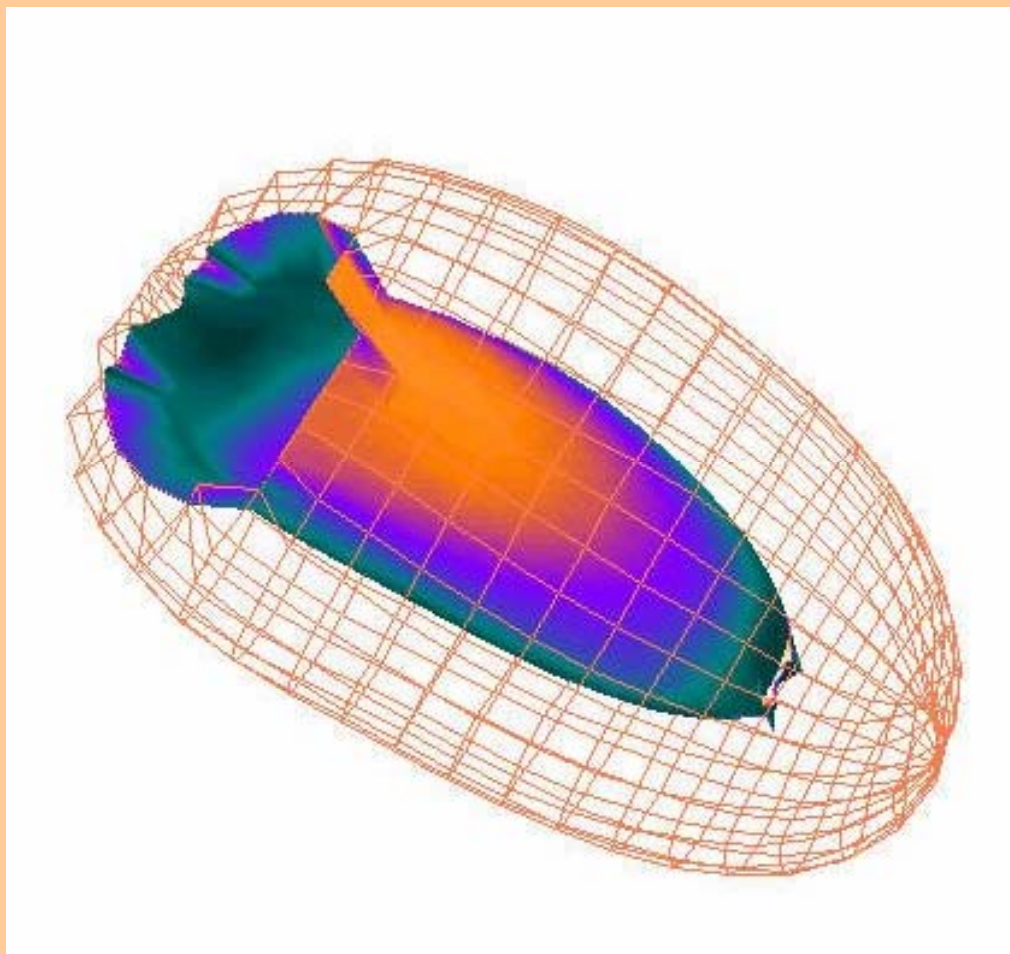


**Comparação de Dados Cintilográficos
entre a Fixação Miocárdica do
Sestamibi-Tc99m com a do Tálio-201
no Estudo do Miocárdio Hibernante**



SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO

Recife - 2004



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PÚBLICA
MESTRADO EM MEDICINA INTERNA

Comparação de Dados Cintilográficos entre a Fixação Miocárdica do Sestamibi-Tc99m com a do Tálio-201 no Estudo do Miocárdio Hibernante

Dissertação apresentada pela aluna **Simone Cristina Soares Brandão**, ao Mestrado em Medicina Interna do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como um dos requisitos à obtenção do grau de mestre.

Área de concentração: Cardiologia.

MESTRANDA: Simone Cristina Soares Brandão

ORIENTADOR INTERNO: Prof. Dr. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

ORIENTADORA EXTERNA: Prof. Dra. Marie-Jeanne Alibelli-Chemarin

Recife – 2004

Brandão, Simone Cristina Soares

Comparação de dados cintilográficos entre a fixação miocárdica do Sestamibi-Tc99m com a do Tálzio-201 no estudo do miocárdio hibernante / Simone Cristina Soares Brandão . – Recife : O Autor, 2004.

xvi, 94 folhas : il., fig., gráf., quadros, tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Interna, 2004.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Cardiologia – Cintilografia miocárdica. 2. Viabilidade miocárdica – Sestamibi-Tc99m e Tálzio-201 – Estudo comparativo. 3. Cardiopatia isquêmica grave – Pesquisa do miocárdio hibernante. I. Título.

**616.127
616.123**

**CDU (2.ed.)
CDD (20.ed.)**

**UFPE
BC2004-466**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PÚBLICA
MESTRADO EM MEDICINA INTERNA

**Comparação de Dados Cintilográficos entre a
Fixação Miocárdica do Sestamibi-Tc99m com a do
Tálio-201 no Estudo do Miocárdio Hibernante**

Simone Cristina Soares Brandão

Recife – 2004

**Comparação de Dados Cintilográficos entre a
Fixação Miocárdica do Sestamibi-Tc99m com a
do Tálzio-201 no Estudo do Miocárdio Hibernante**

Simone Cristina Soares Brandão

Recife, 21 de maio de 2004

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

Prof. Dr. Dário Celestino Sobral Filho

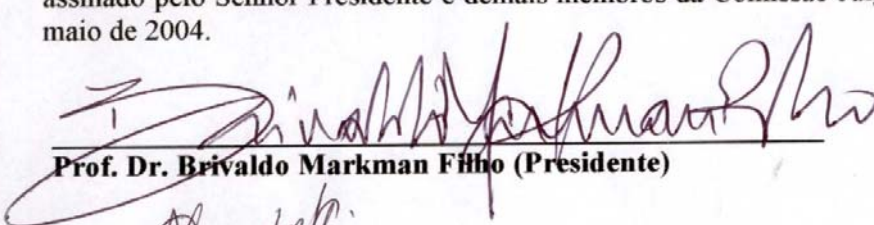
Prof. Dr. José Cláudio Meneghetti



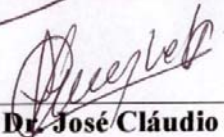
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA DRª. SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO, ALUNA DO CURSO DE MESTRADO EM MEDICINA INTERNA, TURMA INICIADA EM 2002 (DOIS MIL E DOIS)

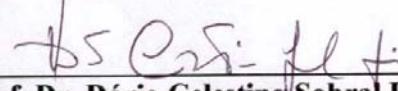
Às nove horas, do dia vinte e um de maio de dois mil e quatro, na Sala Murilo La Grecca - CCS, tiveram início, pela Vice-Coordenadora do Curso, Profª. Drª. Ana Lúcia Coutinho Domingues, os trabalhos de Defesa de Dissertação, da mestrandia Simone Cristina Soares Brandão, para obtenção do **Grau de Mestre em Medicina Interna** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora, eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação, foi formada pelos professores: **Dr. Brivaldo Markman Filho**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. José Cláudio Meneghetti** do INCOR/USP e **Dr. Dário Celestino Sobral Filho**, do Departamento de Medicina Clínica da UPE. A Dissertação apresentada versou sobre: **"Comparação de Dados Cintilográficos entre Fixação Miocárdica do SESTAMIBI-Tc99m com a do Tálzio-201 no Estudo do Miocárdio Hibernante"**, tendo como orientador o Prof. Dr. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: APROVADA "COM DISTINÇÃO". Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 21 de maio de 2004.



Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (Presidente)



Prof. Dr. José Cláudio Meneghetti



Prof. Dr. Dário Celestino Sobral Filho



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRO-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Celso Pinto Melo

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. José Thadeu Pinheiro

DIRETOR DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE

Prof^a. Heloísa Maria Mendonça de Moraes

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

Prof. Ênio Torreão Soares Castelar

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA COORDENADOR

Prof. Edgar Guimarães Victor

VICE-COORDENADORA

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Ângela Luiza Pinto Duarte

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Ênio Torreão Soares Castelar

Prof. Fernando Tarcísio Miranda Cordeiro

Prof. Frederico Castelo Branco Cavalcanti

Prof. Francisco Alfredo Bandeira e Farias

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton de Castro Chaves Jr.

Prof. Jose Ricardo Barros Pernambuco

Prof. Luiz Bezerra de Carvalho Jr.

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

Prof^a. Magdala de Araújo Novaes

Prof^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof^a. Marília de Carvalho Lima

Prof. Marcelo Moraes Valença

Prof. Nelson Antônio Moura de Araújo

Prof^a. Norma Lucena Licínio da Silva

Prof^a. Sandra Tereza de Souza Neiva Coelho

Prof^a. Vera Magalhães da Silveira

Prof. Waldemar Ladosky

A minha mãe, **Yêda**, alicerce de tudo que sou;
ao meu esposo, **Luiz**, braço direito em tudo que faço.

AGRADECIMENTOS

Marie-Jeanne Alibelli,

orientadora externa, Chefe do Setor de Cardiologia Nuclear do Hospital de Rangueil-Toulouse, pela confiança e apoio na elaboração desta dissertação.

Lurildo Saraiva,

meu querido professor e orientador, pelo respeito, humildade e sabedoria, qualidades que admiro muito.

Edgar Victor,

meu amigo, professor, chefe, meu espelho na profissão, por toda ajuda e participação em várias etapas de minha formação.

Odwaldo Barbosa,

amigo, professor, profissional dedicado e extremamente correto em tudo que faz, pela paciência e ajuda na redação desta dissertação.

Giordano e Inês,

amigos queridos pelos ensinamentos, entusiasmo, ajuda, companheirismo... amigos verdadeiros.

Viviane de Paula,

grande amiga, pela segurança, apoio e ajuda nesta dissertação.

A todos os meus professores de cardiologia,
da graduação e residência médica,

Fernando Rocha (*in memoriam*), Frederick Lapa, Djair Brindeiro,

Brivaldo Markman, Hilton Chaves, Marly Lopes, Cleusa Lapa,

Jorge Guimarães, Alberto Nicodemus, Airton Arruda,

por todos os ensinamentos.

José Natal Figueiroa e Jean-Albert,

professores, estatísticos, pela enorme e competente colaboração na análise estatística nesta dissertação.

Carlos Ximenes e Eduardo Paixão,

cardiologistas nucleares, pela competência, incentivo e contribuição na minha formação em cardiologia nuclear.

**Aubry, André, Marie-Christine, Mariette, Martine, Eliane, Carine,
Marie-Pierre, Patrick, Jean-Pierre, Nadine, Aline, Marie-José, Betty,**

Marie Noelly, Sergio, Dominique,
pelas gentilezas e grande ajuda na coleta dos dados.

Esmeralda e Karita,

prestativas secretárias do Mestrado.

SUMÁRIO

Pág.

Lista de abreviaturas.....	XIV
Lista de tabelas, figuras e gráficos.....	XV
Descrição dos anexos.....	XVII
Resumo.....	XVIII
Abstract.....	XIX
Résumé.....	XX
 1. INTRODUÇÃO.....	 01
 2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	 12
 3. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODO	 15
3.1 - Desenho do estudo	16
3.2 - Área e população de estudo	16
3.3 - Definição de variáveis.....	17
3.3.1 - Variáveis independentes.....	17
3.3.2 - Variáveis dependentes.....	17
3.3.3 - Co-variáveis	17
3.4 - Coleta de dados	17
3.4.1 - Co-variáveis	18
3.4.2 - Protocolo de estudo e SPECT de estudo	18
3.4.3 - Análise das imagens	24
3.4.4 - Análise visual da função contrátil segmentar do VE	25
3.5 - Análise de dados.....	27
3.6 - Limitações metodológicas.....	28
3.7 - Aspectos Éticos.....	28

4. RESULTADOS	29
4.1 - Análise de captação dos radioisótopos em todos os segmentos miocárdicos	31
4.2 - Análise de fixação dos traçadores em relação a função contrátil segmentar	34
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÃO	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
8. ANEXOS	66

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	“American Heart Association”
DCC	doença coronária crônica
DP	desvio padrão
ECG	Eletrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
FDA	“Food and Drug Administration”
18-FDG	18-Flúor deoxiglicose
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	intervalo de confiança
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
IECA	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
KeV	Kiloelétronvolts
MBq	Megabecqueréis
Mci	Milicurie
mg/Kg	miligrama/Kilo
ml/min/g	mililitros por minuto por grama
NYHA	“New York Heart Association”
Sestamibi	hexakis-2-metoxi-2-isobutil-isonitrila
SPECT	Tomografia por Emissão de Fóton Único
^{99m}Tc	tecnécio-99-metaestável
^{99m}Tc-MIBI	tecnécio-99-metaestável ligado ao sestamibi
TEP	Tomografia por Emissão de Pósitrons
²⁰¹Tl	tálio-201
VE	ventrículo esquerdo

LISTA DE TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS

Tabela I	Frequência (absoluta e relativa) de algumas características clínicas dos pacientes do estudo.....	30
Tabela II	Concordância por segmento entre a atividade de redistribuição tardia do ^{201}TI e a do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, uma hora após sua injeção ao repouso.....	31
Tabela III	Principais estatísticas descritivas, média, desvio-padrão (DP), mediana, mínimo e máximo da percentagem de captação de redistribuição tardia do ^{201}TI , nos segmentos cardíacos, de acordo com a função contrátil segmentar.....	34
Tabela IV	Principais estatísticas descritivas, média, desvio-padrão (DP), mediana, mínimo e máximo da percentagem de captação de repouso do MIBI Tc-99m, nos segmentos cardíacos, de acordo com a função contrátil segmentar.....	34
Figura 1	Protocolo duplo/isótopo na pesquisa de viabilidade e isquemia miocárdica.....	19
Figura 2	Imagens tomográficas alinhadas do ^{201}TI , acima repouso precoce e abaixo, redistribuição tardia, um caso do estudo.....	21
Figura 3	Imagens tomográficas alinhadas do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, acima estresse e abaixo repouso, mesmo paciente descrito acima para o ^{201}TI	22
Figura 4	Imagens tomográficas do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ em repouso, para avaliação do espessamento parietal na sístole, exemplo do estudo.....	23
Figura 5	Imagens tridimensionais do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ em repouso, para avaliação da movimentação segmentar das paredes do VE, exemplo do estudo.....	23

Figura 6	Imagens tridimensionais do ^{99m}Tc -MIBI em repouso, para avaliação da movimentação segmentar das paredes do VE, exemplo do estudo.....	24
Figura 7	Modelo de segmentação padrão em 17 segmentos para avaliação dos cortes tomográficos (reproduzido de Cerqueira et al. Standardized myocardial segmentation. (Circulation 2002;105:539-542).....	26
Gráfico 1	Análise de regressão linear das atividades quantitativas regionais do ^{99m}Tc -MIBI ao repouso <i>versus</i> a redistribuição tardia do ^{201}Tl (Coeficiente $r = 0,814$, IC de $0,781$ a $0,842$, $p < 0,0001$).....	32
Gráfico 2	<i>Box Plot</i> mostrando a percentagem média da captação miocárdica do ^{99m}Tc -MIBI e do ^{201}Tl para todos os 476 segmentos.....	32
Gráfico 3	Método de Bland-Altman das diferenças da atividade de captação entre o ^{201}Tl e o ^{99m}Tc -MIBI <i>versus</i> a média da fixação dos dois traçadores.....	33
Gráfico 4	Atividade miocárdica regional do ^{201}Tl e do ^{99m}Tc -MIBI através de uma análise quantitativa e em função da cinética segmentar do VE.....	36
Gráfico 5	Percentagem de captação média regional do ^{201}Tl para os três grupos de segmentos miocárdicos.	37
Gráfico 6	Percentagem de captação média regional do ^{99m}Tc -MIBI para os três grupos de segmentos miocárdicos.....	38
Gráfico 7	Diferença da percentagem média de captação entre o ^{201}Tl e o ^{99m}Tc -MIBI nos três grupos de segmentos miocárdicos.....	39

