabilidade. Porém, quando a gravidade do defeito reversível também foi considerada, a concordância aumentou para 94%.

Os estudos com ^{201}Tl mostram, também, que este isótopo é muito mais confiável que o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi na avaliação da viabilidade miocárdica.

Como o ^{201}Tl , a captação miocárdica do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi é fluxo-dependente. Embora este agente seja excelente para a detecção de isquemia, seu papel potencial, como um traçador da viabilidade, permanece até hoje controverso. Isto se deve à não-redistribuição do mesmo, mas às suas melhores propriedades físicas e, em particular, o elevado fluxo de photons, propiciam as aquisições de primeira passagem e gatilhadas pelo ECG ^{109, 113}.

Apesar destas considerações em favor de sua utilização, atualmente, entre as

técnicas nucleares em repouso, se a questão chave é a identificação da viabilidade, a cintilografia com ^{201}Tl isoladamente pode representar a primeira escolha no nosso meio e, por isto, foi adotada como padrão-ouro.

7.4 Cintilografia tomográfica $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi em condições basais e sob uso de fármacos

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi é um composto lipofílico com alta afinidade miocárdica e captação pelas mitocôndrias.

Demonstrou-se, experimentalmente, que a captação do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi pode ser normal ou aumentada nos modelos caninos de oclusão-reperusão com o desenvolvimento de miocárdio *atordado* ²⁴.

Na presença, ainda, de IAM, a separação da contribuição de fluxo e o papel do metabolismo na viabilidade é difícil de ser avaliada.

Na sua totalidade, os estudos em animais confirmam o conceito de que o metabolismo e a viabilidade podem afetar significativamente a deposição tissular do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi. Logo, se essas duas condições estão associadas, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi pode, freqüentemente, subestimar a extensão do miocárdio viável em pacientes com insuficiência ventricular esquerda, nos quais o fluxo coronário pode estar reduzido, mesmo em repouso ³⁴.

A explicação para esse fenômeno já foi enunciada acima: é a mínima redistribuição do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi ao longo do tempo.

Autores como **Cuocolo** ¹¹⁴ demonstraram que, enquanto o ^{201}Tl detecta como necrótica 21% da extensão de uma área hipoperfundida – mas ainda com tecido viável – o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi identifica 33% como necróticos.

Esses dados sugerem que o ^{99m}Tc -Sestamibi só pode ser usado como um agente para testar viabilidade em casos cuidadosamente selecionados, muito embora uma investigação com as informações integradas da motilidade parietal com a distribuição do fluxo coronariano pelo ^{99m}Tc -Sestamibi possam ter relevância clínica.

Na literatura mais recente tem sido encontrados alguns estudos em que uma cintilografia tomográfica com ^{99m}Tc -Sestamibi foi feita durante a administração de agentes farmacológicos.

Os nitratos foram utilizados com esta modalidade de imagem, nos estudos ECG não-gatilhados ¹⁴. Os nitratos são administrados até a indução de uma queda da pressão sistólica de cerca de 10%, em relação ao basal. A via de administração é a sublingual, e a maioria dos estudos realizados utilizou a nitroglicerina como o princípio ativo. Também a dobutamina foi utilizada para esta finalidade.

7.5 Comparação dos achados com dados da literatura

7.5.1 Estudos de ^{99m}Tc -Sestamibi em repouso

A captação do ^{99m}Tc -Sestamibi é adequada para avaliação de doença coronariana. Ela também é dependente da integridade da membrana celular, mas, principalmente, da função mitocondrial e dos fluxos, podendo, por isso, também refletir a viabilidade celular. Muitos estudos têm, nos últimos anos, comparado e testado sua utilização na pesquisa da viabilidade miocárdica, comparando-a com outros métodos de imagem.

Estudos comparando ^{99m}Tc -Sestamibi repouso com recuperação funcional pós-revascularização demonstraram uma sensibilidade alta e baixa especificidade, deixando de identificar, a exemplo do que acontece com a comparação com o ^{201}Tl repouso-

redistribuição, segmentos viáveis, que possuiriam as condições de retornar ao seu estado de normocontratibilidade, quando reperfundidos^{39,53,84,115,116}.

Numa metanálise de oito¹¹² estudos sobre viabilidade miocárdica utilizando ^{99m}Tc-Sestamibi em repouso, os valores de sensibilidade e especificidade do método em questão foram de 81% e 60%, abaixo dos valores por nós obtidos de 85% e 87%, permitindo-nos inferir que possa existir um ganho adicional ao estudo cintilográfico com ^{99m}Tc-Sestamibi, quando realizado sob baixa dose de dobutamina.

Quando trazemos à discussão o estado contrátil do miocárdio, os dados aqui observados demonstram uma maior identificação de segmentos viáveis entre os segmentos hipocinéticos, do que quando comparados com segmentos acinéticos e discinéticos. Tal fato vem corroborar achados de **San Roman**¹¹⁷ e de **Sansoy**¹¹⁸ para a cintilografia miocárdica ^{99m}Tc-Sestamibi em repouso, e demonstram uma relação entre o grau de redução do espessamento sistólico e viabilidade.

Isto vem ampliar a significância clínica dos achados já antes sublinhados entre espessura a diastólica parietal e viabilidade¹⁵, mesmo quando se pondera sobre apenas a função em repouso^{15,117,118}.

