

AVANÇOS NA AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO MIOCÁRDICA PELA CARDIOLOGIA NUCLEAR

Carlos Alberto Buchpiguel*

RESUMO

O autor faz uma breve revisão dos avanços da cardiologia nuclear na avaliação da perfusão miocárdica na última década. O desenvolvimento de técnicas que corrigem para atenuação de tecidos moles permitiu um incremento dos valores de especificidade no diagnóstico da doença arterial coronariana e na determinação da viabilidade miocárdica. Igualmente, o emprego de métodos quantitativos permitiu melhorar, ainda mais, a confiabilidade do método, bem como sua reprodutibilidade. Finalmente, a obtenção de dados funcionais de função ventricular juntamente com as informações de perfusão têm permitido obter importantes dados para o diagnóstico e, principalmente, a estratificação de risco na doença arterial coronariana.

Descritores: cintilografia, Tc-99m, sestamibi, doença arterial coronariana, SPECT.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2003

INTRODUÇÃO

Em países industrializados, a prevalência da doença arterial coronariana é ainda bastante elevada, sendo que a mesma pode envolver cerca de 11 milhões de pessoas em levantamentos estatísticos recentes. O seu diagnóstico, portanto, se reveste de extrema importância, uma vez que um porcentual significativo da população terá comprometimento obstrutivo das artérias coronárias.

Embora a caracterização clínica e o exame clínico detalhado sejam essenciais para se chegar a um diagnóstico preciso, o uso de métodos não invasivos para a detecção da doença arterial coronária trouxe significativos avanços nas últimas décadas. Dentre eles, se destacam os métodos de imagem que, aliados ao eletrocardiograma e aos marcadores laboratoriais, permitiram - com maior conforto e segurança - selecionar pacientes de alto risco para doença

arterial coronariana e que, portanto, deveriam ser conduzidos a estudo cinecoronariográfico. Isso trouxe não apenas benefícios de ordem econômica reduzindo o número de estudos "invasivos" desnecessários e, conseqüentemente, reduzindo custos diretos e indiretos, bem como benefícios clínicos, uma vez que procedimentos intervencionistas seriam direcionados a pacientes com maior probabilidade de doença isquêmica do miocárdio.² Contudo, a própria distinção entre doença obstrutiva das artérias coronárias e doença isquêmica do miocárdio não é ainda muito bem explorada por clínicos que atuam na área assistencial de uma forma prática e rotineira. Não necessariamente, uma obstrução anatomicamente aparente de um vaso coronário produz isquemia miocárdica. Em oposto, uma determinada estenose moderada de uma artéria coronária pode provocar distúrbios metabólicos severos desproporcionais ao grau de redução aparente da luz do vaso. Esse conceito, porém, é complexo, pois por definição, doença anatômica da circulação coronária justifica, na maioria das circunstâncias, tratamento intervencionista, cirúrgico ou percutâneo.

O emprego de métodos de imagem que avaliam o significado funcional de uma determinada lesão obstrutiva da artéria coronária tem trazido importantes contribuições não apenas para o diagnóstico da presença de isquemia miocárdica como também na estratificação de risco e na detecção da viabilidade miocárdica.

O valor da cardiologia nuclear no diagnóstico de doença arterial coronariana tem comprovação na literatura especializada qualquer que seja o radiofármaco empregado (tálio-201, sestamibi-Tc99m ou tetrofosmin-Tc99m), o tipo de protocolo de aquisição e a modalidade de estresse utilizada.^{3,4,5,6} A identificação de defeitos de perfusão, visíveis apenas frente a situações de estresse induzido, é a mais pura tradução de um evento isquêmico através da cintilografia (Figura 1).

* Professor Associado do Depto. de Radiologia da FMUSP, Chefe do Setor de Cardiologia Nuclear do Hospital do Coração da Associação Sanatório Sírio.