DESCRIÇÃO DOS ANEXOS

ANEXO A	Dose por peso do ^{99m}Tc -MIBI a injetar.....	67
ANEXO B	Ficha para a análise dos dados cintilográficos.....	68
ANEXO C	Consentimento da Chefia do Serviço de Ranguel – França...	69
ANEXO D	Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética do CCS-UFPE.....	70
ANEXO E	Tabela das médias do ^{201}Tl e do ^{99m}Tc -MIBI para a construção do gráfico de Bland-Altman	71
ANEXO F	Resumo do trabalho apresentado na XIV ^{es} "JOURNÉES EUROPÉENNES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE" – 21 a 24 de janeiro de 2004 – Paris – França.....	72
ANEXO G	Certificado de apresentação do trabalho na XIV ^{es} "JOURNÉES EUROPÉENNES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE" – Paris – França/2004.....	73

RESUMO

O objetivo do estudo foi comparar através de uma análise quantitativa, a fixação do ^{99m}Tc -sestamibi (^{99m}Tc -MIBI) ao repouso com a do tálio-201 (^{201}Tl), em pacientes com fração de ejeção inferior a 35%. Métodos: participaram do estudo 28 pacientes com idade média de 63 (± 14 anos), portadores de Cardiopatia Isquêmica, e que foram submetidos à cintilografia com ^{201}Tl e ^{99m}Tc -MIBI. Análise quantitativa utilizando modelo de 17 segmentos miocárdicos foi realizada. A fixação miocárdica de repouso do ^{99m}Tc -MIBI foi comparada às imagens de redistribuição tardia do ^{201}Tl sobre um total de 476 segmentos. A função contrátil regional do ventrículo esquerdo foi avaliada visualmente, através das imagens do ^{99m}Tc -MIBI sincronizadas ao eletrocardiograma, e três grupos de segmentos miocárdicos foram formados: grupo 1, cinética normal; grupo 2, hipocinéticos; e grupo 3, acinéticos ou discinéticos. Resultados: concordância de 90,3% por segmento foi obtida entre ambos traçadores, considerando como ponto de corte uma fixação $\geq 50\%$ na avaliação de viabilidade, coeficiente *Kappa* de 0,671. Análise de regressão linear mostrou correlação estatisticamente significativa entre a captação dos dois traçadores ($r = 0,81$, $p < 0,0001$). O método de Bland-Altman por paciente evidenciou que 96,4% das diferenças entre as atividades de ambos os traçadores estão compreendidas entre -6,2 e +10,5%. De acordo com a função contrátil segmentar, não houve diferença significativa entre a captação média de ambos os radioisótopos no grupo 1 e 2, mas significativa no grupo 3, onde a fixação do ^{99m}Tc -MIBI foi inferior à do ^{201}Tl , $55 \pm 25\%$ x $60 \pm 22\%$, respectivamente ($p = 0,001$). Conclusão: análise quantitativa da fixação miocárdica de repouso do ^{99m}Tc -MIBI permite detectar miocárdio viável. Porém, nos segmentos com disfunção contrátil importante, a captação do ^{99m}Tc -MIBI é inferior à do ^{201}Tl .

ABSTRACT

The aim of this study was to carry out a quantitative analysis in order to compare ^{99m}Tc -sestamibi (^{99m}Tc -MIBI) uptake at rest with that of Thallium-201 (^{201}Tl) among patients with ejection fraction lower than 35%. Methods: twenty-eight patients (average age 63 ± 14 years) with ischemic cardiopathy, were submitted to scintigraphy with ^{201}Tl and ^{99m}Tc -MIBI. A quantitative analysis was carried out using a model of 17 myocardial segments. The myocardial ^{99m}Tc -MIBI uptake at rest was compared to images of late ^{201}Tl redistribution in a total of 476 segments. The regional contractile function was assessed visually using the ^{99m}Tc -MIBI images gated to the electrocardiogram. Three myocardial segments groups were formed: group 1, normal kinetic; group 2, hypokinetic; and group 3, akinetic or dyskinetic. Results: A 90.3% concordance per segment was obtained between both tracers, considering a uptake cutoff point of $\geq 50\%$ in the viability assessment, with a *Kappa* coefficient of 0.671. Linear regression analysis showed a statistically significant correlation between the uptake of both tracers ($r = 0.81$; $p < 0.0001$). The Bland-Altman method, applied per patient, demonstrated that 96.4% of the differences between the activities of the two tracers ranged between -6.2 and $+10.5\%$. Regarding the segment contractile function, there was no significant difference between the average uptake of the radioisotopes in groups 1 and 2, but there was a significant difference in group 3, where ^{99m}Tc -MIBI uptake was inferior to ^{201}Tl uptake, $55 \pm 25\% \times 60 \pm 22\%$, respectively ($p = 0.001$). Conclusion: Quantitative analysis of myocardial ^{99m}Tc -MIBI uptake at rest allows to detect viable myocardium. However, in segments with severe contractile dysfunction, the uptake of ^{99m}Tc -MIBI is inferior to that of ^{201}Tl .

RÉSUMÉ

L'objectif de cette étude a été de comparer à travers une analyse quantitative, la fixation du ^{99m}Tc -sestamibi (^{99m}Tc -MIBI) au repos, avec celle du thallium-201 (^{201}Tl), chez des patients avec fraction d'éjection inférieure à 35%. Méthodes: vingt-huit patients avec âge moyen de 63 (± 14 ans), porteurs de cardiopathie ischémique, et ayant été soumis à une scintigraphie avec ^{201}Tl et ^{99m}Tc -MIBI, ont participé à l'étude. Une analyse quantitative utilisant un modèle de 17 segments myocardiques a été réalisée. La fixation myocardique de repos du ^{99m}Tc -MIBI a été comparé aux images de redistribution tardive du ^{201}Tl sur un total de 476 segments. La fonction contractile régionale a été évaluée visuellement, à travers les images du ^{99m}Tc -MIBI synchronisées à l'électrocardiogramme, et trois groupes de segments ont été formés : groupe 1, cinétique normale ; groupe 2, hypokinétiques ; et groupe 3, akinétiques ou dyskinétiques. Résultats: Une concordance de 90,3% par segment a été obtenue entre les deux traceurs, avec une valeur seuil de fixation $\geq 50\%$ dans l'évaluation de la viabilité, coefficient *Kappa* de 0,671. L'analyse de régression linéaire a montré une corrélation statistiquement significative entre la captation des deux traceurs ($r = 0,81$, $p < 0,0001$). La méthode de Bland-Altman par patient a mis en évidence que 96,4% des différences entre les activités des deux traceurs sont comprises entre -6,2 et +10,5%. En accord avec la fonction contractile segmentaire, il n'y a pas eu de différence significative entre la captation moyenne des deux radio-isotopes dans les groupes 1 et 2, mais significative dans le groupe 3, où la fixation du ^{99m}Tc -MIBI a été inférieure à celle du ^{201}Tl , $55 \pm 25\%$ x $60 \pm 22\%$, respectivement ($p = 0,001$). Conclusion : L'analyse quantitative de la fixation myocardique au repos du ^{99m}Tc -MIBI, permet de détecter myocarde viable, pourtant dans les segments avec disfonction contractile sévère, la captation du ^{99m}Tc -MIBI est inférieure à celle du ^{201}Tl .

1 – INTRODUÇÃO

As primeiras noções de miocárdio hibernante foram propostas por Diamond¹ e difundidas por Rahimtoola², para explicar como o tecido miocárdico perfundido por um vaso com estenose fixa, sem atividade contrátil e sob um débito arterial reduzido, pode permanecer longo tempo viável. O miocárdio hibernante é definido como um estado de disfunção ventricular esquerda importante e persistente ao repouso, devido a uma hipoperfusão coronária crônica². Essa disfunção pode ser parcialmente ou totalmente revertida se o equilíbrio entre o suprimento de oxigênio e a demanda for favoravelmente modificado ou melhorando o fluxo sanguíneo e/ou reduzindo a demanda²⁻⁵. Em resposta a uma hipoperfusão persistente, o miocárdio desenvolve um processo de adaptação metabólica, reduzindo sua capacidade contrátil, mantendo apenas o metabolismo celular necessário a sua sobrevivência, como os gradientes transmembranas e, dessa forma, diminuindo o risco de lesões irreversíveis aos miócitos^{2,4,5}.

É importante também definir miocárdio atordado que, como o miocárdio hibernante, é um estado de disfunção miocárdica ao repouso, porém secundário a um episódio isquêmico agudo que foi prontamente resolvido⁵⁻⁷. Em um episódio de isquemia de curta duração, os radicais livres de oxigênio produzidos durante a reperfusão provocam lesões ao nível dos cardiomiócitos e são assim, em grande parte, responsáveis pelo aparecimento de miocárdio atordado⁷. Outro mecanismo que pode lesar a célula após a reperfusão, é a sobrecarga de cálcio intracelular, sendo o grau da lesão proporcional a essa sobrecarga⁵.

A recuperação do miocárdio atordado pode durar horas a semanas, sendo dependente do grau e da duração do acidente isquêmico inicial. O dano às proteínas de regulação da contração do sarcômero, como a tropomiosina, poderia explicar o tempo necessário para a reparação celular, pois implicaria ressíntese e reintegração dessas proteínas ao sarcômero⁵. Episódios isquêmicos breves, menores que 15 minutos, como as crises de angina e que não estão associadas à morte celular, caracterizam-se por uma recuperação funcional em torno de 48 horas. Já nos episódios isquêmicos mais prolongados, acima de 20 minutos, e que se acompanham de morte celular subendocárdica, a recuperação pode durar dias ou semanas⁶.

Mais recentemente, tem sido descrito que a presença de miocárdio hibernante pode também decorrer de episódios repetidos e múltiplos de atordoamento miocárdico, isto é, episódios de isquemia mais importante, provocados por um aumento da demanda de oxigênio, durante um esforço ou uma diminuição no fluxo sanguíneo por espasmo coronariano, cada episódio isquêmico seguido por um equivalente à reperfusão^{5,6,8}. Logo, uma disfunção que persiste por meses e se constata tecido viável corresponde a miocárdio hibernante, que é considerado um fenômeno crônico⁶.

Embora os termos hibernação e atordoamento representem processos fisiopatológicos diferentes com definições distintas, na prática clínica, esses fenômenos estão profundamente ligados e são freqüentemente indistinguíveis⁸. Entretanto, certas particularidades histopatológicas permitem fazer a distinção⁹. Ao microscópio eletrônico, o miocárdio em estado de atordoamento mostra alterações celulares mínimas, enquanto o miocárdio hibernante apresenta

características que lembram a degeneração do cardiomiócito, com depósitos importantes de glicogênio e mitocôndrias ao redor do núcleo celular e presença de miofibrilas limitada à periferia da célula⁹. Essa perda de miofibrilas está muito implicada ao fenômeno de hibernação e poderia explicar seu caráter crônico⁶. Assim, estudos relatam que a restauração da função contrátil miocárdica, após a revascularização, não é rápida, mas ocorre somente após vários meses do tratamento^{5,6}. É preciso também lembrar que tecidos necróticos ou cicatriciais, que são freqüentemente encontrados nos territórios nutridos por uma artéria significativamente estenosada, não podem recuperar sua atividade contrátil⁶.

Muitos estudos demonstram que há um importante subgrupo de pacientes com doença coronária crônica (DCC) e disfunção do ventrículo esquerdo (VE), que manifestam melhora substancial na sua função após revascularização miocárdica^{8,10-15}. Estima-se que cerca de 25 a 40% dos pacientes com DCC e disfunção global do VE, apresentam potencial para significativa melhora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) após revascularização¹⁰⁻¹³.

A detecção de miocárdio viável em pacientes com grave disfunção ventricular esquerda pós-infarto é primordial, pois a revascularização miocárdica pode ser uma alternativa terapêutica eficaz no lugar do transplante cardíaco^{2-5,14,15}. Entretanto, essa população de doentes apresenta alta morbidade e mortalidade operatórias^{8,14}. Pacientes com pouca viabilidade e miocárdio predominantemente fibrosado terão resultados insatisfatórios com a revascularização¹⁴⁻¹⁶.

O desenvolvimento de novos marcadores não invasivos de viabilidade miocárdica tem sido estimulado. Uma avaliação confiável não invasiva, para distinguir lesão celular irreversível de miocárdio hibernante, pode ser útil na decisão terapêutica. Isso permitiria selecionar os pacientes com cardiopatia isquêmica que têm uma maior expectativa de benefício com a revascularização miocárdica, com melhora na função global e regional do VE, na sobrevida, nos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e na qualidade de vida^{3-5,8,13-16}.

Diversos métodos de imagem evoluíram nas últimas duas décadas, identificando marcadores fisiológicos de viabilidade miocárdica em regiões com disfunção contrátil. Esses incluem, a tomografia por emissão de pósitrons (TEP), que avalia atividade metabólica^{8,14}, a ecocardiografia com baixas doses de dobutamina, que avalia reserva contrátil⁸, os métodos cintilográficos que utilizam geralmente traçadores mistos, explorando ao mesmo tempo perfusão e metabolismo celular^{5,8,14,16} e, mais recentemente, a ressonância nuclear magnética, que identifica áreas de necrose com o aparecimento do realce tardio^{5,17}.

Na ausência de ensaios multicêntricos, randomizados, definitivos, comparando todos os métodos em grandes séries de pacientes submetidos à revascularização, incertezas persistem sobre a capacidade relativa a cada método em prever recuperação funcional do VE e se alguns subgrupos de pacientes seriam melhor avaliados por um teste particular⁸. Entretanto, há vários trabalhos na literatura que evidenciam o papel desses métodos na identificação de miocárdio viável^{3-5,8,11,13-17}.

Nas últimas duas décadas, a cintilografia com tálcio-201 (^{201}Tl) tem sido um dos métodos não invasivos mais úteis e mais usados na avaliação do fluxo sanguíneo regional e na pesquisa de miocárdio viável^{3-5,8,14,16}. Entretanto, mais recentemente, vários estudos têm mostrado que a captação miocárdica do hexakis-2-metoxi-2-isobutil isonitrila (sestamibi) ligado ao tecnécio 99-metaestável ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) pode também indicar viabilidade¹⁸⁻³⁴, com a vantagem de possuir características físicas mais adaptadas à imagem nuclear do que o ^{201}Tl ^{20,35,36}.

O ^{201}Tl foi introduzido como agente de avaliação de perfusão miocárdica em 1975, por Lebowitz et al³⁵. Ele emite principalmente raios-x de mercúrio entre 69 a 83 kiloelétronvolts (keV), um nível de energia pouco adequado para imagens com as gama-câmaras convencionais. Essa relativa baixa energia pode ocasionar problemas de atenuação de outros tecidos sobre as imagens do coração, principalmente em indivíduos obesos e mulheres com mamas grandes²⁰. Ele também possui uma meia-vida relativamente longa (73 horas) e uma meia-vida biológica de 10 dias, permitindo que somente pequenas quantidades sejam administradas, entre 74 a 111 megabecqueréis (MBq)²⁰⁻²¹.

As propriedades biológicas do cátion ^{201}Tl são devidas a sua analogia estrutural com o potássio. Seu acúmulo miocárdico inicial é proporcional ao fluxo sanguíneo regional e sua entrada na célula depende do gradiente iônico transmembrana, ligado ao funcionamento da bomba sódio-potássio adenosina-trifosfatase dependente, com uma alta taxa de extração de primeira passagem na faixa de 82 a 88%^{20,21,26,36}. Existe uma relação quase linear entre o fluxo

sanguíneo e a captação miocárdica do ^{201}Tl em níveis de fluxo baixo e moderado, de até 3 mililitros/minuto/grama (ml/min/g). Entretanto, em fluxos sanguíneos acima desse valor, a atividade miocárdica do ^{201}Tl permanece estável, mesmo que o fluxo aumente³⁶.

Uma vez dentro do miócito, uma contínua troca ocorre através da membrana celular e o “pool” sanguíneo, até existir um equilíbrio, determinando assim a concentração miocárdica final desse traçador. Em condições de isquemia, a taxa de saída do ^{201}Tl da célula está reduzida, contribuindo para uma equalização tardia da sua atividade entre as regiões isquêmicas e normais, fenômeno chamado de redistribuição²⁰. A redistribuição miocárdica é secundária a um “clearance” diferente do traçador em distintas regiões miocárdicas. Esse processo é proporcionado pela saída do radioisótopo que estava acumulado na célula e retornou ao fluxo sanguíneo, e pela drenagem através dos espaços intercelulares^{14,20}. As propriedades das membranas quase não limitam esse processo com o ^{201}Tl , onde as taxas de “clearance” são geralmente altas sendo às vezes comparáveis as suas taxas de extração²⁰. A redistribuição é somente possível se a membrana celular estiver intacta^{5,14,20}. Ela também dá oportunidade a um contato mais prolongado entre o miócito e o radiofármaco, aumentando a possibilidade do traçador ser captado pelo miocárdio hibernante, detectando com maior precisão o tecido viável²⁰. Essas propriedades fazem do ^{201}Tl um marcador de perfusão e de metabolismo miocárdico e, portanto, um agente susceptível a fornecer o diagnóstico de viabilidade^{5,20,26,37}.