7.5.2 Estudos de ^{99m}Tc-Sestamibi sob infusão de dobutamina

Leoncini¹¹⁹, em estudos preliminares, utilizando eco-estresse e cintilografia ^{99m}Tc-Sestamibi sob infusão de baixa dose de dobutamina, demonstrou que segmentos miocárdicos que apresentavam melhora da contratibilidade, portanto, possuíam reserva inotrópica, apresentavam também no estudo cintilográfico um incremento de fluxo, sugerindo uma relação entre esses dois fenômenos.

Em um outro estudo, **Leoncini**⁷⁷ comparou os achados da ^{99m}Tc-Sestamibi-dobutamina com a recuperação pós-operatória da contratibilidade ventricular. Seus dados

demonstram uma acurácia de 87% e valores preditivos positivo e negativo de 90% e 83%, superiores aos valores para a ^{99m}Tc -Sestamibi em repouso para esse mesmo grupo de pacientes: 65%, 84% e 69%, respectivamente.

Comparando os dados do presente estudo com os resultados de **Leoncini**, vemos que seus achados são similares aos encontrados na nossa casuística: acurácia de 85,2%, valor preditivo positivo de 96% e negativo de 63%.

Esses achados nos permitiram inferir que a cintilografia ^{99m}Tc -Sestamibi sob infusão de dobutamina é um método que pode melhorar a acurácia e o poder diagnóstico da ^{99m}Tc -Sestamibi em repouso, para avaliar a viabilidade de segmentos dissinérgicos ao ecocardiograma basal.

Os nossos números para valor preditivo positivo alto e valor preditivo negativo baixo podem ser explicados pelo fato da prevalência da viabilidade na nossa casuística ser elevada, 77%. Além disso, o fato dos pacientes serem casos graves, com disfunção importante, em que a média (por paciente) de artérias coronárias com lesões obstrutivas foi de 1,36, com indicação de revascularização miocárdica, poderia limitar o uso do teste em questão, quando fosse extrapolado para uma população de pacientes sem essas características, demonstrando, talvez, que a nossa amostra não seja fielmente uma reprodução da população. Essa população não representativa pode aumentar os casos de falsos negativos para o teste, conforme ficou demonstrado pelos valores de especificidade menores. Entretanto, os nossos achados de razão de probabilidade positiva são bastante elevados, confirmando uma grande chance de haver viabilidade, quando esta é detectada pela cintilografia ^{99m}Tc -Sestamibi sob infusão de baixa dose de dobutamina.

A baixa especificidade do método pode, em parte, ser explicada pelos achados de **Barilla**¹²⁰, que realizou um estudo comparativo de ecocardiografia e cintilografia

^{99m}Tc -Sestamibi sob infusão de baixa dose de dobutamina. Correlacionando os achados de reserva contrátil, fluxo, estenose e grau de circulação colateral, este autor registrou uma melhora da função contrátil ao ecocardiograma, sem melhora de fluxo nos locais de estenose significativa e sem a existência de circulação colateral. Esse fato pode explicar uma falha no método cintilográfico com dobutamina, por não evidenciar aumento de fluxo, mesmo que haja melhora contrátil pós-reperusão, demonstrando inequivocamente a presença de viabilidade nesse território arterial.

Em síntese, o ^{99m}Tc -Sestamibi repouso sob infusão de dobutamina parece ser um método promissor, sendo superior ao ^{99m}Tc -Sestamibi repouso, porém, são necessários estudos adicionais, até que o método possa vir a ser incorporado a prática médica.

7.6 Limitações do estudo

O presente estudo apresenta limitações inerentes aos estudos de diagnóstico.

A realização de um diagnóstico envolve uma proporção de possibilidades e de probabilidades de acertos ou erros, para poderem ser usados na prática médica.

A aceitação da cintilografia ^{201}Tl repouso e redistribuição como padrão-ouro foi por nós sugerida, pelo fato de ser o exame diagnóstico não-invasivo disponível no nosso meio, e que é considerado o melhor para o contexto do nosso experimento. A utilização de exames de metabolismo celular, avaliado através da tomografia de emissão de pósitrons, bem como a recuperação contrátil pós-revascularização, parâmetros esses consagrados na literatura médica como superiores ao ^{201}Tl repouso-redistribuição, poderiam melhorar os resultados e alterar significativamente os valores por nós encontrados, uma vez que a especificidade do ^{201}Tl frente a esses métodos é bem inferior.

A alta prevalência da viabilidade no nosso estudo também pode ser considerada como uma limitação, devido ao fato de confirmar a existência da viabilidade nos exames ^{99m}Tc -Sestambi dobutamina, mas, com isso, aumentando a chance de resultados negativos serem falso negativo, ou seja, não identificar viabilidade em segmentos viáveis ao ^{201}Tl .

A utilização da análise semiquantitativa, ao invés da análise quantitativa, essa última considerada a ideal, é uma outra limitação ao nosso estudo, pois a tecnologia disponível e o protocolo utilizado não permitiram o uso desses avanços.

A expansão dos nossos achados para a população geral fica limitada, devido ao fato de trabalharmos com pacientes selecionados, dentro da nossa instituição, de maior gravidade, com lesões difusas e complexas, com um alto grau de oclusões coronárias totais e disfunção ventricular importantes por doença isquêmica de longa duração.