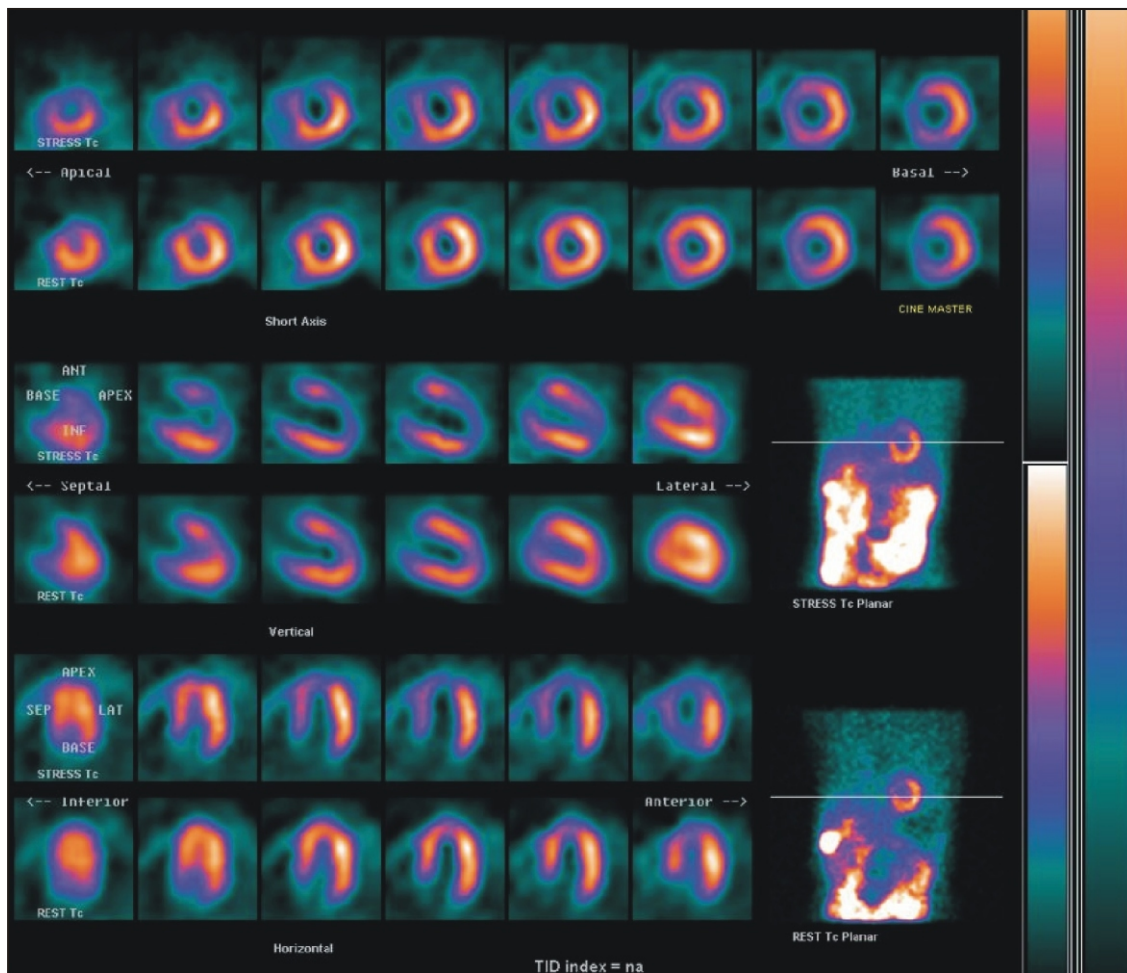


Figura 1. Estudo de perfusão miocárdica com sestamibi-Tc99m. Exemplo de isquemia anterior e septal com defeito de perfusão reversível envolvendo território vascular da artéria descendente anterior, visível nos três planos tomográficos.

Um dos primeiros sinais detectados na cascata de alterações decorrentes da isquemia é a heterogeneidade de fluxo, aspecto esse detectado primariamente pela cintilografia de perfusão miocárdica.⁷ Isto não significa que todos os pacientes vão, necessariamente, apresentar primeiro uma heterogeneidade de fluxo para apenas posteriormente mostrar alterações segmentares de contratilidade ou mesmo alterações elétricas ao eletrocardiograma. Porém, isto comprova através de modelos experimentais bem desenhados, que alterações precoces de fluxo miocárdico podem constituir um dos sinais mais sensíveis de uma obstrução coronária significativa do ponto de vista funcional.^{8, 9} Um dos aspectos principais que se deve discutir é em que situações específicas indicar um estudo funcional e como avaliar a sua eficácia diagnóstica. Considerando-se que o método padrão ouro de detecção da doença arterial coronariana é o

estudo cinecoronariográfico, a maioria dos estudos promove comparação com o estado anatômico dos vasos coronários. Isto, primariamente, pode não necessariamente refletir uma situação funcional, apesar da presença de lesão anatômica obstrutiva “severa”. Portanto, os dados atuais que retratam a sensibilidade e a especificidade refletem mais a capacidade do método em demonstrar a presença de doença obstrutiva e não, necessariamente, a sua capacidade intrínseca de detectar insuficiência coronariana de natureza isquêmica.