Nas primeiras descrições da redistribuição do ^{201}Tl em 1976, Pohost et al, segundo Travin ³⁵, notaram que imagens seriadas feitas quatro a seis horas após sua injeção inicial melhoravam a captação. As zonas de miocárdio isquêmico que redistribuíam foram descritas como viáveis e as zonas de defeitos fixos que não redistribuíam representariam miocárdio não viável ou fibrose. Assim, a captação inicial do ^{201}Tl traduziria perfusão sanguínea miocárdica, e as imagens de redistribuição tardia, significaria integridade da membrana celular. Com o aumento da experiência na obtenção de imagens tardias do ^{201}Tl constatou-se que uma proporção importante de defeitos fixos continha miocárdio viável e foram introduzidas novas metodologias para avaliar esses segmentos e aumentar a sensibilidade na detecção de miocárdio hibernante^{4,14,35}, como imagens de redistribuição adquiridas mais tardiamente após a injeção inicial do ^{201}Tl ao repouso (12 até 72 horas), aumentando o tempo de exposição das células miocárdicas, porém a uma menor concentração do traçador; a reinjeção, onde uma dose adicional de ^{201}Tl é feita ao repouso, imediatamente após a aquisição das imagens tardias, com o intuito de aumentar sua concentração plasmática em curto período de tempo; e análise quantitativa da atividade de captação do radioisótopo³⁵⁻³⁷.

Em 1990, a “Food and Drug Association” (FDA) aprovou o uso dos primeiros compostos ligados ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como agentes de perfusão miocárdica, teboroxime e sestamibi³⁵. Esses marcadores são superiores ao ^{201}Tl na qualidade das imagens e na segurança de radiação^{3,18-39}. Eles emitem raios gama de 140 keV, um nível de energia ideal para as gama-câmaras convencionais. A emissão de mais alta energia de fótons do que o ^{201}Tl , diminui

a probabilidade de atenuação de partes moles. Além do mais, o ^{99m}Tc tem uma meia vida mais curta (6 horas), permitindo que doses mais altas sejam administradas²⁶. O custo e a disponibilidade desse agente também favorece seu uso nos serviços de medicina nuclear, já que o ^{99m}Tc é fornecido a partir de um gerador. Mais recentemente, esses traçadores expandiram sua utilidade diagnóstica, da avaliação de isquemia para estimar miocárdio viável¹⁸⁻³⁸. Entretanto, discrepâncias existem entre a captação desses traçadores, com anormalidades na movimentação da parede miocárdica, com a captação do ^{201}Tl e com a presença de viabilidade³⁸.

O sestamibi é o agente ligado ao ^{99m}Tc ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) atualmente mais utilizado na prática clínica. De 5,2 milhões de exames feitos nos Estados Unidos (EUA) em 1997, em aproximadamente 60% foi usado esse traçador³⁵. Ele é um cátion lipossolúvel, que penetra no miócito por difusão passiva através de um gradiente iônico transmembrana, embora possa ocorrer também fenômeno ativo secundário^{20,26,35,36}. Seu acúmulo inicial no miocárdio é proporcional ao fluxo sanguíneo regional, com uma taxa de extração de primeira passagem entre 55 a 68%. Uma relação linear é mantida entre o fluxo sanguíneo regional e a captação miocárdica até aproximadamente 2 ml/min/g, sendo perdida essa linearidade em fluxos mais altos^{20,26,31,36}.

A distribuição do $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ no miocárdio depende dos potenciais da membrana plasmática e mitocondrial²²⁻²⁴. Uma vez dentro da célula, ele é concentrado nas mitocôndrias, numa proporção 100 vezes maior do que a concentração sanguínea. Sua fixação é estável, exibindo pouca redistribuição²⁰.

Imagens obtidas uma hora após sua injeção, refletem o momento da administração. Então, com o intuito de avaliar isquemia transitória, duas injeções separadas são necessárias, após o estresse e ao repouso^{31,36}. Considerando que a integridade da membrana sarcolemal e a função mitocondrial são cruciais para a captação e retenção do ^{99m}Tc-MIBI nas células miocárdicas e que ele não é retido por células necróticas, não se pode considerá-lo como um simples traçador de fluxo. Então, como o ²⁰¹Tl, o ^{99m}Tc-MIBI também é um marcador de viabilidade^{3,18-37}.

Em geral, a retenção do traçador é um fator de predição preciso de viabilidade^{3,20,26,27}. Atividade miocárdica baixa indica baixo fluxo e identifica o tecido como não viável. O inverso também é verdadeiro, atividade relativa alta da captação do traçador significa fluxo sanguíneo alto ou normal e identifica confiavelmente o tecido como viável. Entretanto, existem incertezas quando a atividade miocárdica encontra-se em faixa intermediária^{20,26,37}.

Ambas as análises, visual e quantitativa, da tomografia por emissão de fóton único (SPECT) podem ser usadas como meio de avaliar viabilidade miocárdica²⁷. A análise quantitativa pode padronizar e objetivar a interpretação dos exames³⁷, assim como melhorar a acurácia diagnóstica, particularmente para o ^{99m}Tc-MIBI, na identificação de pacientes com miocárdio mal funcionando mas viável, que podem se beneficiar de uma revascularização³⁷. Em amostras de biópsia da parede anterior do VE, foi evidenciada uma relação direta entre a quantidade de fibrose e a captação regional do ^{99m}Tc-MIBI, através de uma

análise quantitativa. Em particular, quando a atividade do ^{99m}Tc -MIBI foi inferior a 50%, houve uma maior extensão de fibrose miocárdica em comparação com uma captação superior a 50%³⁹. A análise quantitativa da atividade de captação do ^{201}Tl para defeitos irreversíveis, parece também discriminar com confiabilidade o miocárdio viável do não viável^{28,33}.

O advento dos agentes ligados ao ^{99m}Tc para o uso com SPECT foi um grande avanço para a cardiologia nuclear. A alta contagem de fótons e a meia vida mais curta do ^{99m}Tc em relação ao ^{201}Tl , possibilita doses muito maiores de radioatividade, colhendo imagens com melhor qualidade⁴⁰. Graças a essas propriedades, esses traçadores podem avaliar, simultaneamente, a função contrátil global e regional do VE, quando as aquisições das imagens são sincronizadas ao eletrocardiograma (ECG), imagens “gated”^{26,41-42}.

2 – JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Em pacientes com cardiopatia crônica, a disfunção ventricular esquerda é o mais forte fator de predição de mortalidade^{5,13,35}. Apesar dos grandes avanços no tratamento medicamentoso da ICC, a mortalidade permanece extremamente alta, cerca de 16% ao ano, com uma taxa de morte súbita de 8% ao ano⁴³.

Com o aumento da longevidade é cada vez maior a prevalência de pacientes com cardiopatia isquêmica e disfunção ventricular esquerda importante. Logo, é primordial identificar os pacientes que se beneficiarão de uma intervenção agressiva, como a revascularização^{2-5,8,13-16,35}. Estudos têm demonstrado que pacientes com disfunção miocárdica por miocárdio hibernante terão um pior prognóstico com o tratamento clínico, em relação àqueles com fibrose miocárdica. Já os pacientes com disfunção ventricular esquerda sem viabilidade miocárdica significativa terão um pior prognóstico com a revascularização cirúrgica^{35,44,45}.

Os métodos cintilográficos que identificam miocárdio viável são muito úteis na escolha do tratamento, pois eles ajudarão a selecionar os pacientes que se beneficiarão da revascularização coronária. O ²⁰¹Tl é o traçador mais usado na pesquisa de viabilidade miocárdica^{3-5,8,14,16}. Apesar de diversos estudos terem mostrado que o sestamibi possa detectar miocárdio viável¹⁸⁻³⁴, controvérsias persistem em torno de sua eficácia^{34,38}.

Ao contrário do ²⁰¹Tl, o ^{99m}Tc-MIBI exibe pouca redistribuição, sendo advogado por alguns autores como um agente apenas de perfusão³⁸. Considerando esses dados e sendo o ^{99m}Tc-MIBI um radiofármaco mais

adaptado ao exame nuclear, mais econômico e mais disponível nos serviços, pretende-se esclarecer se a captação miocárdica de repouso desse traçador pode ser usada como indicador de viabilidade celular e não apenas como um marcador de perfusão.

OBJETIVO GERAL

Comparar dados cintilográficos da fixação miocárdica em repouso do ^{99m}Tc -MIBI, com a fixação das imagens de redistribuição tardia do ^{201}Tl , de pacientes com disfunção isquêmica importante do VE.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar os dados através de uma análise quantitativa dos dois traçadores, nos diferentes grupos de segmentos miocárdicos, de acordo com o grau da função contrátil regional, avaliada pela SPECT ^{99m}Tc -MIBI sincronizada ao ECG (“gated” SPECT ^{99m}Tc -MIBI);
2. Avaliar a concordância entre os traçadores, considerando como ponto de corte para ambos os marcadores, uma fixação miocárdica regional maior ou igual a 50%, na detecção de viabilidade miocárdica.

3 – CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODO

3.1 – Desenho do estudo

Estudo observacional, transversal, envolvendo um mesmo grupo de pacientes, dos quais foram obtidas medidas repetidas das variáveis respostas, sob a ação de dois agentes cintilográficos, administrados em momentos distintos.

3.2 – Área e população do estudo

Estudo de base hospitalar, utilizando o banco de dados do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Universitário de Rangueil, na cidade de Toulouse, França. Vinte e oito pacientes foram encaminhados para pesquisa de isquemia e viabilidade miocárdica no período de dezembro de 1999 a dezembro de 2000. Todos com antecedente de infarto agudo do miocárdio (IAM) e disfunção do VE importante, com FEVE inferior a 35%, e pelo menos uma lesão coronariana significativa (mais de 50% de estenose do diâmetro luminal máximo) ao estudo coronariográfico. Os pacientes com angina instável ou IAM recente (inferior a dois meses) foram excluídos do estudo. Um cálculo de amostragem não foi previamente feito, pois esse tipo de protocolo, usando dois traçadores na avaliação de viabilidade e isquemia miocárdicas, com duas etapas do ^{99m}Tc -MIBI, repouso e estresse, só foi utilizado no Serviço durante esse período (dezembro de 1999 a dezembro de 2000).

3.3 – Definição de variáveis

3.3.1 Variáveis independentes: injeção do traçador ^{201}Tl e do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ao repouso, sendo a dose dependente do peso corporal de cada indivíduo (anexo A).

3.3.2 Variáveis dependentes: percentagem de captação da redistribuição tardia do ^{201}Tl ; percentagem de captação de repouso do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI; função contrátil de cada segmento miocárdico, normal ou levemente alterada, hipocinética e discinética ou acinética.

3.3.3 Co-variáveis: sexo (masculino ou feminino), idade em anos, classe funcional (I, II, III ou IV) de ICC pela classificação da “New York Heart Association” (NYHA), sintoma de angina do peito aos esforços (sim ou não), fatores de risco (hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia), estado de lesão uni, bi ou triarterial ao estudo coronariográfico, FEVE avaliada pela ventriculografia de contraste (em percentagem) e tratamento medicamentoso (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, diuréticos, espironolactona, aspirina, beta-bloqueadores, digital, nitratos, estatinas, amiodarona).

3.4 – Coleta de dados

3.4.1 Co-variáveis:

Os dados clínicos dos pacientes como idade, sexo, sintomas, fatores de risco para doença arterial coronariana, o resultado da coronariografia e da FEVE pela ventriculografia de contraste e as medicações em uso foram obtidas através de ficha, preenchida pelo médico que solicitou o exame, e arquivada no Serviço. Os resultados da coronariografia foram conferidos pelo próprio laudo que se encontra arquivado no prontuário eletrônico de cada doente.

3.4.2 Protocolo do estudo e SPECT cardíaco:

Todos os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) do miocárdio com dois isótopos, ^{201}Tl repouso/redistribuição tardia sem reinjeção para pesquisa de viabilidade miocárdica e $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ repouso/estresse para avaliação de isquemia miocárdica, em um protocolo de dois dias. As medicações em uso pelos pacientes foram suspensas, no mínimo 12 horas antes da realização dos exames. A aquisição das imagens do ^{201}Tl foram feitas em 15 minutos e 12 horas após a injeção em repouso de uma dose média de 129,5 megabequeréis (MBq) ou 3,5 milicurie (mCi), para avaliar a redistribuição. Após a aquisição tardia do ^{201}Tl , os pacientes foram submetidos à SPECT miocárdica, uma hora após a injeção em repouso de uma dose média de 333 MBq (9 mCi) do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$. Um intervalo de três horas foi respeitado para realização do estudo de estresse (Figura 1).

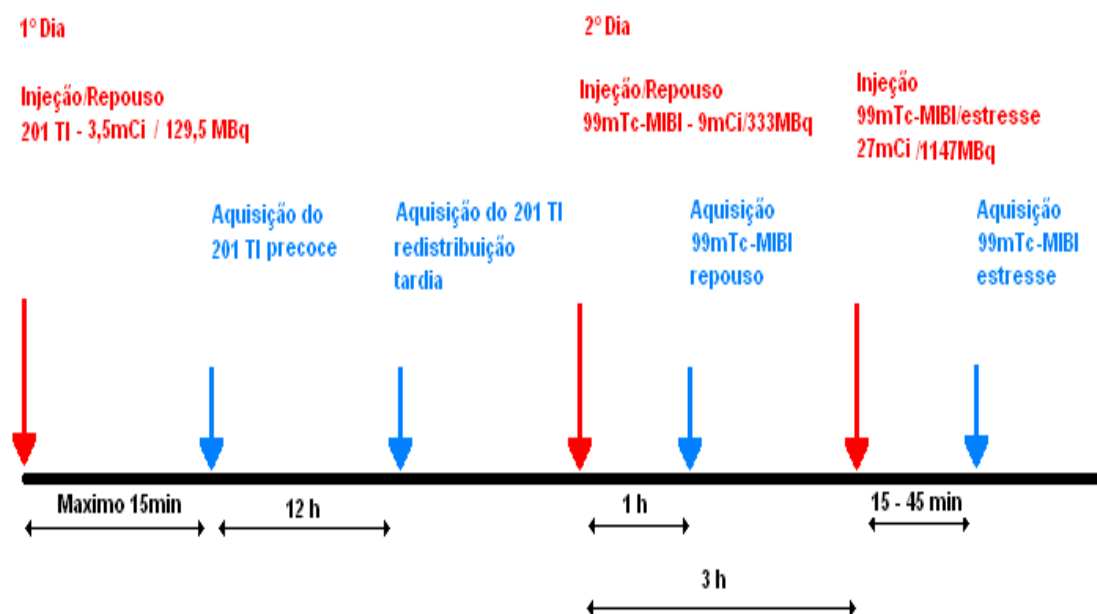


Figura 1 – Protocolo duplo/isótopo para pesquisa de viabilidade e isquemia miocárdica.

Os testes de estresse utilizados foram o teste ergométrico em bicicleta, o teste misto, esforço em bicicleta mais dipiridamol, ou o estresse farmacológico com dipiridamol. Foi usada uma dose de 0,6 miligrama/Kilo (mg/Kg) do dipiridamol em infusão lenta por quatro minutos, sendo o produto radioativo injetado no sétimo minuto. A dose média utilizada do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ foi de 1147 MBq (27 mCi), três vezes a dose do repouso. As imagens foram iniciadas em no máximo 15 minutos após o término do teste ergométrico ou 45 minutos após o teste farmacológico com dipiridamol. As imagens para os dois traçadores foram adquiridas com uma gama-câmara (SIEMENS-ECAMS) de dois detectores angulados a 90°. Para cada aquisição de SPECT com o ^{201}Tl , 32 projeções de imagem (30 segundos por projeção) foram obtidas, através de uma órbita circular de 180° iniciada no ângulo oblíquo anterior direito (45°) até o oblíquo

posterior esquerdo (45°). As imagens foram adquiridas com um colimador de alta resolução e baixa energia. Foi utilizada para o ^{201}Tl uma janela de energia de 20% centrada sobre dois picos fotoelétricos de 70 e 167 kiloelétronvolts (keV). As imagens foram arquivadas em uma matriz de 64 x 64 com um “zoom” de aquisição de 1,46. O filtro para o tratamento das imagens brutas foi o Butterworth com potência de ordem de 5 e uma frequência de corte de 0,4 ciclo/pixel. Para SPECT com $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ “gated”, foram adquiridas 32 projeções (20 segundos por projeção) e utilizada uma janela de 20% centrada em um pico de energia de 140 keV. O filtro utilizado foi o Butterworth, com potência de ordem 3,5 e uma frequência de corte de 0,4 ciclo/pixel. A matriz e o “zoom” foram semelhantes à do ^{201}Tl .