8. CONCLUSÕES

8. CONCLUSÕES

1. A cintilografia ^{99m}Tc -Sestamibi sob infusão de uma baixa dose de dobutamina, quando comparada com o ^{201}Tl em repouso-redistribuição de quatro horas, foi capaz de prever viabilidade em 226 segmentos dissinérgicos ao ecocardiograma de um total de 267 segmentos viáveis pelo ^{201}Tl , deixando de identificar viabilidade em 41 segmentos.

2. Os valores para sensibilidade e especificidade da cintilografia perfusional com ^{99m}Tc -Sestamibi (injeção isolada e em repouso), sob infusão de baixa dose de dobutamina, foram de 85% e 87%, com intervalos de confiança de 81–88 e 84–91, respectivamente.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chor D, da Fonseca MJ, de Andrade CR, Waisman W, Lotufo PA. Doenças cardiovasculares: Panorama da mortalidade no Brasil. *In: Minayo MC (org). Os muito Brasis. Saúde e população na década de 80.* São Paulo – Rio de Janeiro: Hucitec/Abrasco, 1995:p.57-86.
2. Chor D, da Fonseca MJ, de Andrade CR. Doenças cardiovasculares: comentários sobre a mortalidade precoce no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64:15-9.
3. Lazzaretti RS. *Estenose Carotídea Hemodinamicamente Significativa e Assintomática em Indivíduos com Obstrução Coronária Grave: Prevalência e Fatores de Risco.* [Dissertação], Porto Alegre: UFRGS;1996.
4. Petrovitch H, White H, Masaki KH, et al. Influence of myocardial infarction, coronary artery bypass surgery and stroke on cognitive impairment in late life. *Am J Cardiol* 1993; 81:1017-21.
5. Laurenti R, Fonseca LAM. A mortalidade por doenças cardiovasculares no município de São Paulo em um período de 30 anos (1940-1969). *Arq Bras Cardiol* 1976; 29:85-8.
6. Laurenti R, Fonseca LAM. A evolução da mortalidade por doença isquêmica do coração no município de São Paulo de 1940 a 1973. *Arq Bras Cardiol* 1977; 30:351-5.
7. Lólio CA, Laurenti R. Mortalidade por doença isquêmica do coração no Município de São Paulo. Evolução de 1950 a 1981 e mudanças recentes na tendência. *Arq Bras Cardiol* 1986; 46:153-6.

8. Lólio CA, Souza JMP, Laurenti R. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração no Estado de São Paulo: 1970-1989. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61: 149-53.
9. Lólio CA de, Lotufo PA, Lira AC, Zaneta DMT, Massad E. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração nas capitais de regiões metropolitanas do Brasil, 1979-1989. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64:195-9.
10. SSMA-RS, Divisão de Estatística e Saúde/Núcleo de Estatística. 1994; *Estatística de Saúde: Mortalidade*. 1992. Porto Alegre.
11. Moraes AS, Rezende MHV, Freitas CM. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração no município de Goiânia-Brasil na série histórica entre 1980 e 1994. *Arq Bras Cardiol* 2000; 74:493-7.
12. Brasil, Ministério da Saúde. Mortalidade – CID10. Óbitos por ocorrência segundo Causa. Período: anual. Sistema de Informação sobre mortalidade *on line* [on line]. DATASUS. 1998. [Acessado em 21/11/2000]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/dyrs.def>
13. Antman E, Braunwald E. Acute myocardial infarction. *In: Braunwald. Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 1997.p.1184-288.
14. Picano E. *Avaliação ecocardiográfica da viabilidade miocárdica*. *In: Picano E. Ecocardiografia de Estresse*. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.Tradução para o português Pedro Graziozi. p.129-47.
15. Cwaig JM, Cwaig E, Nagueh SF, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution Tl-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1152-61.

16. Lieberman AN, Weiss JL, Jugdutt BI, Becker LC, Bulkley BH, Garrison JG, Hutchins GM, Kallman CA, Weisfeldt ML. Two-dimensional echocardiography and infarct size: relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 1981; 63:739-50.
17. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L, Tognoni G. On behalf of the *ad hoc* Working Group. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 data base. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: Results of the GISSI-2 database. *Circulation* 1994; 88:416-29.
18. Picano E, Mathias W, Pingitore A, Bigi R, Previtalli M, on behalf of the EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) study. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicenter study. *Lancet* 1994;344: 1190-2.
19. Picano E. *Ecocardiografia da Stress*. Springer-Verlag, Milano: 1994.p.131, 36-38.
20. Eitzman D, Al-Aouar Z, Kanter HL, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 559-65.
21. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al. Prognostic value of an increase in fluorine-18 deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging. *Am J Cardiol* 1993; 22: 1621-7.
22. Di Carli MF, Davidson M, Little R et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73:527-33.
23. Lee KS, Marwick TH, Sebastian AC, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial

- infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90:2687-94.
24. Torres MAR. *Viabilidade miocárdica residual pós-infarto do miocárdio: busca e resgate pelo eco-stress e pela adenossinergia*. [Tese], Porto Alegre: UFRGS;1995.
25. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 862-79.
26. Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 1968; 18:538-42.
27. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic Coronary Artery disease. In: Braunwald. *Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular medicine*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 1997.p.1289-365.
28. Ito BR, Libraty DH, Engler RL. Effect of transient coronary occlusion on coronary blood flow auto regulation, vasodilatator reserve and response to adenosine in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 858-67
29. Morais J: Myocardial viability. Open artery theory. *Rev Port Cardiol* 1995;14: 485-90.
30. Marzullo P, Parodi O, Picano E, et al. Imaging of myocardial viability: a head-to-head comparison among nuclear, echocardiographic, and angiographic techniques. *Am J Cardiac Imaging* 1993; 71: 143-51.
31. Parodi O. Non invasive assessment of residual viability in pos-myocardial infarction patients: role of nuclear techniques. *Rev Port Cardiol* 1993; 12:1055-63.

32. Baer FM, Deutsch HJ, Theissen P, Sechtem U. Stress echocardiography versus magnetic resonance imaging. *In: Picano E. Stress Echocardiography*. 3.ed. Berlin: Springer, 1997.p.282-5.
33. American Society of Echocardiography Committee on Standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms: Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
34. Torres MAR, Torres BAR. Viabilidade Pós-Infarto do Miocárdio. *In: Mesquita ET. Semiologia Cardiovascular*. 1^a Edição. Rio de Janeiro: Atheneu: 2000. p. *No prelo*.
35. Iskandrian AS, Heo J et al: Myocardial viability: methods of assessment and clinical relevance. *Am Heart J* 1996;132: 1226-35.
36. Nohara R, Kambara H, et al. Stress scintigraphy using single photon emission computer tomography in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1984;53: 1250-4.
37. L'Abbate A, Biagini A, Michelassi C. et al: Myocardial kinetics of thallium and potassium in man. *Circulation* 1979; 60:776-85.
38. Iskandrian AS, Hakki A, Kane SA et al: Rest and redistribution thallium-201 myocardial scintigraphy to predict improvement in left ventricular function after coronary arterial bypass grafting. *Am J Cardiol* 1983; 51:1312-6.
39. Marzullo P, Parodi O, Reisenhofer B et al. Value of rest thallium-201 /technetium-99m sestamibi and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol* 1993;71:166-172.

40. Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA et al. Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by single imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 1977; 55:294-302.
41. Wackers FJTh, Soufer R, Zaret BL. Nuclear Cardiology. In: Braunwald. *Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 1997.p.273-316.
42. Beller GA, Watson DD: Myocardial thallium kinetics in ischemia and infarction. *Progr Nucl Med* 1980; 6:35-55.
43. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NP, Leon MB, Bonow RO: Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Eng J Med* 1990; 323:141-6.
44. Iskandrian AS, Heo J, Stanberry C: When is myocardial viability an important clinical issue? *J Nucl Med* 1994; 35:4S-7S.
45. Iskandrian AS, Verani MS. *Nuclear Cardiac Imaging: Principles and Applications*. Philadelphia. F.A Davis Company. ed.2. 1997.p.305-26.
46. _____ . *Nuclear Cardiac Imaging: Principles and Applications*. Philadelphia. F.A Davis Company. ed.2. 1997.p.17-22.
47. Cornel JH, Arnese M, Forster T, et al. Potential and limitations of Tc-99m sestamibi scintigraphy for the diagnosis of myocardial viability. *Herz*. 1994; 19:19-27.
48. Kauffman GJ, Boyne TS et al: Comparison of rest thallium 201 imaging and rest technetium 99 sestamibi imaging of assessment of myocardial viability in the patients with coronary artery diseases and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1592-7.
49. Citron B, Lipiecki J et al: Identification of hibernating myocardium using 99m sestamibi tomoscintigraphy at rest. *Arch Mal Couer Vaiss* 1995; 88: 833-40.

50. Soufer R, Dey HM, Ng CK, Zaret BL: Comparison of sestamibi single-photon emission computed tomography with positron emission tomography for estimating left ventricular myocardial viability. *Am J Cardiol* 1995; 75:1214-9.
51. Dilsizian V, Arrighi JA et al: Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of 99mTc sestamibi with thallium reinjection and 18-FDG. *Circulation* 1994; 89:578-87.
52. Zanchi P, Mameli R et al: 99m-Techneium mibi scintigraphy for detecting viable myocardium in patients with previous infarction and ventricular dysfunction. *Minerva Med* 1997; 88:289-92.
53. Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O et al: The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *J Nucl Med* 1992; 33:1925-30.
54. Clayes MJ, Rademakers FE et al: Comparative study of rest technetium 99m sestamibi SPECT and low dose dobutamine stress echocardiography for the early assessment of myocardial viability after acute myocardial infarction: importance of the severity of the infarct-related stenosis. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 748-55.
54. Haft JJ, Hammoudeh AJ et al: Assessing myocardial viability: correlation of myocardial wall motion abnormalities and pathologic Q waves with technetium 99m sestamibi-SPECT. *Am Heart J* 1995; 130: 994-8.
56. Cuocolo A, Maurea S et al: Resting technetium 99m mibi cardiac imaging in chronic coronary artery disease: comparison with rest-redistribution thallium 201 scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:1186-92.
57. Dondi M, Tartagni F et al: A comparison of rest sestamibi and rest-redistribution thallium SPECT: possible implications for myocardial viability detection in infarcted patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:26-31.