Um outro aspecto que dificulta e torna complexa a análise de resultados - principalmente quando se compara o método entre diferentes amostras populacionais - é que a eficácia do estudo pode variar profundamente conforme o grau de prevalência de doença arterial coronariana na população avaliada. Provavelmente, se a amostra populacional for constituída predominantemente

por indivíduos com baixo risco de doença arterial coronariana, a probabilidade de se obter resultados falso-positivos será muito maior, diminuindo, assim, a especificidade do estudo. Ao contrário, quando a prevalência de doença arterial for muito elevada, a chance de se obter um estudo falso-negativo é muito maior e, portanto, pode-se obter uma redução da sensibilidade do método.¹⁰ Uma série de outros fatores pode influenciar no resultado, como características do paciente (variáveis relacionadas ao sexo, peso e massa corporal por artefatos de atenuação, etc.), aderência ao preparo e execução da prova de estresse, tipo e característica da lesão coronariana, aspectos técnicos relacionados ao tipo de equipamento empregado, qualificação do médico que interpreta os procedimentos, bem como critérios empregados para interpretação. Mesmo considerando que imperfeições e problemas ainda existem com o uso dessa metodologia, reconhece-se que os estudos de cardiologia nuclear ainda se caracterizam de extrema importância clínica, permitindo que muitos pacientes assintomáticos com fatores de risco para doença coronariana, ou mesmo com sintomas tipo dor torácica a esclarecer (típica ou atípica), possam ser avaliados de forma não invasiva antes que sejam direcionados diretamente para estudos cinecoronariográficos. Contudo, com o desenvolvimento tecnológico de outras técnicas de diagnóstico por imagem como o ecocardiograma de estresse, a tomografia multi-slice e ressonância magnética do miocárdio, desafios cada vez maiores vêm surgindo no sentido de ameaçar a liderança dos estudos de cardiologia nuclear na avaliação não invasiva da doença arterial coronariana. Embora este pequeno artigo não tenha por objetivo principal promover uma comparação dos diversos métodos disponíveis, é importante lembrar que os princípios, indicações, vantagens e desvantagens não são absolutamente idênticos e, em muitas situações, se complementam mais do que competem entre si.

Para fazer frente à crescente diversidade de alternativas metodológicas não invasivas, a cardiologia nuclear tem se estruturado nas áreas de instrumentação nuclear, radiofarmácia e computação dedicada. Três avanços principais e que estão disponíveis em larga escala em nosso meio poderiam ser citados:

- 1 - Correção de atenuação não uniforme,
- 2 - Quantificação,
- 3 - Avaliação funcional contráctil.

CORREÇÃO DE ATENUAÇÃO

O estudo da perfusão miocárdica na cardiologia nuclear emprega basicamente a detecção de energia eletromagnética (fótons) emitida por radioisótopos concentrados no miocárdio. Entretanto, entre o coração e o detetor do instrumento existem múltiplas camadas de tecidos que se interpõem e podem atenuar a real intensidade do feixe que representa o grau de perfusão no tecido. Esse efeito de atenuação é muito freqüente quando se empregam isótopos como o tálio-201, que possui baixa energia. Isso pode ser comprovado pela alta taxa de resultados falso-positivos e conseqüente baixa especificidade em grupos populacionais especialmente selecionados.¹¹

Se observam mais freqüentemente em indivíduos do sexo masculino, alterações na parede inferior do ventrículo esquerdo, secundárias à atenuação pelo diafragma e, no sexo feminino, alterações da parede anterior pela atenuação do tecido mamário.

Embora a atenuação de fótons por tecidos moles tenha sido reconhecida como mais freqüente com o uso de tálio-201, agentes de perfusão marcados com tecnécio-99m não são absolutamente imunes a esse tipo de efeito. Um artigo relativamente recente, que objetivou a construção de um banco de dados para análise quantitativa com sestamibi-Tc99m, avaliando apenas 128 controles normais com prevalência de doença arterial coronariana estimada de apenas 5%, demonstrou haver defeito perfusional transitório significativo em cerca de 12% dos indivíduos, sendo a grande maioria desses defeitos causados por atenuação de partes moles.¹²

Atualmente, é possível realizar uma correção de atenuação criando-se um mapa de atenuação através da realização de uma tomografia de transmissão simultânea ou não à tomografia de emissão. Utilizando-se fonte externa de gadolínio-153, ou mesmo de raios X, pode-se obter mapas de correção bastante precisos que possibilitam corrigir falsas distribuições causadas por atenuação de tecidos moles. Embora os algoritmos de correção variem de instrumento para instrumento, o processo de correção permite não apenas avaliar de forma qualitativa, mas também de forma quantitativa a perfusão miocárdica.

As imagens corrigidas mostram normalmente um padrão de distribuição mais uniforme e homogêneo e alguns autores demonstram um incremento na acurácia diagnóstica, principalmente, no que tange a especificidade, sem queda significativa da sensibilidade.^{13, 14} A menor

variabilidade do padrão perfusional em população com baixa probabilidade clínica de doença arterial coronariana assegura uma maior confiabilidade de detecção empregando-se critérios qualitativos (Figura 2) e quantitativos (Figura 3).