As imagens precoces e tardias da captação miocárdica do ^{201}Tl e as imagens do estresse e repouso do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ foram reconstruídas sob a forma de cortes tomográficos, conforme os cortes axiais (eixo curto), coronais (eixo longo horizontal) e sagitais (eixo longo vertical). Após a reconstrução ter sido feita, as imagens do ^{201}Tl , com repouso precoce e redistribuição tardia, 12 horas após sua injeção, e as do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, com repouso, uma hora após sua injeção, e estresse, foram alinhadas para a interpretação do exame (Figuras 2 e 3).

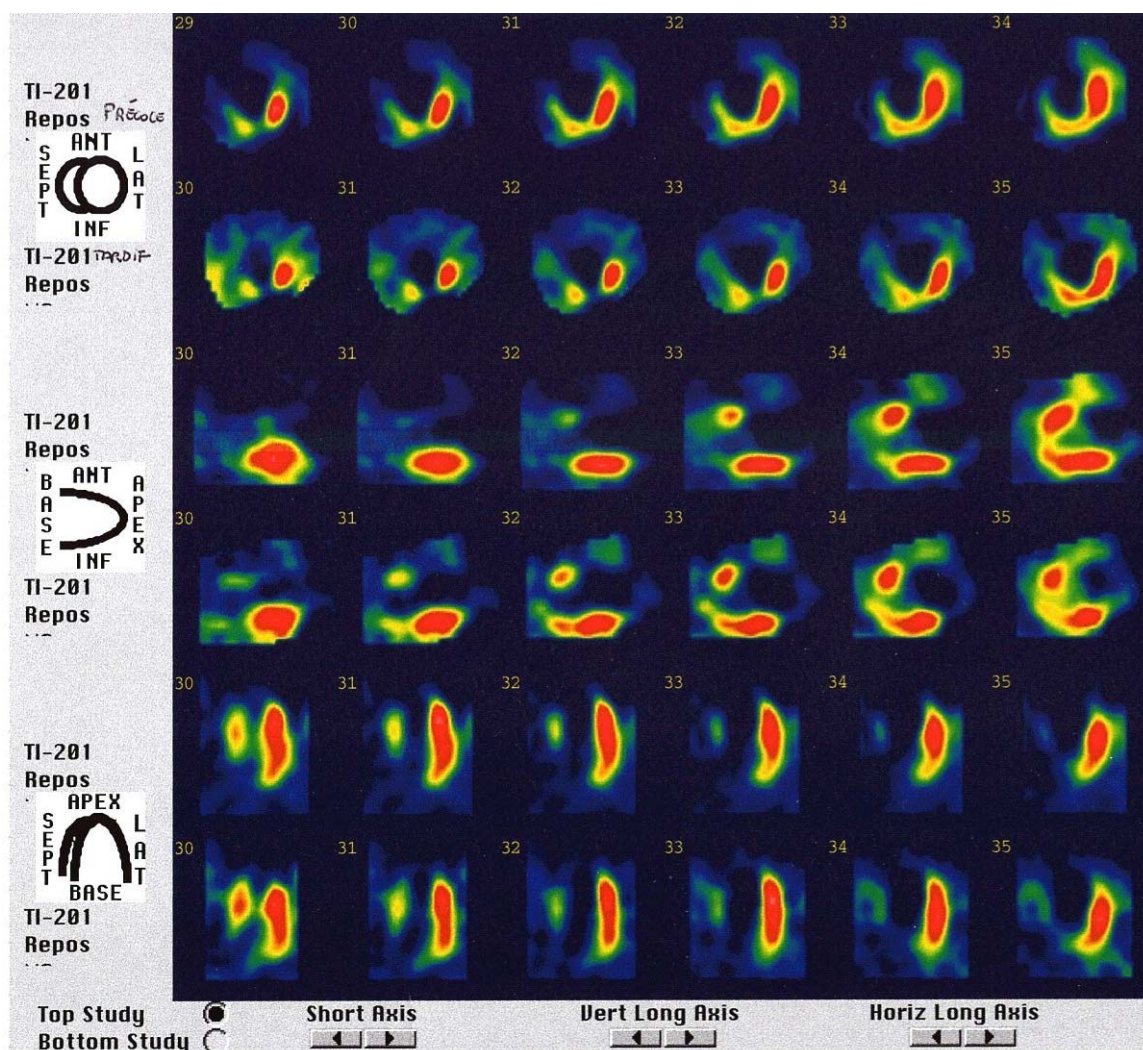


Figura 2 – Imagens tomográficas alinhadas do ^{201}Tl , imagens superiores repouso precoce e inferiores, redistribuição tardia, um caso do estudo, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.

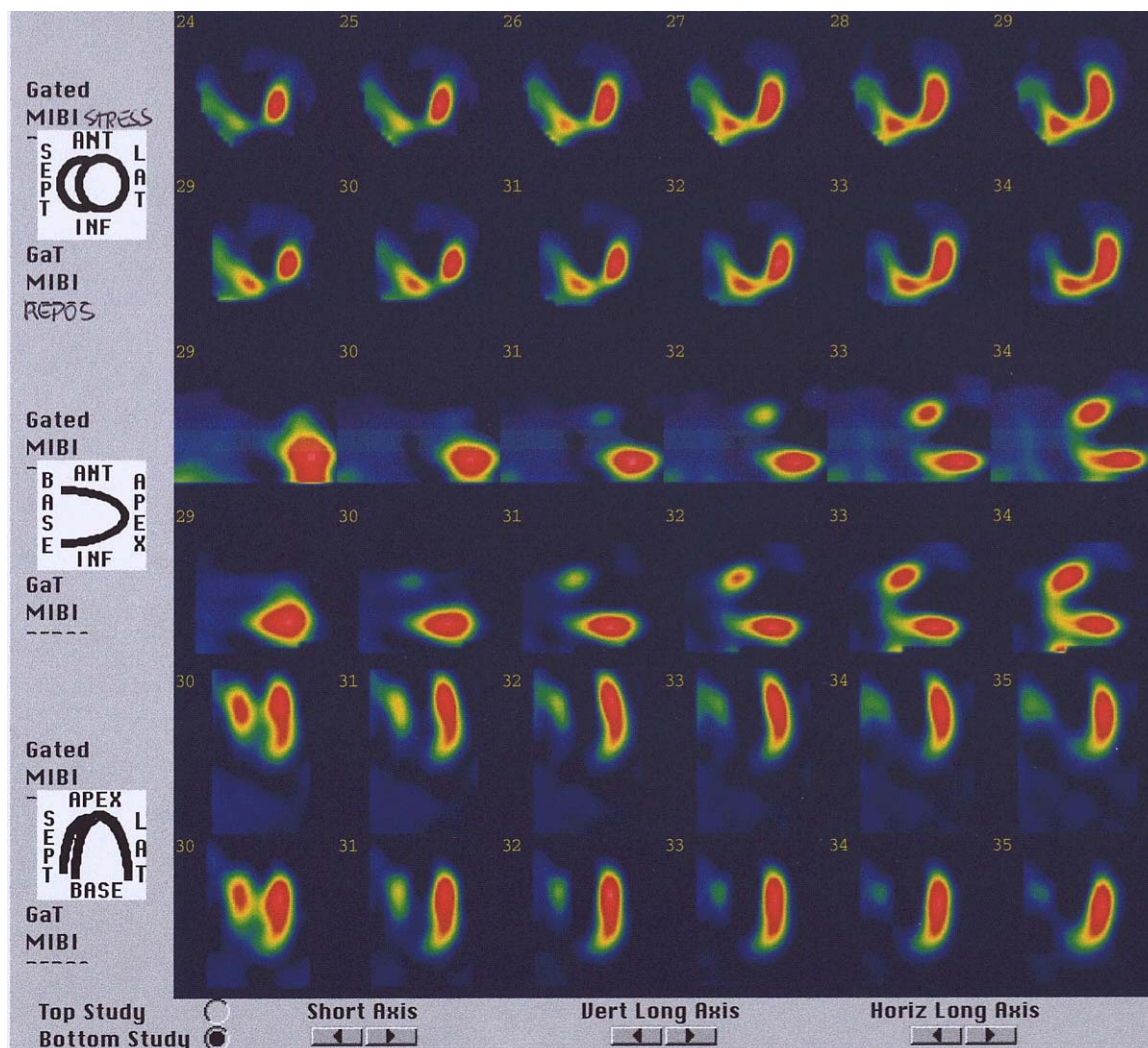


Figura 3 – Imagens tomográficas alinhadas do ^{99m}Tc -MIBI, imagens superiores, fixação no estresse e inferiores, no repouso, mesmo paciente descrito acima para o ^{201}Tl , Hospital Universitário de Ranguel, Toulouse, 2000.

Para análise da função contrátil segmentar, foram processadas as imagens tomográficas do ^{99m}Tc -MIBI, sincronizadas ao ECG (“gated”) e foi feita uma reconstrução tridimensional através do programa do “Sedars Sinai Medical Center”. Este programa permite ver o grau de contratilidade e de espessamento sistólico das paredes cardíacas marcadas com o traçador (Figuras 4, 5 e 6).

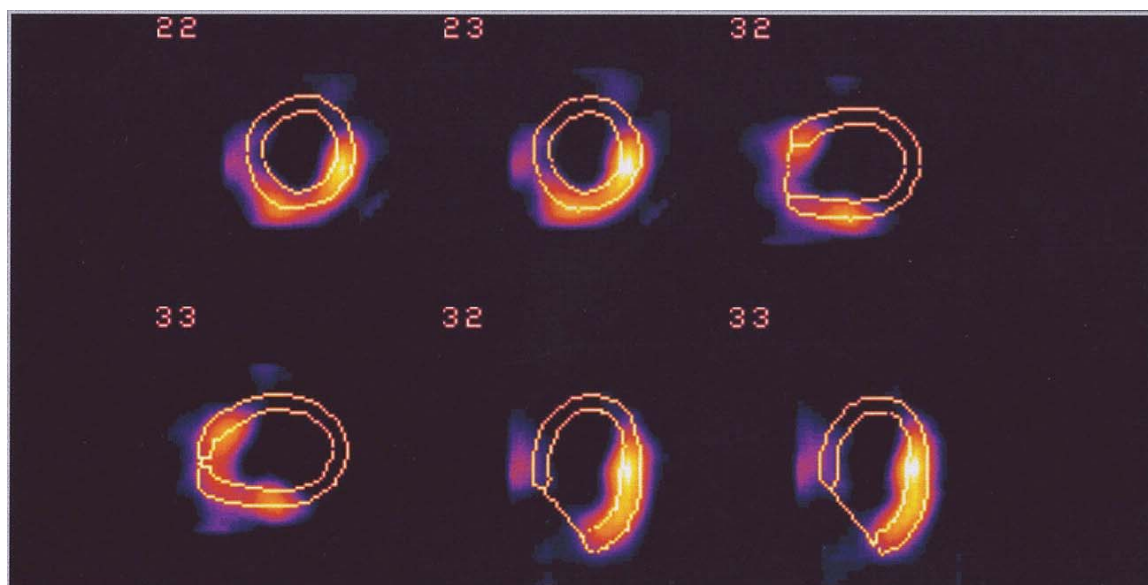


Figura 4 – Imagens tomográficas do ^{99m}Tc -MIBI em repouso, para avaliação do espessamento parietal na sístole, exemplo do estudo, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.

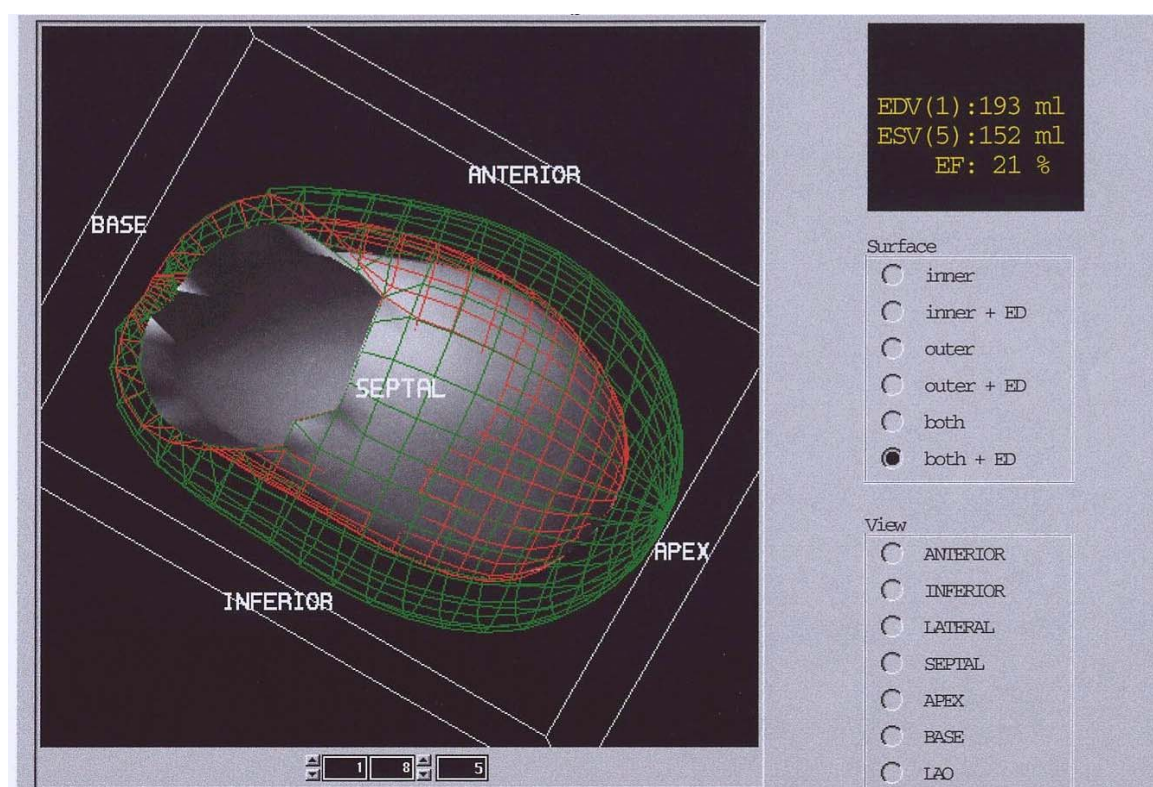


Figura 5 – Imagens tridimensionais do ^{99m}Tc -MIBI em repouso, para avaliação da movimentação segmentar das paredes do VE, exemplo do estudo, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.