58. Anagnostopoulos C, Laney R et al: A comparison of resting images from two myocardial perfusion tracers. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:1029-34.
59. Sawada SG, Allman KC et al: Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium 99m sestamibi defects. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:92-8.
60. Rosseti C, Landoni C et al: Assessment of myocardial perfusion and viability with technetium-99m sestamibi and thallium-201 rest redistribution in chronic coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:1306-12
61. Althoefer C, vom Dahl J, Biedermann M et al: Significance of defect severity in technetium 99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18 FDG PET. *J Nucl Med* 1994; 35:569-74.
62. von Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH et al: Effect of myocardial viability assessed by technetium-99 m sestamibi SPECT and fluorine 18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1997; 38:742-8.
63. von Dahl, Althoefer C, Biedermann M et al: Significance of defect severity in technetium 99m MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine 18-FDG PET. *J Nucl Med* 1994; 35:569-74.
64. Sinusas AJ, Bergin JD et al: Redistribution of 99m-Tc sestamibi and 201-Tl in the presence of a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1994; 89:2332-41.
65. Maurea S, Cuocolo A et al: Myocardial viability index in chronic coronary artery disease: technetium-99m sestamibi redistribution. *J Nucl Med* 1995; 36:1953-60.
66. Hambye AS, Branden Van Den F, Vandevivere J: Diagnostic value of Tc-99m sestamibi gated SPECT to assess viability in a patient after acute myocardial infarction. *Clin Nucl Med* 1996; 21:19-23.

67. Hambye AS, Dobbeleir A, Derveaux M, Vandevivere J, van den Heuvel P: Determination of systolic thickening index with gated Tc-99m sestamibi SPECT: A new parameter of myocardial viability? *Clin Nucl Med* 1997; 22:172-5.
68. Gonzalez P, Massardo T et al: Is the addition of ECG gating to technetium-99m sestamibi SPECT of value in the assessment of myocardial viability? *Eur J Nucl Med* 1996; 23:1315-22.
69. Chua T, Kiat H et al: Gated technetium-99m sestamibi for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, postexercise regional ventricular function and myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1107-14.
70. Kumita S, Mizumura S, Kijima T et al: Low-dose dobutamine stress test for the evaluation of cardiac function using ECG-gated SPECT scintigraphy with 99m-Tc MIBI. *Kaku Igaku* 1995; 32:75-9.
71. Cullom SJ, Case JA, Bateman TM: Electrocardiographically gated myocardial perfusion SPECT: technical principles and quality control considerations. *J Nucl Card* 1998; 5:418-25.
72. Germano G, Kavanagh PB, Waechter P et al. A new algorithm for the quantification of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility. *J Nucl Med* 2000; 41:712-9.
73. Germano G, Berman DS. On the accuracy and reproducibility of quantitative gated myocardial perfusion SPECT. *J Nuc Med* 1999; 40:810-3.
74. Germano G: Automatic analysis of ventricular function by nuclear imaging. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13:425-9.

- 75 Bisi G, Sciagra R et al: Technetium 99m sestamibi imaging with nitrate infusion to detect viable hibernating myocardium and predict post revascularization recovery. *J Nucl Med* 1995; 36:1994-2000
76. Li ST, Liu XJ et al: Quantitative analysis of technetium-99 mibi SPECT and isossorbide dinitrate infusion in assessment of myocardial viability before and after revascularization. *J Nucl Cardiol* 1996; 3:457-63.
77. Leoncini M, Marcucci G, Sciagrà R, et al. Comparison of baseline and low-dose dobutamine technetium-99m sestamibi scintigraphy with low-dose dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after revascularization. *Am J Cardiol* 2000; 86:153-7.
78. Berthe C, Pierard LA, Hiemaux M, et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986; 58:1167-72.
79. Torres MAR. *Bases fisiológicas no reconhecimento da viabilidade miocárdica*. In: Picano E. Ecocardiografia de Estresse. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.p.219-22.
80. Torres MAR. A cascata da viabilidade miocárdica: relação entre a reserva contrátil, a função mitocondrial e a integridade da membrana no miocárdio viável. *Jornada Paulista de Radiologia*; 1996, 3 a 5 de Maio; São Paulo, Brasil. São Paulo; 1996.p.5 [**II Prêmio Philips de Imagem**].
81. Torres MA, Picano E, Parodi G, et al. Flow-Function Relation in Patients With Chronic Coronary Artery Disease and Reduced Regional Function: A Positron Emission Tomography and Two-Dimensional Echocardiographic Study With Coronary Vasodilator Stress. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:65-70.
82. Baroni M, Torres MA, Maffei S, et al: The flow-function relationship in patients with chronic coronary artery disease and reduced regional function: a Doppler

- transesophageal and bidimensional transthoracic echocardiographic study. *Internat J Cardiac Imaging* 1999; 15:271-8.
83. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, et al. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1021-31.
84. Marzullo P, Sambucetti G, Parodi, et al. Regional concordance e discordance between rest thallium 201 and sestamibi imaging for assessing tissue viability: comparison with posrevascularization functional recovery. *J Nucl Cardiol* 1995;2:309-316.
85. Tranchesi J. O eletrocardiograma e o vectocardiograma no enfarte do miocárdio – diagnósticos topográfico, evolutivo e diferencial. Cap. XII. In: *Eletrocardiograma normal e patológico*. 3^a ed. Atheneu Editora São Paulo: São Paulo, 1967.p.265-289.
86. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Part 2. American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Card* 1999; 6:G47-84.
87. Diamond G. Limited assurance. *Am J Cardiol* 1989; 63:99-100.
88. Tennant R, Wiggers CJ. The effects of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935; 112:351-61.
89. Theroux P, Franklin D, Ross J Jr, Lemper WS. Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog. *Circ Res* 1974; 34:896-908.
90. Kerber RE, Abboud FM. Echocardiographic detection of regional myocardial infarction. An experimental study. *Circulation* 1973; 47:997-1005.

91. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ et al. Regional and myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56:978-85.
92. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66:1146-51.
93. Braunwald E. Stunning of the myocardium: an update. *Cardiovasc Drug Ther* 1991; 5:849-51.
94. Diamond GA, Forrester JS, da Luz PL et al. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978; 95:204-9.
95. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986;56:978-85.
96. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-20.
97. Opie LH. *HEART - Physiology from cell to Circulation*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
98. Picano E, Torres MAR, Varga A. Stress Echocardiography, Myocardial Viability and Residual Ischemia. *International Symposium on Cardiological Intensive Care '95* – Venice Lido, May 16-19, 1995.
99. Pigolt JD, Kouchoukos NT, Oberman A, et al. Late results of surgical and medical therapy in patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:1036-45.
100. Schoder H, Silverman DH, Campisi R, et al. Regulation of myocardial blood flow response to mental stress in healthy individuals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:H360-6.
101. Kaul S. Echocardiography in coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol* 1990; 15:233-98.

102. Ross J Jr, Gallagher KP, Matzusaki M, Lee JD, Guth B, Goldfarb R. Regional myocardial blood flow and function in experimental myocardial ischemia. *Can J Cardiol* 1986; (suppl A):9A-18A
103. Di Carli MF, Davidson M, Little R, et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73:527-33.
104. Prinzmetal M, Corday E, Brill IC, Oblath RW, Kruger HE. *The Auricular Arrhythmias*. 1951. Springfield IL: Charles C. Thomas. p. 355-98.
105. Banka VS, Bodenheimer MM, Helfant RH. Determinants of reversible asynergy: The native coronary circulation. *Circulation* 1975; 52:810-16.
106. Takada H, Takeuchi S, Ando K, Kaito A, Yoshida S. Experimental studies on myocardial contractility and hemodynamics. *Jpn Circ J* 1970; 34:419-30.
107. Schelbert HR. Evaluation of "metabolic fingerprints" of myocardial ischemia. *Can J Cardiol* 1986; suppl A:121A-30A.
108. Hugenholtz PG. On the issue of optimal imaging in Cardiology. *Cardiology*. 1991; 36:843-8.
109. Pierard, LA, Lancellotti P, Benoit T. Myocardial viability: stress echocardiography versus nuclear medicine. *Eur Heart J* 1997; 18:D-117-D23.
110. Brunken R, Schwaiger M, Grover-McKay M. Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:557-67.
111. Mori T, Minamiji K, Kurogane H, et al. Rest injected thallium-201 imaging for assessment of severe asynergic regions. *J Nuc Med* 1991; 32:1718-4.
112. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left

- ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1451-60.
113. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of 99m.Tc sestamibi with thallium reinjection and 18-[fluorodeoxy glucose]. *Circulation* 1994; 89:578-87.
114. Cuocolo A, Pace L, Ricardelli B, et al. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: comparison of Thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrile. *J Nucl Med* 1992; 33:505-11.
115. Maes AF, Borges M, Flameng W et al. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT: correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow up. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:62-68.
116. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J et al. Prediction recovery of severe regional ventricular dysfunction; comparison of resting scintigraphy with Tl 201 and Tc 99m sestamibi. *Circulation* 1994;89:2552-2561.
117. Roman JAS, Vilacosta I, Castillo JA et al. Selection of the optimal stress test for the diagnosis of coronary artery disease. *Heart* 1998; 80:370-6.
118. Sansoy V, Glover DK, Watson DD et al. Comparison of thallium 201 resting with technetium 99 m sestamibi uptake and functional response to dobutamine for assessment of myocardial viability. *Circulation* 1995;92:994-1004
119. Leoncini M, Marcucci G, Magni et al. Changes in myocardial Tc-99m sestamibi uptake in asynergic territories during low-dose echo-dobutamine test. *G Ital Cardiol* 1996; 26: 1243-55.

120. Barilla F, Vincentis G, Mangieri E et al. Recovery of contractility of viable myocardium during inotropic stimulation is not dependent on an increase of myocardial blood flow in the absence of collateral filling. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:705-7.