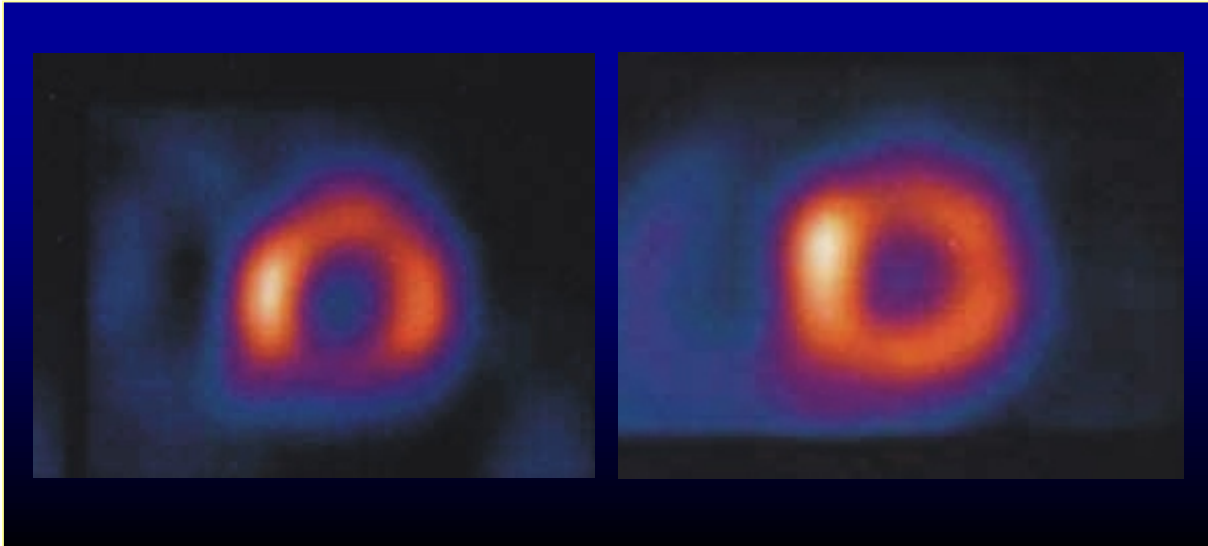


Figura 2. Estudo de perfusão miocárdica com sestamibi-Tc99m. Imagens de estresse. À esquerda nota-se defeito perfusional em parede inferior que desaparece após correção de atenuação com gadolínio-153 (direita).

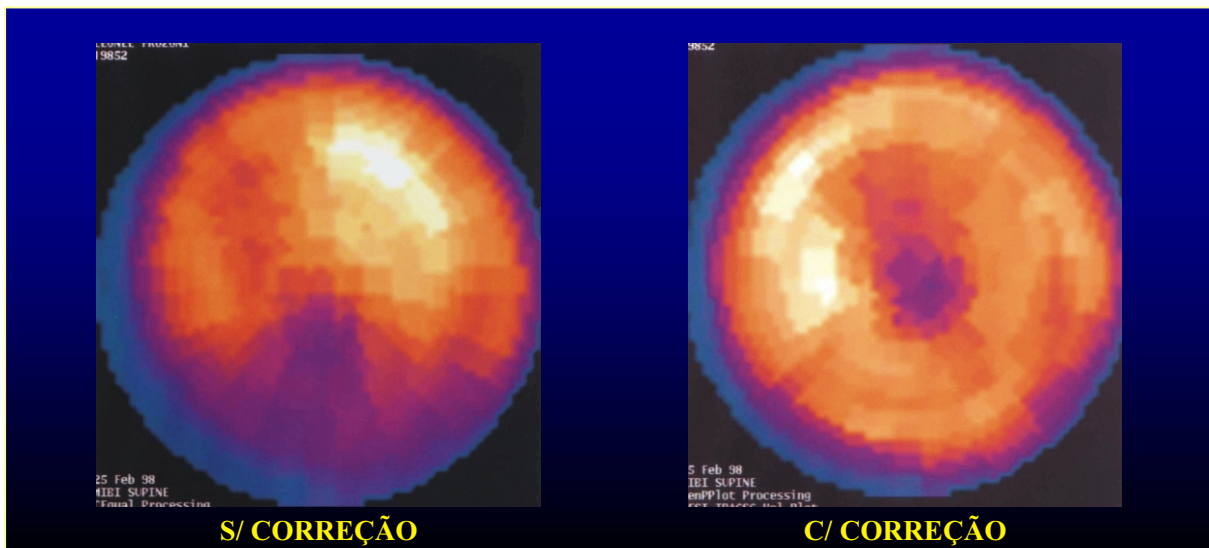


Figura 3. Estudo de perfusão miocárdica com sestamibi-Tc99m. Imagens de estresse. Mesmo paciente da figura 2, porém com mapas quantitativos polares.

Contudo, o que se discute dentro de um contexto mais prático é se existe uma relação de custo-benefício para esse tipo de aprimoramento tecnológico. Certamente, para especialistas bastante experientes em cardiologia nuclear, esse tipo de correção seria de auxílio em apenas uma minoria de casos mais complexos. Mas para uso geral ou em serviços não especializados em cardiologia nuclear, esse conjunto de hardware e software seria importante no sentido de diminuir as taxas de resultados falso-positivos, principalmente, quando se avalia população de baixa prevalência para doença arterial coronariana.