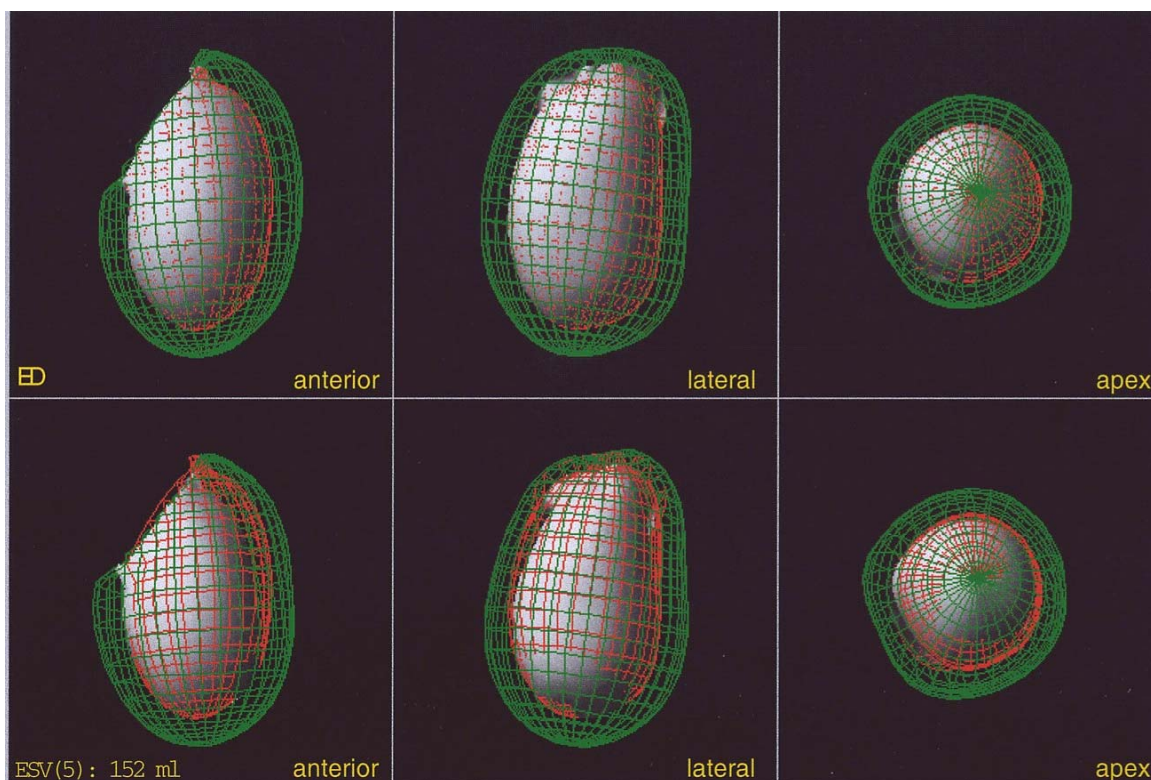


Figura 6 – Imagens tridimensionais do ^{99m}Tc -MIBI em repouso, para avaliação da movimentação segmentar das paredes do VE, exemplo do estudo, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.

3.4.3 Análise das imagens

As imagens cintilográficas foram interpretadas por dois observadores experientes, que não conheciam os dados clínicos e angiográficos dos pacientes. Os valores da atividade de captação para cada traçador e segmento foram anotados em uma ficha (anexo B). A análise quantitativa foi realizada utilizando perfis circunferenciais sob 17 segmentos miocárdicos orientados do ápice à região basal do VE. Esse modelo de 17 segmentos foi escolhido de acordo com as recomendações da “American Heart Association” (AHA)⁴⁶. A distribuição regional do ^{99m}Tc -MIBI e do ^{201}Tl foi quantitativamente

analisada em três cortes circulares do eixo curto das regiões: basal, média e apical do VE. A atividade do ápice foi medida em um único corte do grande eixo horizontal. As imagens circunferenciais da região basal e média foram divididas em seis segmentos de 60°, representando os territórios anterior, ântero-septal, ínfero-septal, inferior, ínfero-lateral e ântero-lateral. O corte apical foi segmentado em quatro zonas: antêro-apical, septo-apical, ínfero-apical e látero-apical. Desse modo, para cada paciente, 17 segmentos anatômicos foram analisados (Figura 7). Na análise quantitativa, a atividade de cada traçador foi medida no pixel localizado no meio de cada segmento. Depois, foi calculado a média das atividades (estimada em número de contagens de fótons/pixel) dos três territórios com as mais altas fixações, sendo essa média considerada o valor normal de referência. A captação dos outros segmentos foi expressa em percentagem em relação à atividade média definida como valor normal de referência. A fixação foi considerada normal se mais alta que 80%, subnormal entre 70 a 80%, como hipofixação moderada entre 50 e 70% e hipofixação importante se abaixo de 50%. Para avaliar a viabilidade miocárdica foi adotado um ponto de corte da atividade de fixação de repouso de ambos os traçadores superior ou igual a 50%²⁷.

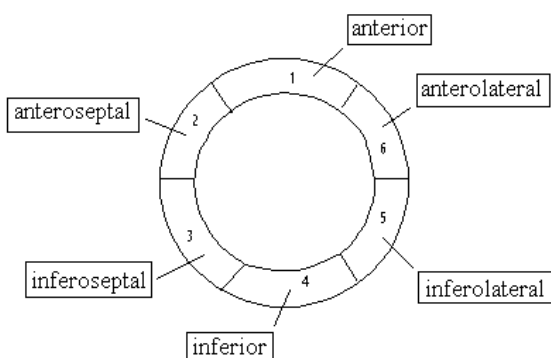
3.4.4 Análise visual da função contrátil segmentar do VE

Para análise visual da função contrátil regional do VE, foi usado um escore de três pontos para graduar o movimento da parede (I) e o espessamento miocárdico em sístole (II). I – O movimento de parede do VE: 0 = normal; 1 = diminuído; 2 = ausente. II – O espessamento

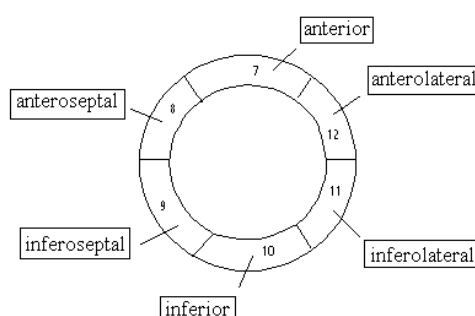
parietal: 0 = normal; 1 = diminuído 2 = ausente. Assim, a contratilidade segmentar foi classificada como normal se a soma de I + II for igual a 0; levemente comprometida se igual a 1; hipocinética se igual a 2; acinética se igual a 3 ou 4; e discinética se o movimento for paradoxal. Após essa análise, três grupos de segmentos foram criados, em função do grau da contratilidade miocárdica:

- grupo 1 = segmentos com cinética normal ou levemente comprometida (soma dos escores I + II = 0 ou 1);
- grupo 2 = segmentos hipocinéticos (soma dos escores I + II = 2) ;
- grupo 3 = segmentos acinéticos ou discinéticos (soma dos escores I + II = 3 ou 4 ou movimento discinético da parede).

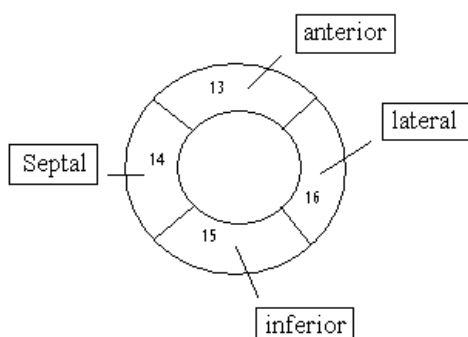
Cavidade Basal



Cavidade Média



Cavidade Apical



Ápice

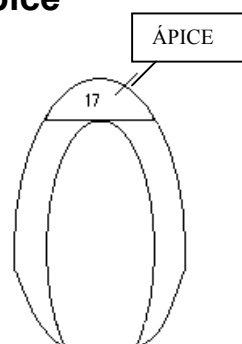


Figura 7 – Modelo de segmentação padrão em 17 segmentos para avaliação dos cortes tomográficos (reproduzido de Cerqueira et al. Standardized myocardial segmentation. (Circulation 2002;105:539-542).

3.5 – Análise dos dados

Os resultados foram expressos pela média $\pm$ desvio padrão (DP). As diferenças entre os valores médios foram avaliadas pela análise da variância, teste de comparação múltiplas de Tukey e pelo teste t de *student* para amostras pareadas. A correlação entre a atividade de captação miocárdica em ambos os traçadores, em todos os segmentos, foi avaliada através da análise de regressão linear. O coeficiente kappa e a análise de Bland-Altman foram usados para estudar a concordância entre a captação segmentar do ^{99m}Tc -MIBI e do ^{201}Ti . O quadro abaixo apresenta os valores de kappa e respectivas interpretações:

Quadro de concordância de kappa para interpretação de seus valores (Fonte: Métodos de Investigação Epidemiológica em Doenças Transmissíveis. OPAS/FNS, 1997)

Kappa	Concordância
< 0,00	Ruim
0,00 – 0,20	Fraca
0,21 – 0,40	Sofrível
0,41 – 0,60	Regular
0,61 – 0,80	Boa
0,81 – 0,99	Ótima
1,00	Perfeita

Em todos os testes foi utilizado um nível de significância de 5%.

3.6 – Limitações Metodológicas

Este estudo teve como limitação uma amostra pequena, já que o Serviço trabalhou apenas um ano com esse tipo de protocolo.

Para diminuir o viés de interpretação, os exames foram avaliados por dois observadores experientes que não estavam informados dos dados clínicos e angiográficos dos pacientes.

3.7 – Aspectos Éticos

Não foram utilizados protocolos experimentais. O protocolo com duplo isótopos é bem aceito na prática clínica.

Os exames foram solicitados pelos médicos assistentes dos pacientes e realizados por profissionais experientes no método. As informações foram coletadas a partir do banco de dados do Serviço onde estão arquivadas as imagens dos exames, os dados clínicos dos pacientes e os resultados da coronariografia. Uma análise quantitativa da captação miocárdica de cada traçador foi realizada conforme explicado. O anonimato dos envolvidos no estudo é garantido de acordo com a metodologia definida. Foi obtido o consentimento da chefia do Serviço para a utilização desse banco de dados (Anexo C).

O projeto foi aprovado pelo o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (anexo D).

4 – RESULTADOS

Entre os 28 pacientes estudados, a idade variou de 30 a 83 anos, com média de 63 anos ($DP \pm 10$ anos). Vinte e três (82%) eram do sexo masculino. Todos apresentavam comprometimento importante da função contrátil global do VE, com uma FEVE média avaliada pela ventriculografia de contraste de 29 ± 4 %. Ressalta-se que 57% dos pacientes apresentavam acometimento triarterial no estudo coronariográfico e 61% encontravam-se em classe funcional III ou IV de ICC pela classificação da NYHA. A Tabela I mostra a frequência de algumas características clínicas observadas nos pacientes do estudo.

Tabela I – Frequência (absoluta e relativa) de algumas características clínicas dos pacientes do estudo, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.

Características	N	%
Classe NYHA		
Classe I–II	11	39,0%
Classe III–IV	17	61,0%
Angina	19	68,0%
Diabetes	9	32,0%
Tabagismo	15	54,0%
Hipertensão Arterial	10	36,0%
Dislipidemia	18	64,0%
Coronariografia		
Uniarterial	3	11,0%
Biarterial	9	32,0%
Triarterial	16	57,0%
Tratamento		
IECA*	24	86,0%
Diuréticos	21	75,0%
Aspirina	26	93,0%
Beta-bloqueadores	16	57,0%
Espironolactona	6	21,0%
Digoxina	5	18,0%
Estatinas	18	64,0%
Amiodarona	9	32,0%
Nitratos	18	64,0%

*IECA = Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

4.1 – Análise da captação dos radioisótopos em todos os segmentos miocárdicos

A comparação da análise quantitativa entre a fixação miocárdica de repouso do ^{99m}Tc -MIBI e da redistribuição tardia do ^{201}Tl foi feita no total de 476 segmentos miocárdicos (17 por paciente). Foi observada uma concordância entre 430 dos 476 segmentos (90,3 %), com coeficiente Kappa de 0,671 (Tabela II). A análise de regressão linear (Gráfico 1) mostrou uma correlação estatisticamente significativa entre a atividade de captação miocárdica de ambos os traçadores em todos os segmentos ($r = 0,814$, intervalo de confiança (IC) de 95 %, 0,781 a 0,842, $p < 0,0001$). A fixação miocárdica média do ^{99m}Tc -MIBI foi 71 ($\pm 23\%$) e a do ^{201}Tl foi 73 ($\pm 21\%$), com IC de 95% de -3,3 a 1,1, $p = 0,0001$, conforme demonstrada no Gráfico 2.

Tabela II – Concordância por segmento entre a atividade de redistribuição tardia do ^{201}Tl e a do ^{99m}Tc -MIBI, uma hora após sua injeção ao repouso, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.

	Captação $^{201}\text{Tl} \geq 50\%$	Captação $^{201}\text{Tl} < 50\%$	
Captação ^{99m}Tc -MIBI $\geq 50\%$	368	14	382
Captação ^{99m}Tc -MIBI <50%	32	62	94
	400	76	476

Gráfico 1 – Análise de regressão linear das atividades quantitativas regionais do ^{99m}Tc -MIBI ao repouso *versus* a redistribuição tardia do ^{201}Tl (Coeficiente $r = 0,814$, IC de 0,781 a 0,842, $p < 0,0001$), Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.

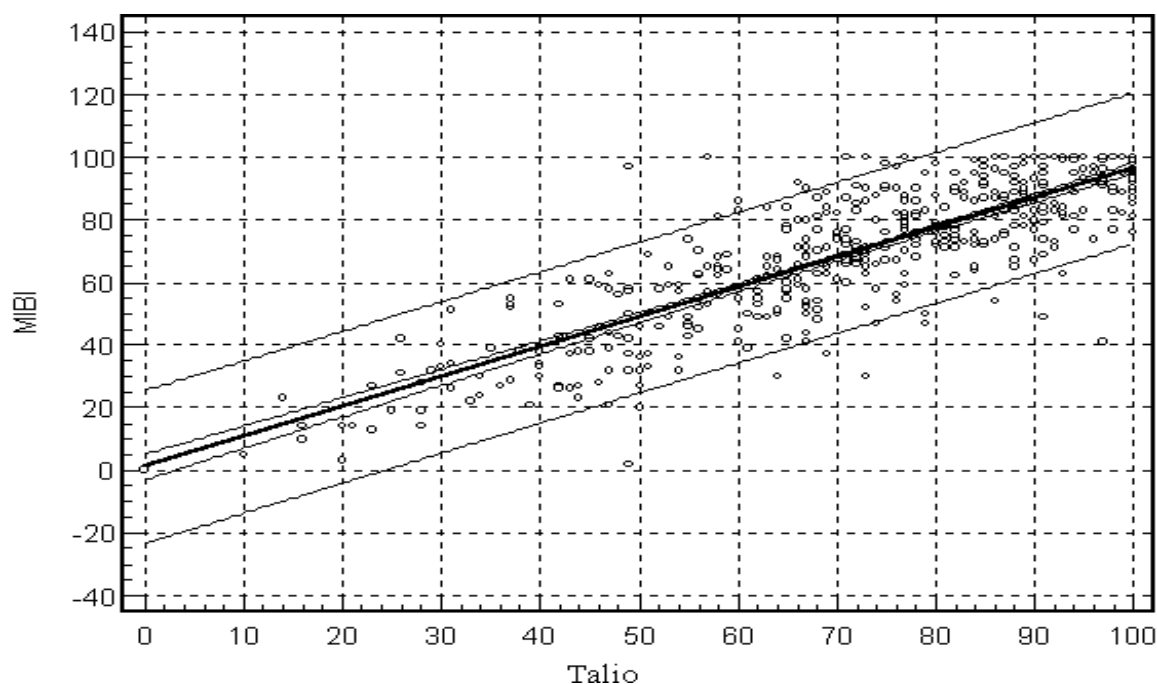
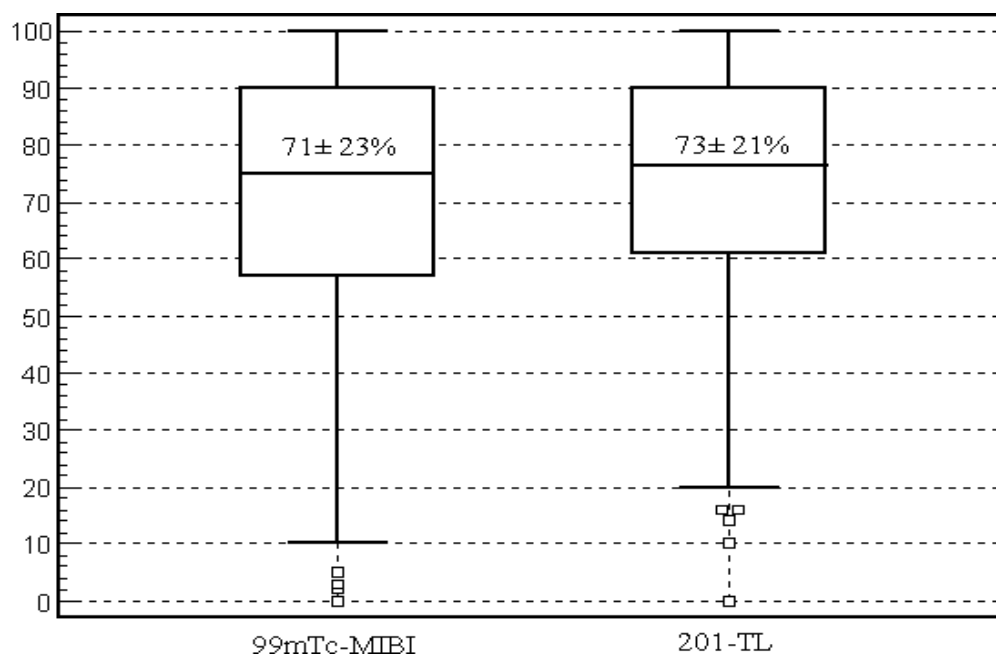
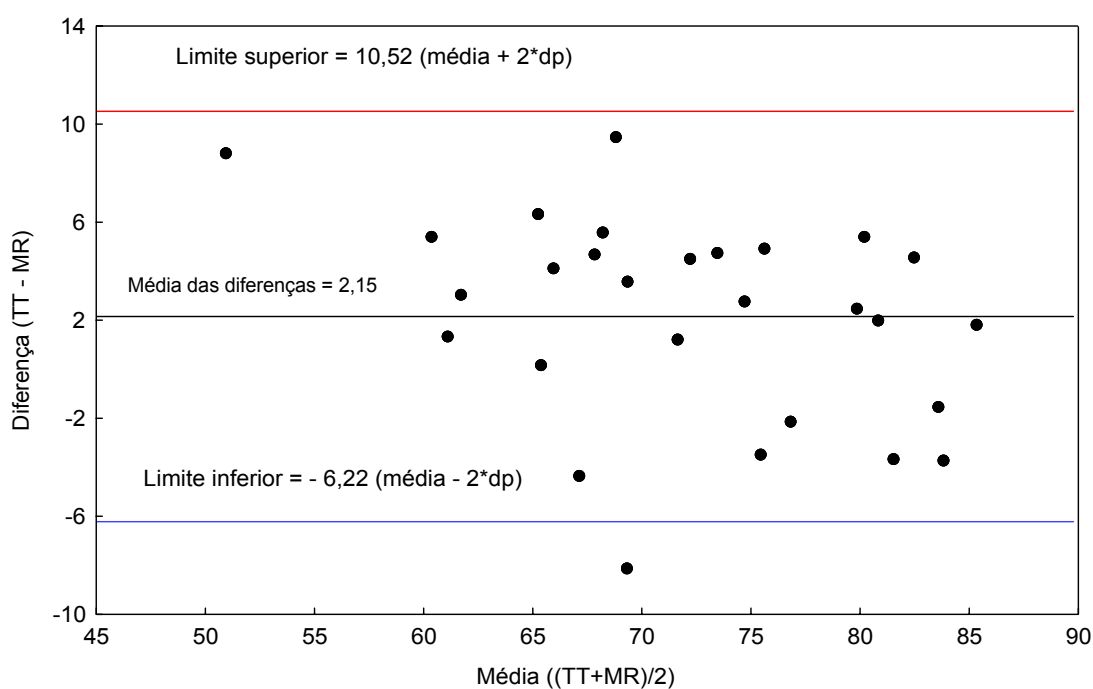