10. ANEXOS

10. ANEXOS

ANEXO 1: TABELA DEMOGRÁFICA

DADOS DOS PACIENTES						
PACIENTE	IDADE	SEXO	ARTICULACÃO	VASOS	IPC	FE
ASB	66	M	ANT	3	1,75	31%
ARA	55	M	INF	2	1,56	47%
AMF	34	F	ANT	1	1,5	48%
AVM	71	F	ANT/LAT	3	2,69	20%
ALL	53	F	ANT/INF	3	1,75	43%
BE	73	M	ANT/LAT	2	2,5	16%
BSB	45	M	ANT	3	2,75	20%
CNA	52	M	ANT/INF	3	2,5	15%
DJC	55	M	INF	2	1,75	37%
DSE	70	M	INF	1	1,32	65%
DR	61	M	ANT/LAT	3	2,9	10%
DA	57	F	ANT/INF	3	2,5	28%
ETA	66	F	ANT/INF	2	2,12	31%
ECL	48	F	INF	1	1,25	63%
GDG	60	M	INF	3	2,56	30%
HMS	63	M	ANT/LAT	2	2,06	47%
HH	56	M	ANT/LAT	1	2,38	30%
IH	47	M	ANT	2	2,37	24%
JAS	37	M	ANT/LAT	2	2,31	13%
JBF	65	M	ANT	3	2,75	44%
JFJ	71	M	INF/LAT	3	2,75	34%
JCA	36	M	ANT	3	2,25	34%
JMS	75	M	ANT/INF	2	2,8	17%
MQ	80	M	ANT	1	2,2	26%
MOM	56	M	ANT	1	1,75	36%
MLP	53	F	ANT/LAT	2	2,5	28%
NZR	47	M	INF	3	2,68	29%

OL	69	M	ANT	1	1,62	46%
SAD	58	F	INF	3	2,5	45%
SW	62	M	ANT/INF	2	2,25	32%

Legenda anexo 1: IPC = índice de pontuação da cinética; FE = fração de ejeção; M = masculino; F = feminino; ANT = inferior; LAT = lateral; INF = inferior.

ANEXO 2: TABELA DE RESULTADOS CORONARIOGRAFIA

DADOS DOS PACIENTES						
PACIENTE	DA	CD	CX	IPC	FE	
ASB	100	70	70	1,75	31%	
ARA	0	100	80	1,56	47%	
AMF	100	0	0	1,5	48%	
AVM	100	70	95	2,69	20%	
ALL	100	100	70	1,75	43%	
BE	95	0	90	2,5	16%	
BSB	100	100	80	2,75	20%	
CNA	90	100	90	2,5	15%	
DJC	0	100	100	1,75	37%	
DSE	0	75	0	1,32	65%	
DR	100	70	95	2,9	10%	
DA	100	85	70	2,5	28%	
ETA	100	100	0	2,12	31%	
ECL	0	75	0	1,25	63%	
GDG	100	100	80	2,56	30%	
HMS	90	100	0	2,06	47%	
HH	100	0	0	2,38	30%	
IH	100	90	0	2,37	24%	
JAS	100	0	90	2,31	13%	
JBF	100	70	80	2,75	44%	
JFJ	90	100	90	2,75	34%	
JCA	90	80	80	2,25	34%	
JMS	90	100	0	2,8	17%	
MQ	95	0	0	2,2	26%	
MOM	100	0	0	1,75	36%	

MLP	100	0	100	2,5	28%
NZR	90	90	100	2,68	29%
OL	100	0	0	1,62	46%
SAD	90	100	75	2,5	45%
SW	90	100	0	2,25	32%

Legenda anexo 2: DA = descendente anterior; CX = circunflexa; CD = coronária direita; IPC = índice de pontuação da cinética; FE = fração de ejeção.

ANEXO 3

PROTOCOLO: PROJETO DE INVESTIGAÇÃO DE VIABILIDADE 1º DIA

Recebimento do indivíduo, encaminhado por seu médico

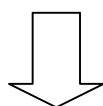
Verificação da adequação aos critérios de inclusão

Confirmação de IAM \geq 2 meses

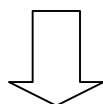
Confirmação de angiografia com um intervalo \leq 4 semanas

Concordância em participar do estudo

Assinatura do termo de consentimento após informação

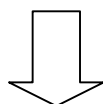


Eco-Estresse Dobutamina 10 μ g/Kg/min

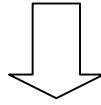


99m Tecnécio –Sestamibi na dose de 20-30 mCi

(ao fim de 6 min do protocolo)



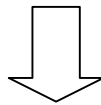
Captação imagens (medicina nuclear) 30 min após



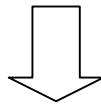
LIBERADO PARA RETORNAR OUTRO DIA

2º DIA

201 tálio repouso IV
Dose: cerca de 3,5 mCi



Captação imagens 4 horas após



ÚLTIMO DIA DA INVESTIGAÇÃO BASEADA EM EXAMES DE IMAGEM

ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

....., RG
 número, natural de, prontuário nº
 residente autorizo a realização
 dos seguintes procedimentos em,
 pelos Drs. Torres MAR, Zago AJ, Manfroi WM, Raudales JJC, Pilger Filho EP, Kopper C,
 Ludwig EB, Ludwig R, Santos CG, Brendler J.

1) *Cateterismo cardíaco*: para estudo das artérias coronárias, para gravação de sinais e registro de pressões e para injeção de contrastes radiopacos contendo iodo.
 Obs: Será utilizado raio-X para orientar a colocação de cateteres. Poderá ser colocado mais de um cateter no interior do coração e da circulação de um modo geral.