Um estudo multicêntrico realizado em instituições médicas nos Estados Unidos mostrou que o uso da correção de atenuação melhora de forma significativa a especificidade e a taxa de normalidade (*normalcy rate*) quando não é possível ou justificável realizar estudos cinecoronariográficos em pacientes com estudos funcionais normais, sem queda significativa da sensibilidade. O único achado interessante desse trabalho é que observou-se uma discreta redução na eficácia de detecção de doença multi-arterial com esse tipo de correção.¹⁵ Portanto, os autores recomendam apenas empregar esse tipo de correção quando existe forte suspeita de artefatos de atenuação na interpretação das imagens não corrigidas inicialmente.

QUANTIFICAÇÃO

A larga disponibilidade da metodologia associada a uma grande variabilidade de prevalência de doença arterial em laboratórios de cardiologia nuclear e medicina nuclear tem justificado a elaboração de critérios objetivos e reprodutíveis de interpretação das imagens cintilográficas. Os critérios visuais de interpretação são válidos, porém, mais dependentes do grau de qualificação de quem faz a leitura dos exames. Como em todo procedimento, por menos interativo que seja o método de interpretação, sempre existe um grau de subjetividade inerente à qualificação, experiência e treinamento do médico.

O uso de métodos semiquantitativos manuais e automáticos pode, certamente, trazer um grau maior de segurança na interpretação, ao mesmo tempo que possibilitam validar déficits discretos em comparação com um grupo de indivíduos normais controles. Uma das maiores dificuldades, entretanto, é a constituição apropriada desse grupo de

voluntários normais. Grupos de fatores sejam eles clínicos, biológicos, instrumentais ou mesmo de ordem técnica podem influenciar os resultados e as análises de comparações múltiplas. Dentre os fatores biológicos destacam-se peso, área de superfície corporal, altura, etc. Por exemplo, se uma população de voluntários normais constituídos por indivíduos mais obesos for aplicada em uma população, ou mesmo na análise individual de paciente com características físicas distintas a do grupo controle, alterações perfusionais poderão não ser identificadas pelo método quantitativo. Por isso, recomenda-se utilizar um número máximo de indivíduos normais no sentido de minimizar fatores de ordem biológica na interferência dos resultados obtidos. Porém, aliados a fatores biológicos existem fatores técnicos que dificultam a análise dos dados semiquantitativos de forma absoluta e universal. Como a reconstrução é baseada em uma distribuição do agente de perfusão em cortes tomográficos em um determinado plano, efeitos de volume parcial e artefatos de atenuação e movimentação, dentre outros fatores, podem falsear os resultados obtidos.

Uma das maiores críticas ao método de quantificação baseado no mapa polar é que números significativos de resultados falso-positivos podem surgir quando analisados isoladamente ou preferencialmente à interpretação visual. Por isso, foram desenvolvidos métodos automáticos de quantificação baseados em avaliações volumétricas mais do que em cortes seccionais, permitindo, assim, obter dados bastante confiáveis de interpretação.

Essa tendência de análise quantitativa pode permitir melhora de eficácia diagnóstica associada à economia substancial de tempo e custo, essenciais para a prática clínica e de telerradiologia, esta última caracterizando uma clara tendência para os próximos anos.¹⁶

A figura 4 mostra exemplo dos tipos de informações fornecidas pelo mapa quantitativo que auxiliam não apenas no diagnóstico, mas também na estratificação de risco de pacientes com doença arterial coronariana.