Gráfico 2 – “Box Plot” mostrando a percentagem média da captação miocárdica do ^{99m}Tc -MIBI e do ^{201}Tl para todos os 476 segmentos, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.



A concordância entre o ^{201}Tl e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI pode ser avaliada também a partir do Gráfico 3, como sugerido por Bland e Altman⁴⁷, onde são representados os pares de valores constituídos pela diferença e pela média das atividades de fixação miocárdica do ^{201}Tl , redistribuição tardia (TT) e do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, uma hora após sua injeção ao repouso (MR), obtidos em cada paciente. O valor de cada paciente é, de fato, a média dos valores de seus 17 segmentos cardíacos (Anexo E). No Gráfico 3, estão também adicionadas três retas horizontais, representando a média das diferenças entre os valores do ^{201}Tl e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, a média dessas diferenças menos dois desvios-padrão e a média das diferenças mais dois desvios-padrão.

Gráfico 3 – Análise de Bland e Altman mostrando as diferenças da atividade de captação entre o ^{201}Tl , redistribuição tardia (TT) e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ao repouso (MR) *versus* a média da fixação dos dois traçadores, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.



4.2 – Análise da fixação dos traçadores em relação à função contrátil segmentar

As Tabelas III e IV mostram, respectivamente, as principais estatísticas descritivas da percentagem de captação de redistribuição tardia do ^{201}Tl e da percentagem de captação de repouso do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, de acordo com a função contrátil segmentar.

Tabela III – Principais estatísticas descritivas, média, desvio-padrão (DP), mediana, mínimo e máximo da percentagem de captação de redistribuição tardia do ^{201}Tl , nos segmentos cardíacos, de acordo com a função contrátil segmentar, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.

Grupos	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Grupo 1	149	85,5	12,6	88	45	100
Grupo 2	152	76,2	15,6	77	25	100
Grupo 3	175	60,1	22,2	61	0	100
Total	476	73,2	76,5	20,5	0,0	100,0

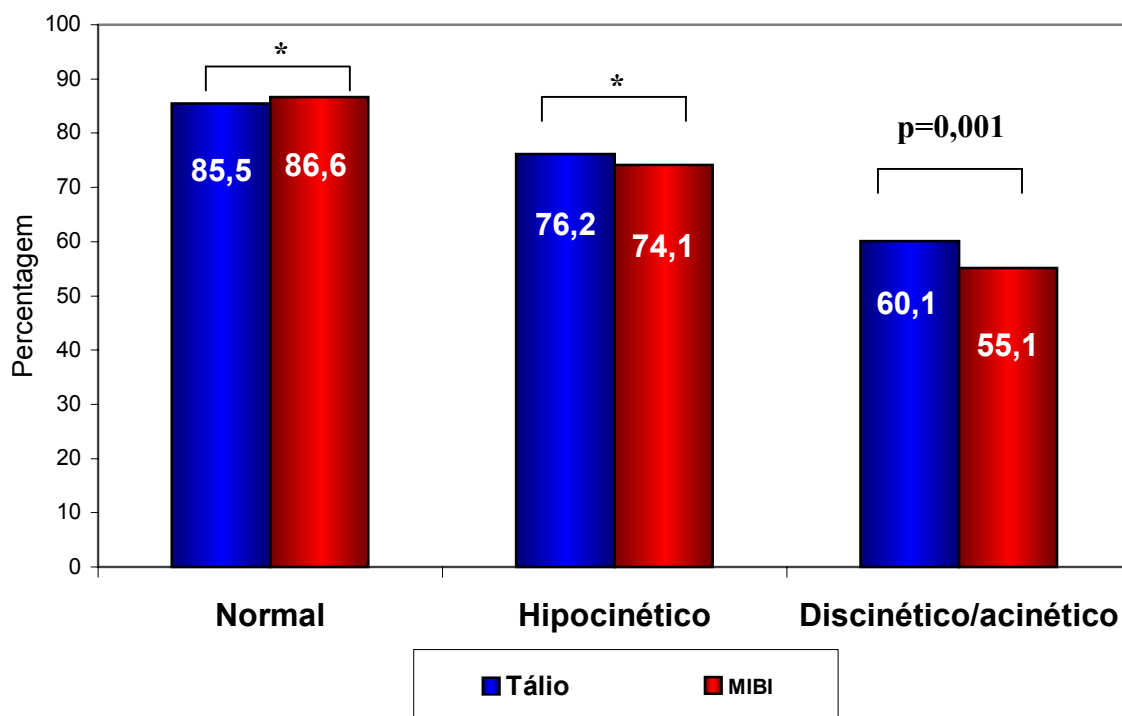
Tabela IV – Principais estatísticas descritivas, média, desvio-padrão (DP), mediana, mínimo e máximo, da percentagem de captação de repouso do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ nos segmentos cardíacos, de acordo com a função contrátil segmentar, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.

Grupos	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Grupo 1	150	86,6	12,4	89	38	100
Grupo 2	152	74,1	17,3	76	2	100
Grupo 3	175	55,1	24,4	53	0	100
Total	476	71,0	75,0	23,1	0,0	100,0

As análises da variância revelaram diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,001$) entre as médias da percentagem de captação de repouso do ^{99m}Tc -MIBI e da redistribuição tardia do ^{201}Tl , nos três grupos, definidos de acordo com a função contrátil segmentar. O teste de comparações múltiplas de Tukey mostrou que a média de cada grupo é significativamente diferente das médias dos demais grupos ($p < 0,001$ para cada par de médias comparadas).

Em cada um dos grupos foi comparada a atividade de captação miocárdica entre ambos os traçadores. A média da atividade de captação do ^{99m}Tc -MIBI no grupo 1 foi de 86,6 ($\pm 12,4\%$) do valor normal de referência *versus* 85,5% ($\pm 12,6\%$) para o ^{201}Tl , “p” não significativo (NS). No grupo 2, os dois traçadores mostraram menor atividade de captação miocárdica. A fixação média de ambos os traçadores não mostrou diferença estatisticamente significativa: 76,2 ($\pm 15,6\%$) para o ^{201}Tl e 74,1 ($\pm 17,3\%$) para o ^{99m}Tc -MIBI ($p=\text{NS}$). No grupo 3, a captação miocárdica de ambos os traçadores foi ainda menor, sendo a média da atividade de fixação de 60,1 ($\pm 22,2\%$) para o ^{201}Tl e 55,1 ($\pm 24,4\%$) para o ^{99m}Tc -MIBI ($p=0,001$), Gráfico 4.

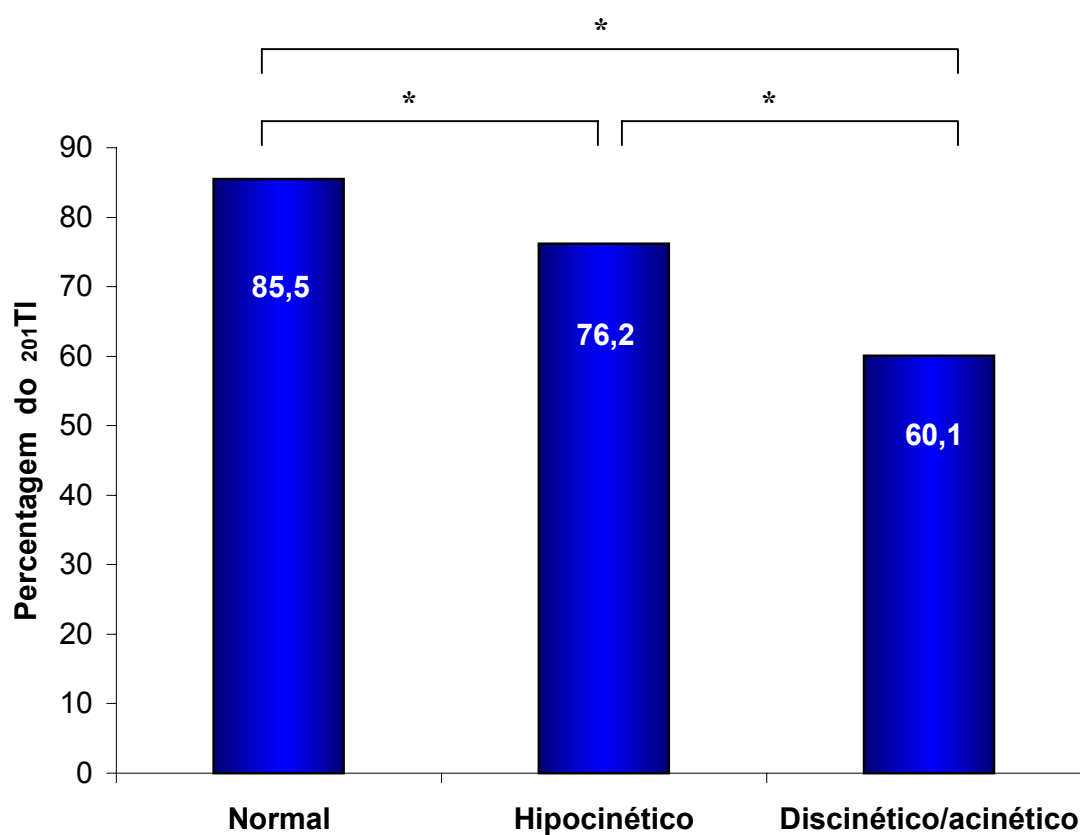
Gráfico 4 – Atividade miocárdica regional do ^{201}Tl e do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI através de uma análise quantitativa e em função da cinética segmentar do VE, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.



* p=Não Significativo

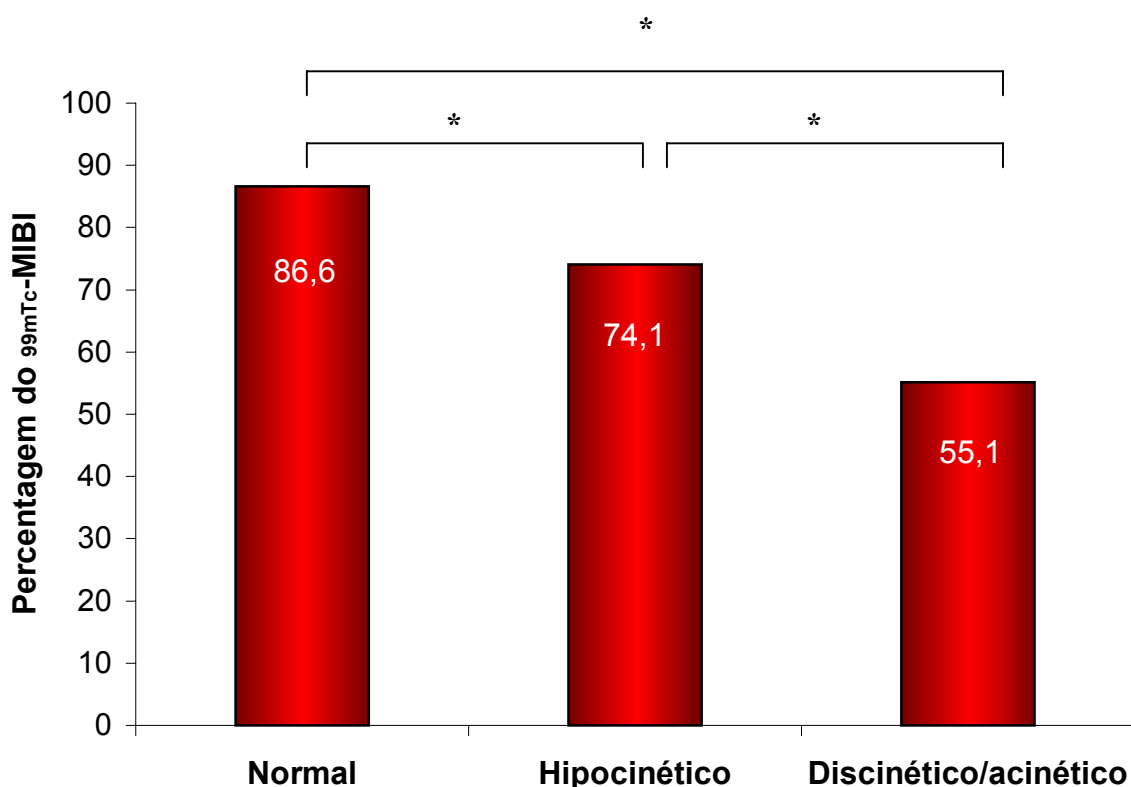
Em relação às análises de cada traçador, separadamente, Gráficos 5 e 6, os valores da atividade de captação foram significativamente mais altos nos grupos 1 e 2 quando comparados ao grupo 3, $p < 0,001$, e no grupo 1 em relação ao grupo 2, $p < 0,001$.

Gráfico 5 – Percentagem de captação média regional do ^{201}Tl para os três grupos de segmentos miocárdicos, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.