2) *Utilização de anestésicos*: poderão ser utilizados os anestésicos que se fizeram necessários para atingir os efeitos desejáveis. O uso desses anestésicos tem seus efeitos colaterais eventualmente diferentes dos procedimentos acima mencionados.

3) *Utilização de infusões, sangue e derivados e drogas para definir o estado da contração do músculo cardíaco como*: dobutamina, nitratos, atropina, adenosina e dipiridamol.

4) *Utilização de drogas para regularizar o ritmo do coração*: como lidocaína, betabloqueadores e outras.

5) *Eco-Estresse farmacológico*: durante as infusões de um ou mais dos fármacos acima enumerados serão obtidas imagens do coração por meios de ecocardiografia (ultra-som).

6) *Cintilografia miocárdica com um dos dois radiofármacos seguintes*: a isonitrila marcada com ^{99m}Tc tecnécio e/ou o ^{201}Tl tálio, com imagens colhidas em repouso e durante a infusão de um ou mais fármacos acima enumerados.

Com relação aos exames a serem realizados chama-se a atenção para o seguinte:

1. O cateterismo cardíaco com a cinecoronariografia só será praticado como indicação diagnóstica anatômica - antes da avaliação da viabilidade residual pós-infarto do miocárdio - e não como um exame da atual pesquisa.

2. A comparação dos três testes (*Eco-estresse*, cintilografia ^{99m}Tc -Sestamibi dobutamina SPECT e cintilografia com ^{201}Tl tálio) é o objetivo do trabalho.

3. Os dados serão mantidos em sigilo e os pacientes serão mantidos anônimos na divulgação do trabalho.

Eu declaro que recebi as informações suficientes para compreender bem a natureza do procedimento, os benefícios e os riscos mais freqüentes envolvidos no(s) procedimento(s).

As alternativas diagnósticas e terapêuticas me foram explicadas.

Do mesmo modo, também me foi explicado que durante a realização do(s) procedimento(s), situações para as quais seja necessária intervenção cirúrgica ou outra ação de urgência possam ocorrer. Eu autorizo a realização dos procedimentos necessários conforme julgamento do(s) médico(s) responsável(veis).

Eu estou bem a par e fui alertado pelo(s) médico(s) que não podem ser previstos com certeza todos os problemas decorrentes dos procedimentos médicos a que irei me submeter,

conforme me foi explicado, e tenho total conhecimento que nenhum dos médicos pode me dar uma garantia do(s) resultado(s) dos procedimentos que me serão realizados.

Os riscos mais comuns do(s) procedimento(s) ao(s) qual(is) vou me submeter incluem: sangramento por veias e/ou artérias, infecção, pneumotórax, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular cerebral, ritmos cardíacos anormais necessitando medicações ou choques elétricos para voltar ao ritmo normal, infarto do miocárdio, hipotensão arterial ou choque, perfuração cardíaca necessitando eventualmente de cirurgia cardíaca, reações alérgicas a medicamentos, depressão respiratória e eventual e raramente até o óbito.

Declaro que fui informado(a) que os efeitos colaterais mais comuns das medicações que serão mais freqüentemente utilizadas são:

- *adenosina*: calor no rosto e no corpo, broncospasmo, diminuição de freqüência cardíaca, dor torácica, hipotensão, cefaléia (dor de cabeça);
- *atropina*: boca seca, visão borrada, aumento de freqüência cardíaca, alucinação visual;
- *beta-bloqueador*: diminuição de freqüência cardíaca, agitação, convulsões, sonolência;
- *dobutamina*: aumento da freqüência cardíaca e pressão arterial, náusea, ansiedade, (dor de cabeça);
- *lidocaína*: diminuição de freqüência cardíaca, agitação, convulsões, sonolência;
- *procainamida*: distúrbios de ritmo cardíaco, hipotensão arterial;
- *dipiridamol*: cefaléia, hipotensão, bloqueio AV total, angina;
- *agentes contrastados para a angiografia e coronariografia*: calor no corpo, reações alérgicas (anafilaxia), cefaléia, insuficiência renal aguda.

Finalmente, eu certifico que li este termo de consentimento (ou este me foi lido) e que eu o compreendi plenamente. Eu declaro que o(s) médico(s) me solicitaram a fazer todas as perguntas que desejei fazer e que todas as respostas dadas pelo(s) médico(s), bem como outros esclarecimentos, me foram dados. Os termos médicos utilizados pelos profissionais aos quais autorizei conduzirem a(s) minha(s) investigação(ões) diagnóstica(s), o(s) meu(s) tratamento(s) e o meu(s) acompanhamento após o procedimento(s) acima enumerado foram claros, precisos e colocados em palavras acessíveis à minha compreensão.

Assinatura do paciente ou responsável:

Grau de parentesco (se responsável): Data.../.../....

Observação do(s) médico(s) que entrevistou (aram) o paciente e seu responsável:

O paciente (ou seu responsável, na impossibilidade deste falar) respondeu afirmativamente às seguintes perguntas:

- O procedimento foi explicado de modo completo, convincente e satisfaz suas dúvidas e receios?
- Todas as suas perguntas foram respondidas adequadamente?
- Você consentiu com o(s) procedimento(s)?
- É sua a assinatura neste Termo de Consentimento por Escrito Pós-Infamação?

Testemunha: Data:
.../.../....