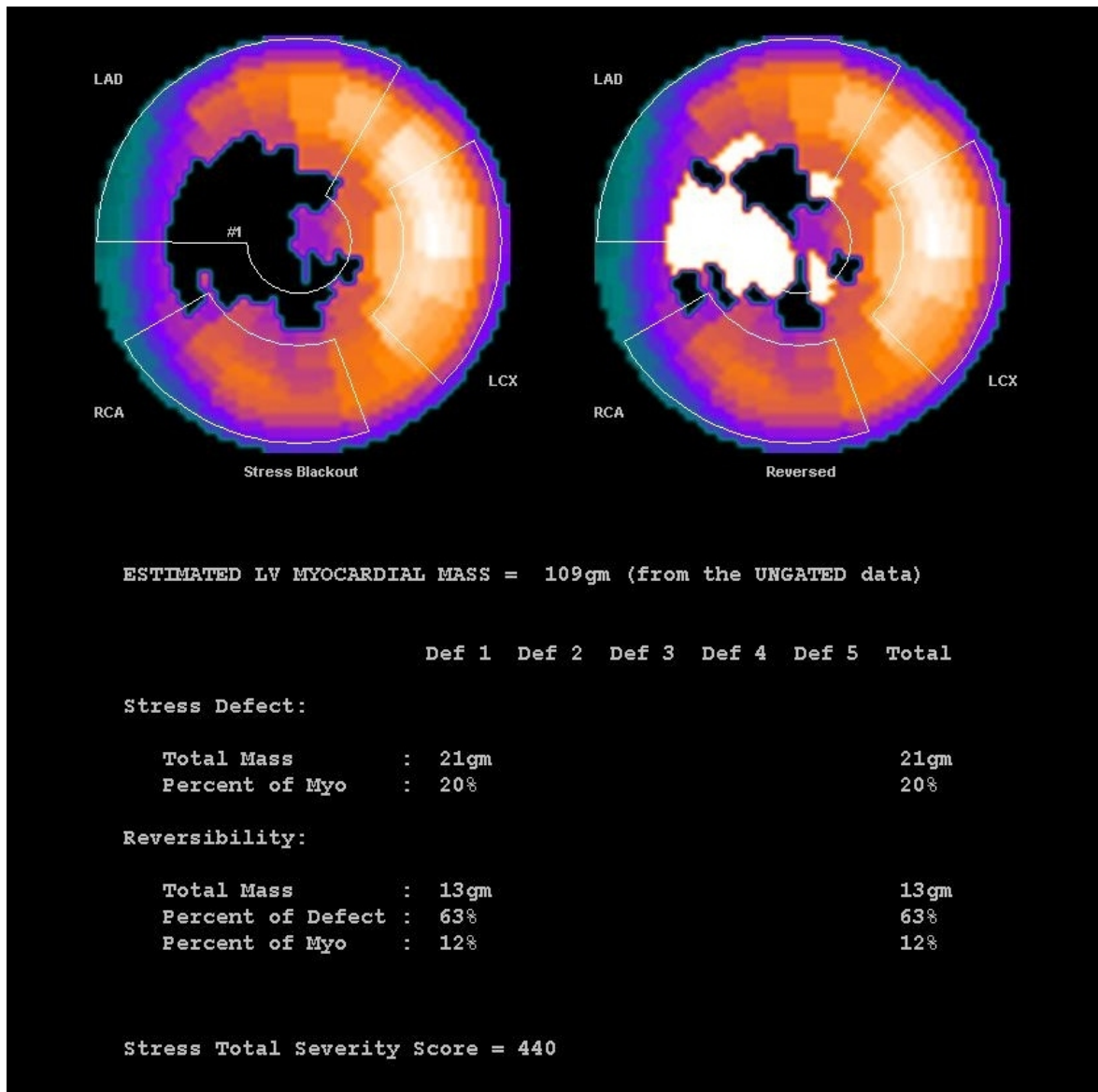


Figura 4. Estudo de perfusão miocárdica com sestamibi-Tc99m. Análise quantitativa de estudo mostrando isquemia anterior, septal e apical. O mapa polar fornece a massa estimada do defeito e o percentual do miocárdio envolvido, bem como o grau de reversibilidade.

FUNÇÃO VENTRICULAR

A avaliação da função ventricular esquerda com cálculo da fração de ejeção tem demonstrado ser indicador de extrema importância na avaliação diagnóstica e, principalmente, prognóstica de pacientes com doença arterial coronariana. Antigamente, para se obter dados de perfusão e função através da cardiologia nuclear era necessária a realização de dois exames separados com custos, conseqüentemente, mais elevados de investigação. Com o desenvolvimento da técnica que permite quantificar automaticamente a função

do ventrículo esquerdo em um estudo de perfusão miocárdica, abriram-se novas perspectivas na área de cardiologia nuclear.¹⁷ Um dos aspectos principais desse avanço tecnológico foi permitir que mapas de perfusão fossem analisados em conjunto com dados de contratilidade regional, os quais permitem melhorar a eficácia diagnóstica, reduzindo o número de resultados falso-positivos através de uma diferenciação mais adequada entre defeitos verdadeiros e defeitos causados por atenuação de tecidos moles ou por outros artefatos. Contudo, o algoritmo de processamento baseia-se no reconhecimento dos contornos do músculo

cardíaco e, quando existe severo comprometimento por infarto prévio do miocárdio, o cálculo da fração de ejeção pode apresentar algumas imprecisões. Outros fatores limitantes são: presença de arritmias complexas durante a aquisição, presença de volumes ventriculares muito pequenos (superestimação da fração de ejeção) e ventrículos hipertróficos. Porém,

em algumas situações, a constatação de uma queda da fração de ejeção associada ao aparecimento de uma hipocontratilidade regional em área suspeita não evidenciada nas imagens de repouso, permite confirmar a presença de lesão estenótica significativa na artéria coronária responsável pela vascularização daquele território (Figura 5).