* $p < 0,001$

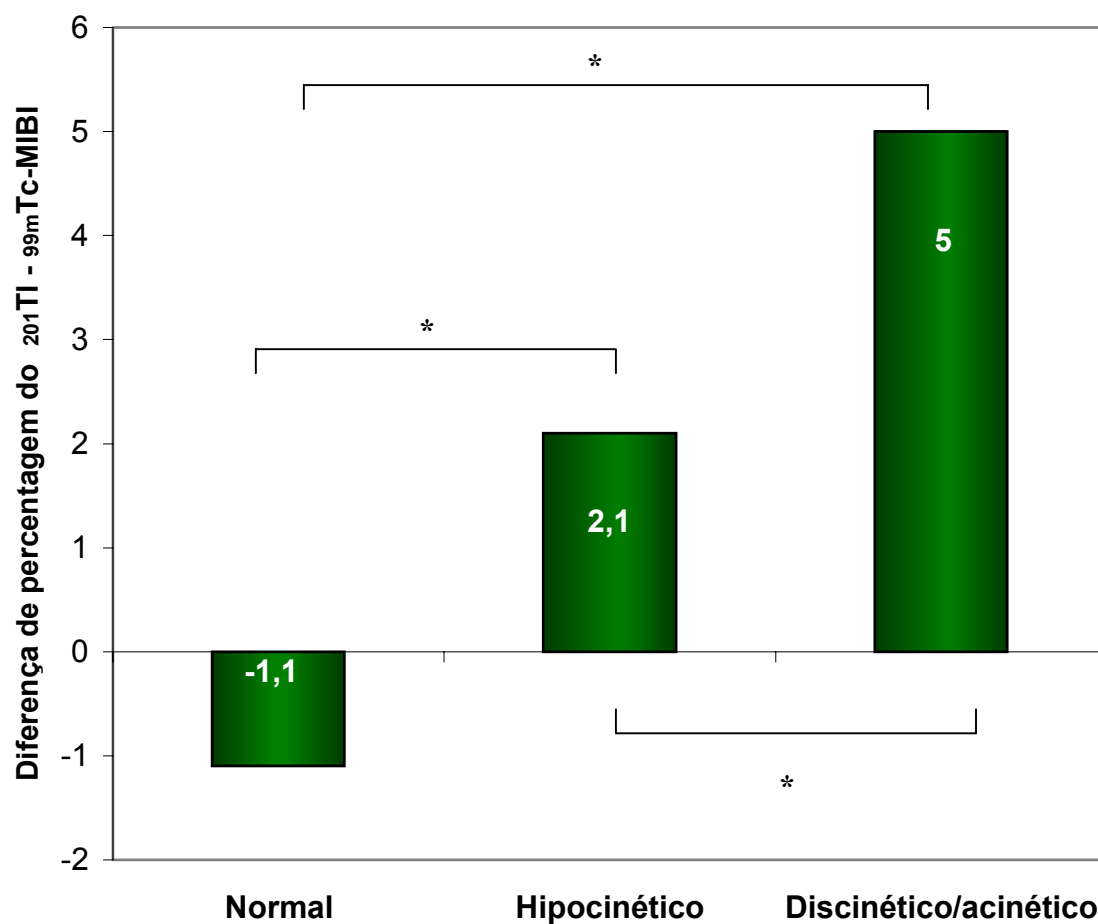
Gráfico 6 – Percentagem de captação média regional do ^{99m}Tc -MIBI para os três grupos de segmentos miocárdicos, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.



* $p < 0,001$

O Gráfico 7 mostra a diferença entre as médias das atividades do ^{201}Tl e do ^{99m}Tc -MIBI nos três grupos de segmentos miocárdicos. No grupo 1, onde a função foi considerada normal ou discretamente alterada, a atividade de fixação do ^{99m}Tc -MIBI foi maior em relação à do ^{201}Tl , e, nos grupos 2 e 3, sua fixação foi inferior. As diferenças nesses índices de subtração são estatisticamente significativas ($p < 0,0001$).

Gráfico 7 – Diferença da percentagem média de captação entre o ^{201}Tl e o $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ nos três grupos de segmentos miocárdicos, Hospital Universitário de Rangueil, Toulouse, 2000.



Os resultados deste estudo indicam que, em pacientes com disfunção isquêmica grave do VE, a atividade de captação miocárdica do ^{99m}Tc -MIBI, uma hora após sua injeção ao repouso, é paralela à atividade de redistribuição tardia do ^{201}Tl . Pode-se sugerir que, como o ^{201}Tl , o ^{99m}Tc -MIBI pode detectar miocárdio viável.

Certas propriedades do ^{99m}Tc -MIBI poderiam explicar esses resultados em pacientes com doença coronária crônica (DCC), tais como:

- maior tempo de difusão em territórios hipoperfundidos e uma maior extração celular em relação ao ^{201}Tl , em membranas celulares isquêmicas discretamente lesadas^{20,26,33,35};
- um “clearance” mais lento do ^{99m}Tc -MIBI, após sua injeção ao repouso quando comparado ao do ^{201}Tl ^{20,26,33,35};
- e, particularmente, a possibilidade de redistribuição após sua injeção e captação inicial^{19,20,26,34,35}.

Por essas razões, o ^{99m}Tc -MIBI não deveria ser considerado como um marcador unicamente de perfusão. A entrada e a fixação do ^{99m}Tc -MIBI na célula miocárdica dependem da integridade da membrana celular e da função mitocondrial que geram potenciais de membrana para a sua difusão, sendo, portanto, um agente de viabilidade²¹⁻²⁴.

Este estudo foi o único a utilizar a análise de Bland e Altman⁴⁷ na comparação da atividade de fixação desses dois traçadores. Esse método estatístico é o mais apropriado para avaliar a concordância entre duas técnicas propostas para medir uma determinada grandeza. É uma impossibilidade prática que diferentes técnicas concordem exatamente, isto é, forneçam

sempre a mesma medida para todos os segmentos e indivíduos. Bland e Altman⁴⁷ propuseram um método que descreve o quanto uma técnica difere de outra, possibilitando analisar se as diferenças existentes entre ambas são suficientemente pequenas para que os resultados sejam considerados comparáveis. Foi avaliado o quanto a fixação diferiu entre ambos os traçadores para cada paciente do estudo. Observa-se que 96,4% das diferenças estão compreendidas entre -6,2 e +10,5%, ou seja, a captação do ²⁰¹Tl pode ser maior do que a do ^{99m}Tc-MIBI até aproximadamente 10%, ou menor, até aproximadamente 6%, o que provavelmente não compromete a avaliação de viabilidade celular se os limites de valores de fixação forem estabelecidos para cada traçador.

Os resultados da comparação da captação miocárdica através da análise quantitativa, de acordo com a função segmentar, mostram que a fixação de ambos os traçadores é proporcional ao grau da função contrátil regional, isto significa que quanto pior a função menor a captação e que não existem diferenças significativas de captação entre o ^{99m}Tc-MIBI e o ²⁰¹Tl nos segmentos com função contrátil normal ou hipocinéticos, mas nos segmentos com função gravemente comprometida, a fixação média do ²⁰¹Tl foi estatisticamente superior à do ^{99m}Tc-MIBI em 5%.

Com a utilização de um ponto de corte da atividade de fixação, superior a 50%, tanto para o ^{99m}Tc-MIBI quanto para o ²⁰¹Tl, constatou-se uma concordância entre ambos os traçadores em 90,3% dos segmentos, na identificação de miocárdio viável, sendo encontrado um bom valor do coeficiente Kappa. Pode-se sugerir que apesar da atividade de captação do

^{99m}Tc -MIBI ter sido inferior nos segmentos acinéticos e discinéticos, esse traçador identifica miocárdio hibernante de maneira comparável ao da redistribuição tardia do ^{201}Tl .

A redistribuição tardia do ^{201}Tl tem sido considerada o maior preditor de viabilidade⁴⁸. A atividade regional do ^{201}Tl após injeção ao repouso, com imagens precoces e redistribuição tardia, conforme protocolo utilizado neste estudo, reflete miocárdio viável e pode predizer melhora na função ventricular regional e global pós-revascularização^{20,35,49-52}.

Após infarto do miocárdio, coexistem em um mesmo território, em proporções variáveis, miocárdio atordado, hibernante, necrosado, isquêmico e normal. Uma captação significativa do traçador, mesmo que não reversível, indica a presença de viabilidade miocárdica residual, e, portanto, a existência de miócitos potencialmente funcionantes^{5,26}.

A maioria dos segmentos acinéticos com captação preservada do ^{201}Tl pela análise quantitativa ($\geq 50\%$ ou $\geq 60\%$ da captação máxima) irá demonstrar melhora na função sistólica, após revascularização¹⁶. Perrone-Filardi et al⁵³ relataram que cerca de 70% dos segmentos miocárdicos acinéticos, com fixação $\geq 50\%$ do ^{201}Tl , em relação ao pico de captação, apresentaram melhora na função sistólica após revascularização. Udelson et al³³ encontraram que 75% dos segmentos com captação do ^{201}Tl superior a um limiar de 60%, melhoraram a função contrátil, após revascularização, enquanto que os segmentos com captação inferior a esse limiar mostraram melhora em somente 8%.

Vários estudos clínicos também compararam o ^{99m}Tc -MIBI ao ^{201}Tl na avaliação de viabilidade miocárdica e muitos desses trabalhos mostraram que ambos os agentes são bem comparáveis na detecção de miocárdio viável^{19,28,29,33}, embora, outros estudos sugiram que o ^{99m}Tc -MIBI possa subestimar esse diagnóstico na presença de estenose residual importante da artéria relacionada ao infarto^{38,54-55}.

A confiabilidade do ^{99m}Tc -MIBI na avaliação de viabilidade miocárdica é controversa, devido a não redistribuição desse traçador no mesmo período de tempo do ^{201}Tl ⁵⁶. Em um modelo de infarto do miocárdio feito em cães, Verani et al⁵⁷ demonstraram boa correlação entre o tamanho do infarto e o defeito de captação do ^{99m}Tc -MIBI, nas imagens do SPECT, embora nenhuma estenose residual da artéria relacionada ao infarto estivesse presente.

A melhora na identificação de miocárdio hibernante com ^{99m}Tc -MIBI pode ser obtida se uma imagem adicional de redistribuição for feita^{19,20} ou se a atividade de captação miocárdica do ^{99m}Tc -MIBI para os defeitos irreversíveis for considerada^{19,20,29,33,34,37}. A redistribuição de repouso do ^{99m}Tc -MIBI freqüentemente ocorre em pacientes com DCC^{20,34}. Sinusas et al¹⁹, em um modelo de hipofluxo feito em cães, mostraram que a captação miocárdica precoce do ^{99m}Tc -MIBI foi comparável às imagens precoces do ^{201}Tl e proporcional ao fluxo. Sob condições de hipofluxo prolongado, houve redistribuição de ambos os traçadores, com maior redistribuição para o ^{201}Tl , porém sem significância estatística¹⁹.

Dilsizian et al³⁴ estudaram 54 pacientes com DCC e FEVE média de 34 ($\pm$ 14%), usando tomografia com ^{201}Tl , protocolo com imagens pós-estresse, redistribuição e reinjeção. Esses pacientes foram submetidos à SPECT com $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, imagens pós-estresse e repouso, cinco dias após o estudo com ^{201}Tl . A concordância entre os defeitos miocárdicos reversíveis do ^{201}Tl e do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ foi de 75%. Entretanto, quando uma imagem de redistribuição do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ foi adquirida quatro horas após sua injeção ao repouso, seis das 16 regiões discordantes irreversíveis (38%) do estudo de estresse/repouso com $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ tornaram-se reversíveis. Dessa forma, aumentando a concordância entre os dois traçadores para 82%³⁴.

Maurea et al²⁹ compararam a captação de repouso do ^{201}Tl (imagens planares precoces e de redistribuição tardia, quatro horas após sua injeção) com a do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ (imagens planares obtidas uma hora após sua injeção) em 29 homens com DCC e FEVE média de 39 ($\pm$ 9%). Os resultados desse estudo foram semelhantes aos deste trabalho: nos segmentos com função contrátil normal ou discretamente deprimida, a atividade miocárdica do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ não foi estatisticamente diferente da atividade do ^{201}Tl , entretanto, nos segmentos acinéticos e discinéticos, a atividade do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ foi significativamente inferior ($p < 0,001$). Esses autores concluíram que o ^{201}Tl , por apresentar maior atividade, identifica com melhor precisão o miocárdio viável. Contudo, essas conclusões merecem ser criticadas na ausência de um padrão de referência de viabilidade. Recuperação funcional pode não ocorrer em mais de 30% dos segmentos miocárdicos discinéticos com captação normal do ^{201}Tl ⁵⁰. Logo, duas

hipóteses poderiam explicar esses resultados: superestimação de miocárdio viável pelo ^{201}Tl ou subestimação pelo $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$.

Altehoefer et al⁵⁸ compararam a captação do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ em repouso com a presença ou ausência de captação do 18-flúor-deoxiglicose (FDG) avaliada pela tomografia por emissão de fóton único (TEP), em 111 pacientes consecutivos. Apenas 5 a 11% dos segmentos com hipocaptação importante do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, em repouso (atividade $\leq 30\%$ do valor do pico de fixação), foram viáveis, e 80 a 84% foram não viáveis baseados na captação do FDG pela TEP. Os segmentos miocárdicos com hipocaptação leve a moderada do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ao repouso (31 a 70% do valor do pico de captação) foram geralmente viáveis, embora a correlação com a captação do FDG tenha sido regular ($r = 0,61$, $p < 0,001$). Assim, em pacientes com DCC, a captação do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ sugere viabilidade miocárdica, podendo, entretanto, subestimar a detecção de miocárdio viável quando comparada ao FDG TEP, em segmentos com hipocaptação intermediária do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ⁵⁸.

Udelson et al³³ compararam a atividade de redistribuição tardia do ^{201}Tl , ao repouso, com a atividade de captação do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, uma hora após sua injeção ao repouso. Dessa forma, 31 pacientes com DCC e disfunção do VE foram estudados. Uma alta concordância foi encontrada (87%) entre ambos os traçadores. Um subgrupo de 18 pacientes tiveram acompanhamento ecocardiográfico, após revascularização. O $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ demonstrou valores preditivos na recuperação da função ventricular regional pós-revascularização um pouco maiores ao do ^{201}Tl . Valores preditivos positivos foram de 75% para ^{201}Tl e 80% para o $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ e os valores preditivos negativos foram de

92% para o ^{201}Tl e 96% para o $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$. Logo, a análise quantitativa das imagens do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ pode diferenciar miocárdio viável de não viável e pode prever reversibilidade funcional, após revascularização, com resultados comparáveis ao ^{201}Tl ³³.

Kauffman et al⁵⁹ compararam prospectivamente a captação miocárdica do ^{201}Tl (imagens precoces e tardias, três horas após sua injeção) com a captação de repouso do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ (uma hora após sua injeção) nos mesmos pacientes, usando uma análise quantitativa nas imagens SPECT. A captação do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ não foi significativamente diferente da captação das imagens tardias do ^{201}Tl , mas foi significativamente maior do que a captação precoce do ^{201}Tl ⁵⁹. A taxa de concordância entre a captação do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ e a captação tardia do ^{201}Tl foi de 88% ($k = 0,66$),⁵⁹ confirmando os achados anteriores de Udelson et al³³ e os resultados deste estudo.

O “padrão ouro” para viabilidade usado na maioria dos estudos é a melhora na função ventricular esquerda após revascularização⁶⁰. Bax et al⁵² publicaram uma metanálise de 105 estudos, envolvendo 3034 pacientes, onde compararam a acurácia das quatro técnicas mais frequentemente utilizadas: FDG TEP, ^{201}Tl SPECT, $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ SPECT (e $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$ SPECT), e o ecocardiograma com baixas doses de dobutamina, na predição da recuperação funcional após revascularização. Todos os métodos tiveram bons e similares valores preditivos negativos. Entretanto, a acurácia preditiva positiva foi menor do que a preditiva negativa, variando de 64% para o ^{201}Tl até 77% para o ecocardiograma com dobutamina⁵².

Esses resultados podem estar parcialmente relacionados à gravidade da lesão ultraestrutural da célula miocárdica. O miocárdio gravemente lesado pode não apresentar mais reserva contrátil, mas ainda expressar metabolismo, perfusão, integridade da membrana celular ou mitocôndrias intactas⁶⁰. Pagano et al⁶¹ investigaram se a ausência de resposta ao teste com dobutamina refletiria o grau das mudanças ultraestruturais do miocárdio hibernante. Biopsiaram 22 segmentos miocárdicos com disfunção contrátil importante, de 22 pacientes, durante cirurgia de revascularização, e os examinaram através da microscopia eletrônica. Antes da cirurgia, dois grupos de segmentos miocárdicos foram identificados, de acordo com a resposta contrátil ao teste com dobutamina: grupo A, contendo segmentos com reserva inotrópica; grupo B, segmentos sem reserva inotrópica. A captação do FDG foi similar nos dois grupos. No grupo B, houve mais perda miofibrilar e miócitos mais ricos em glicogênio em relação ao grupo A. Esses autores concluíram que um espectro de mudanças ultraestruturais acontecem no miocárdio hibernante, influenciando a resposta à dobutamina, enquanto que a captação do FDG permanece invariavelmente preservada⁶¹.