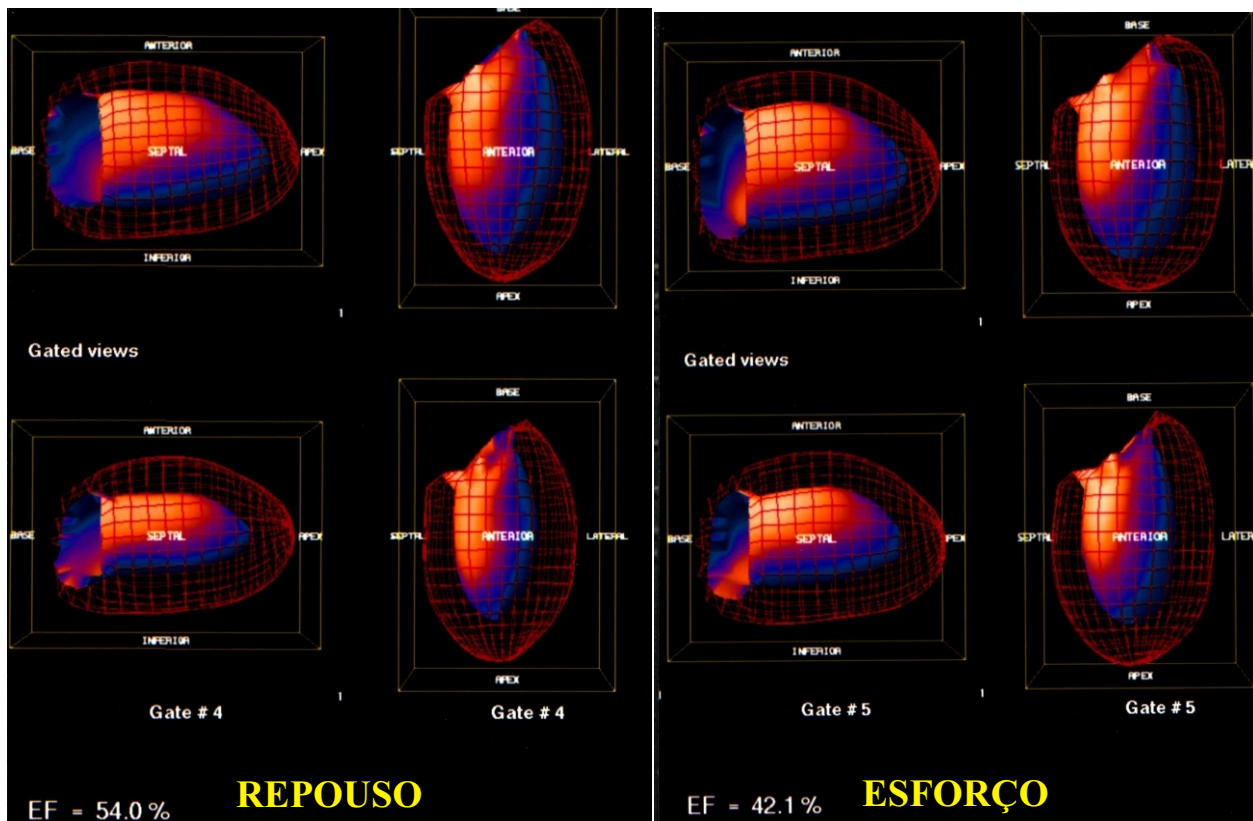


Figura 5. Estudo de perfusão miocárdica com sestamibi-Tc99m. Análise da função contrátil. Em repouso (esquerda), nota-se boa contratilidade das paredes do VE com FEVE normal. Após esforço (direita), nota-se aparecimento de déficit contrátil anterior e apical com queda da fração de ejeção do VE. As imagens de perfusão mostravam isquemia no referido território.

Além do valor diagnóstico, tem-se verificado extrema importância na determinação prognóstica. Embora essa determinação já tivesse sido bem comprovada com estudos de função ventricular com uso de marcadores de *pool* sanguíneo, restava-se testar se com essa nova metodologia poderia-se obter dados prognósticos comparáveis.

Sharir e col. avaliaram 1.680 pacientes que se submeteram a estudos de perfusão com duplo isótopo ou tálio em repouso e injeção de sestamibi-Tc99m após estresse com estudo sincronizado com ECG. Os pacientes foram

seguidos por 569 ± 106 dias. Pacientes que apresentaram fração de ejeção inferior a 45% mostraram alta taxa de mortalidade (9,2% ano), enquanto os que mostraram FEVE > 45%, independente da presença e grau do defeito perfusional, mostraram baixa taxa de mortalidade (< 1% ano). Igualmente, volume sistólico final inferior a 70 ml foi associado à baixa taxa de mortalidade (1,2% ano).¹⁸

Em resumo, a análise da perfusão miocárdica através da cardiologia nuclear tem caminhado cada vez mais para uma avaliação mais objetiva, eficaz e validada através de métodos

quantitativos automatizados que visam simplificar e elevar o custo-benefício da aplicação desses métodos em escala universal. Trabalhos prospectivos adicionais são necessários no sentido de melhor avaliar o grau de inter-relação das informações fornecidas pela cintilografia em contraste aos dados fornecidos por outros métodos de imagem que permitem avaliar esse parâmetro funcional.

ABSTRACT

The author does a brief review of the last decade advances of nuclear cardiology in the evaluation of myocardium perfusion. The development of techniques that correct for soft tissue attenuation promoted a significant improvement in specificity on coronary artery disease detection and in the myocardial viability determination. Similarly, the use of quantitative methods lead to a higher reliability of the method such as higher reproducibility. Finally, the calculation of left ventricular function data together with perfusion data have provided important information for diagnosis and risk stratification of coronary artery disease.

Key-words: scintigraphy, Tc-99m, sestamibi, coronary artery disease, SPECT, thallium-201.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Heart Association. Heart and stroke facts:1995 statistical supplement. Dallas: American Heart Association, 1994.
2. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, Diamond G. Clinical applications of exercise nuclear cardiology studies in the era of healthcare reform. *Am J Cardiol* 1995;75:3D-13D.
3. Bodenheimer MM, Banka VS, Fooshee CM, Helfant RH. Comparative sensitivity of the exercise electrocardiogram, thallium imaging, and stress radionuclide angiography to detect the presence and severity of coronary heart disease. *Circulation* 1979;60:1270-1278.
4. Gibson RS. Comparative analysis of the diagnostic and prognostic value of exercise ECG and thallium-201 scintigraphic markers of myocardial ischemia in asymptomatic and symptomatic patients. *Cardiol Clin* 1989;7:565-575.
5. Berman DS, Kiat H, Van Train K, Garcia E, Friedman J, Maddahi J. Technetium 99m sestamibi in assessment of chronic coronary artery disease. *Semin Nucl Med* 1991;21:190-212.
6. Berman DS, Kiat H, Van Train KF, Friedman J, Garcia EV, Maddahi J. Comparison of SPECT using technetium-99m agents and thallium-201 and PET for the assessment of myocardial perfusion and viability. *Am J Cardiol* 1990;66:72E-79E.
7. Beller GA. *Clinical nuclear cardiology*. Philadelphia 1995: WB Saunders Co: 82-136.
8. Holmberg S.; Serzysko W.; Varnaуска, E. Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. *Acta Med Scand* 1971;190:465-480.
9. Helas, H.W.; Barnmeyer, J.; Wink, K.; et al. Studies on the regulation of myocardial blood flow in man. I. Training effects on blood flow and metabolism of the healthy heart at rest and during standardized heavy exercise. *Basic Rps Cardiol* 1976;71:658-675.
10. Gibson, R.S.; Watson, D.D. Clinical applications of myocardial perfusion scintigraphy with thallium-201. *Progr Cardiol* 1983;12:67-112.
11. Wang SJ, Chen YT, Hwang CL, Lin MS, Kao CH, Yeh SH. ^{99m}Tc-sestamibi can improve the inferior attenuation of Tl-201 myocardial SPECT imaging agent. *Int J Card Imaging* 1993;9:87-92.
12. Toft J, Hesse B, Rabol A. The occurrence of false-positive technetium-99m sestamibi bull's eye defects in different reference databases. A study of an age- and gender-stratified healthy population. *Eur J Nucl Med* 1997;24(2):179-83.
13. Ficaró EP, Fessler JA, Ackermann RJ, Rogers WL, Corbett JR, Schwaiger M. Simultaneous transmission-emission thallium-201 cardiac SPECT: effect of attenuation correction on myocardial tracer distribution. *J Nucl Med*. 1995;36(6):905-6.
14. Chouraqui P, Livschitz S, Sharir T, Wainer N, Wilk M, Moalem I, Baron J. Evaluation of an attenuation correction method for thallium-201 myocardial perfusion tomographic imaging of patients with low likelihood of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1998;5(4):369-77.
15. Hendel RC, Berman DS, Cullom SJ, Follansbee W, Heller GV, Kiat H, Groch MW, Mahmarian JJ. Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1999; 99:2742-9.
16. Germano G, Kavanagh PB, Berman DS. An automatic approach to the analysis, quantitation and review of perfusion and function from myocardial perfusion SPECT images. *Int J Card Imaging* 1997;13:337-46.
17. Mazzanti M, Germano G, Kiat H, Friedman J, Berman DS. Fast technetium 99m-labeled sestamibi gated single-photon emission computed tomography for evaluation of myocardial function. *J Nucl Cardiol* 1996;3(2):143-9.
18. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, Friedman JD, Zellweger MJ, Berman DS. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999;100(10):1035-42.