O exato valor da ausência de reserva contrátil, mas com preservação de outras características que atestam viabilidade aguarda outros estudos⁶⁰. Dados preliminares sugerem que períodos de acompanhamento mais longos, excedendo os três meses geralmente utilizados, são necessários para permitir a recuperação contrátil desses segmentos⁶². Senior et al³² evidenciaram que a captação do ^{99m}Tc-MIBI em repouso identifica confiavelmente segmentos

discinéticos com reserva inotrópica, ao estímulo com baixas doses de dobutamina no estudo ecocardiográfico.

Uma melhor interpretação dos resultados da atividade de fixação miocárdica do ^{99m}Tc -MIBI e do ^{201}Tl poderia ser possível selecionando um ponto de corte mais apropriado para cada traçador³⁷, com o objetivo de alcançar um equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. Maior sensibilidade no estudo feito com ^{99m}Tc -MIBI pode também ser alcançada, se a análise quantitativa da captação miocárdica for feita³⁷. Utilizando um ponto de corte menor que 55% e uma análise quantitativa da fixação do ^{99m}Tc -MIBI, Acampa et al²⁷ encontraram melhor sensibilidade para detecção de viabilidade quando comparado à análise visual, porém sem ganho significativo na especificidade. Esses autores postularam que uma análise quantitativa é desnecessária em pacientes com evidência de viabilidade pela análise visual. Por outro lado, a análise quantitativa pode providenciar importantes informações na identificação de miocárdio viável em regiões com hipofixação extrema pela análise visual³⁷.

Cuocolo et al²⁸ estudaram 43 pacientes que realizaram SPECT com ^{99m}Tc -MIBI (imagens de repouso, uma hora após sua injeção) e ^{201}Tl (imagens de redistribuição, três a quatro horas após sua injeção ao repouso), e que foram submetidos à cirurgia de revascularização. Todos os pacientes tinham IAM prévio e disfunção do VE. Estudo ecocardiográfico e angiografia por radionuclídeo também foram feitos, antes e 12 meses após procedimento cirúrgico, para avaliar a recuperação na função contrátil regional e global do VE. O objetivo foi determinar o melhor valor da captação de cada traçador na detecção de viabilidade. Uma análise quantitativa da atividade regional dos

traçadores foi realizada. Quando todos os segmentos com disfunção foram considerados, o melhor ponto de corte para separar disfunção reversível de irreversível foi 67% para ambos os traçadores²⁸. Quando somente os segmentos discinéticos e acinéticos foram considerados, o melhor valor de corte foi 58% para o ²⁰¹Tl e 55% para o ^{99m}Tc-MIBI²⁸. Também foram obtidos pontos de corte diferentes para cada território vascular, em particular o da artéria coronária direita, onde foi sugerido utilizar um valor inferior em relação aos outros territórios, considerando a maior incidência de resultados falsos negativos observada nessa região, devido à menor densidade de contagem dos traçadores por atenuação²⁸. Na prática diária, os detalhes da cinética segmentar (segmentos hipocinéticos, acinéticos, discinéticos) nem sempre é possível, sendo por isso adotado um único e o melhor valor de ponto de corte para todos os segmentos com disfunção. O uso de nitratos não foi suspenso e existe relatos que a administração de nitratos aumenta a precisão do ^{99m}Tc-MIBI em identificar miocárdio viável^{28,63-65}.

A nitroglicerina pode aumentar o fluxo coronariano de repouso, preferencialmente nas regiões hipoperfundidas com pouca ou nenhuma alteração na perfusão miocárdica global⁶⁶. Estudos têm demonstrado que a administração de nitratos antes da injeção do ^{99m}Tc-MIBI aumenta sua liberação e captação miocárdica e assim a sensibilidade na detecção de miocárdio viável em territórios hipoperfundidos^{28,51-52,63-65}. Na metanálise feita por Bax et al⁵², dos 20 estudos realizados com ^{99m}Tc-MIBI SPECT, 13 foram sem administração de nitrato, e obtiveram uma acurácia preditiva positiva média de 68%, e negativa de 72%; nos sete estudos realizados após a

administração de nitrato, esses valores foram de 82 e 86%, respectivamente⁵². Batista et al⁶⁵ encontraram resultados similares em relação a reversibilidade do defeito de perfusão entre o protocolo com nitrato realizado com o ^{99m}Tc-MIBI e o protocolo de reinjeção com o ²⁰¹Tl⁶⁵.

Na realidade, a relativa superioridade entre dois traçadores encontrada em diferentes estudos depende do método utilizado como padrão de viabilidade. Quando a melhora na função contrátil do VE após revascularização foi considerada como a referência, o ^{99m}Tc-MIBI demonstrou ser um pouco superior ao ²⁰¹Tl³³, mas quando os resultados da captação do FDG pela TEP foi a referência, o ²⁰¹Tl foi mais concordante⁵⁸. Além do mais, cada traçador está associado a uma taxa de erro de aproximadamente 20% ou mais, em prever recuperação funcional pós-revascularização^{8,26} e na ausência de um verdadeiro “padrão ouro” na detecção de miocárdio viável, discordâncias entre traçadores não podem representar uma vantagem de um método em relação ao outro²⁶. Parece apropriado dizer que nenhuma técnica atual é superior à outra.

As imagens de perfusão miocárdica do ^{99m}Tc-MIBI “gated” SPECT de repouso permite avaliar simultaneamente perfusão e cinética regional do VE, melhorando significativamente a sensibilidade e a acurácia na detecção de viabilidade em comparação aos métodos que avaliam apenas a perfusão^{26,67}. Este estudo tem a vantagem de comparar a atividade da fixação entre os dois traçadores em relação à função contrátil regional, estando esta definida para todos os segmentos pelo mesmo método que avaliou perfusão (imagens do ^{99m}Tc-MIBI “gated” SPECT). Estudos anteriores geralmente utilizaram a ecocardiografia^{27,28,32,33}. Foi utilizado também um modelo de 17 segmentos de

acordo com as recomendações da “American Heart Association” (AHA), pois ele fornece uma maior concordância com os dados anatômicos e ecocardiográficos⁴⁶. Por apresentar uma melhor qualidade das imagens, o ^{99m}Tc-MIBI possibilita analisar a movimentação da parede do VE e o espessamento parietal na sístole, através das imagens do ^{99m}Tc-MIBI “gated” SPECT, com uma boa reprodutibilidade⁶⁷⁻⁷², conferindo uma vantagem desse traçador em relação ao ²⁰¹Tl.

Este estudo possui algumas limitações, pelo fato de não ter sido demonstrado os efeitos da revascularização nos segmentos classificados como viáveis, de acordo com o nível de captação dos traçadores. Melhores resultados poderiam também ser alcançados, se a administração de nitratos, antes da injeção do ^{99m}Tc-MIBI, tivesse sido feita.

A atividade de captação do ^{99m}Tc-MIBI, uma hora após sua injeção ao repouso, está correlacionada com a atividade de redistribuição tardia do ²⁰¹Tl, radiotraçador mais usado na detecção de viabilidade miocárdica. O ^{99m}Tc-MIBI não deve ser considerado como um agente unicamente de perfusão. Esse traçador apresenta muitas vantagens com menor custo, maior disponibilidade e superioridade no estudo detalhado da função contrátil regional do VE. Entretanto, na presença de controvérsias sobre a precisão de todos os métodos de avaliação de viabilidade e na ausência de um verdadeiro “padrão ouro”, estudos prospectivos e com um grande número de pacientes devem ser feitos, para melhor avaliar a confiabilidade diagnóstica e prognóstica do ^{99m}Tc-MIBI na detecção da recuperação funcional do miocárdio pós-revascularização.

6 – CONCLUSÃO

- A análise quantitativa da fixação miocárdica de repouso do ^{99m}Tc -MIBI permite detectar miocárdio viável de maneira comparável à redistribuição tardia do ^{201}Tl .
- A atividade de captação miocárdica do ^{99m}Tc -MIBI ao repouso e da redistribuição tardia do ^{201}Tl são proporcionais ao grau da função contrátil segmentar do VE, em pacientes com doença coronária crônica.
- Nos segmentos miocárdicos acinéticos e discinéticos, a atividade de captação da redistribuição tardia do ^{201}Tl é superior à do ^{99m}Tc -MIBI ao repouso.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diamond GA, Forrester JS, de Luz PL, et al. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. Am Heart J 1978;95:204-9.
2. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. Am Heart J 1989;117:211-21.
3. Comet M, Machecourt J, Fagret D, Vanzetto G. Viabilité myocardique. In : Cardiopathie ischémique et médecine nucléaire. 2^a ed. Grenoble;1997.p.289-314.
4. Faraggi M, Daou D, Le Guludec D. Viabilité myocardique post-infarctus. Place des explorations scintigraphiques. Presse Med 1995;24:1795-9.
5. Duboc D, Danchin N, Merlet P, Monin JL. Viabilité myocardique. Realités Cardiologiques 2002;179:8-24.
6. Kloner RA, Jennings RD. Conséquences de l'ischémie coronaire de courte durée: sidération, préconditionnement et implications cliniques. Circulation Edition française 2002;2:172-83.
7. Bolli R. Mechanism of myocardial « stunning ». Circulation 1990;82:723-38.
8. Bonow RO. Identification of viable myocardium. Circulation 1996;94:2674-80.
9. Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. Circulation 1998;97:1848-67.
10. Elefteriades JA, Tolis G Jr, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. J Am Coll Cardiol 1993;22:1411-7.

11. Rozanski A, Bernard D, Gray R, et al. Preoperative prediction of reversible myocardial asynergy by postexercise radionuclide ventriculography. N Engl J Med 1982;307:212-3.
12. Brundage BH, Massie BM, Botvinick EH, et al. Improved regional ventricular function after successful surgical revascularization. J Am Coll Cardiol 1984 ;3:902-8.
13. Bonow RO. The hibernating myocardium : implications for management of congestive heart failure. Am J Cardiol 1995;75:17A-25A.
14. Vanoverschelde JL, Pasquet A, Gerber B, et al. Place des techniques isotopiques dans l'évaluation de la viabilité myocardique chez l'homme. Arch Mal Coeur 1997;90:25-30.
15. Carli MFD. Assessment of myocardial viability after myocardial infarction. J Nucl Cardiol 2002;9:229-35.
16. Beller GA, Ragosta M. Extent of myocardial viability in regions of left ventricular dysfunction by rest-redistribution thallium-201 imaging: A powerful predictor of outcome. J Nucl Cardiol 1998;5:445-8.
17. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med 2000;343:1445-53.
18. Acampa W, Nicolai E, Petretta M, et al. The extent of viable myocardium by sestamibi imaging predicts functional outcome after coronary revascularisation in patients with ischaemic left ventricular dysfunctional. J Nucl Cardiol 2001;594:54. Abstracts.

19. Sinusas AJ, Bergin JD, Edwards NC, et al. Redistribution of 99mTc-sestamibi and 201-Tl in the presence of a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1994;89:2332-41.
20. Kailasnath P, Sinusal AJ. Comparison of Tl-201 with Tc-99m-labeled myocardial perfusion agents: technical, physiologic, and clinical issues. *J Nucl Cardiol* 2001;8:482-98.
21. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology - first of two parts. *N Engl J Med* 1993;329:775-83.
22. Beller GA, Glover DK, Edwards NC, et al. 99mTc-Sestamibi uptake and retention during myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1993;87:2033-42.
23. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Kronage JF. Divergent kinetics of 201-Tl and 99mTc-sestamibi in cultured chick ventricular myocytes during ATP depletion. *Circulation* 1992;85:1531-41.
24. Beanlands RSB, Dawood F, Wen WH, et al. Are the kinetics of technetium-99m methoxy-isobutylisonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation* 1990;82:1802-14.
25. Medrano R, Lowry R, Young J, et al. Assessment of myocardial viability with 99mTc sestamibi in patients undergoing cardiac transplantation. *Circulation* 1996;94:1010-7.
26. Udelson JE. Assessment of myocardial viability with technetium-99m-labeled agents. In: *State of the art and future directions*. 2^a ed. Missouri: Mosby;1999.p.513-34.

27. Acampa W, Petretta M, Florimonte L, et al. Sestamibi SPECT in the detection of myocardial viability in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction: comparison between visual and quantitative analysis. J Nucl Cardiol 2000;7:406-13.
28. Cuocolo A, Acampa W, Nicolai E, et al. Quantitative thallium-201 and technetium 99m sestamibi tomography at rest in detection of myocardial viability in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. J Nucl Cardiol 2000;7:8-15.
29. Maurea S, Cuocolo A, Pace L, et al. Left ventricular dysfunction in coronary artery disease : comparison between rest-redistribution thallium 201 and resting technetium 99m methoxyisobutylisonitrile cardiac imaging. J Nucl Cardiol 1994;1:65-71.
30. Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, et al. Assessment of myocardial viability with 99mTc-sestamibi tomography before coronary bypass graft surgery. Circulation 1997;96:2892-8.
31. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. J Nucl Cardiol 1995;2:172-92.
32. Senior R, Raval U, Lahiri A. Technetium 99m-labeled sestamibi imaging reliably identifies retained contractile reserve in dissynergic myocardial segments. J Nucl Cardiol 1995;2:296-302.
33. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc-sestamibi. Circulation 1994;89:2552-61.

34. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. comparison of 99mTc-sestamibi with thallium reinjection and [18F] fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994;89: 578-87.
35. Travin MI. Use of myocardial perfusion imaging to assess viability. *J Nucl Cardiol* 2000;7:72-80.
36. Acampa W, Benedetto CD, Cuocolo A. An overview of radiotracers in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2000;7:701-7.
37. Acampa W, He W, Nuzzo C, et al. Quantification of SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002;9:338-42.
38. Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O, et al. Regional concordance and discordance between rest thallium 201 and sestamibi imaging for assessing tissue viability: comparison with postrevascularization functional recovery. *J Nucl Cardiol* 1995;2:309-16.
39. 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;29:62-8.
40. Okada R, Glover D, Gaffney T, et al. Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 1988;77:491-8.
41. Bonow RO. Gated myocardial perfusion imaging for measuring left ventricular function. *JACC* 1997;30:1649-50.

42. Chua T, Kiat H, Germano G, 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.
43. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1417-23.
44. Gioia G, Giubbini R, DePace N, et al. Prognostic value of tomographic rest-redistribution thallium 201 imaging in treated patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1996;3:150-6.
45. Haas F, Haehnel CJ, Picker W, et al. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1693-700.
46. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002;105:539-42.
47. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
48. Paeng JC, Lee DS, Cheon GJ, et al. Consideration of perfusion reserve in viability assessment by myocardial Tl-201 rest-redistribution SPECT: a quantitative study with dual-isotope SPECT. *J Nucl Cardiol* 2002;9:68-74.

49. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, et al. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997;96:793-800.
50. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW. Quantitative planar rest-redistribution ²⁰¹Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993;87:1630-41.
51. 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.
52. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various non-invasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001;26:144-73.
53. Perroni-Filardi P, Pace L, Prastaro M, et al. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularization in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:2556-65.
54. Sawada SG, Allman KC, Muzik O, et al. Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium-99m sestamibi defects. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:92-8.

55. Chalela WA, Moffa PJ, Ramires JAF, et al. Detection of the viable myocardium. a perfusion scintigraphic study, before and after coronary bypass surgery in myocardial infarction patients. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:535-45.
56. Takehana K, Ruiz M, Petruzella F, et al. Tc-99m sestamibi defect magnitude predicts the amount of viable myocardium after coronary reperfusion despite the presence of severe residual stenosis. *J Nucl Cardiol* 2001;8:40-8.
57. Verani MS, Jeroudi MO, Mahmarian JJ, et al. Quantification of myocardial infarction during coronary occlusion and myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1573-81.
58. Altehoefer C, vom Dahl J, Bierdermann 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.
59. Kauffman GJ, Boyne TS, Watson DD, Smith WH, Beller GA. Comparison of rest thallium-201 imaging and rest technetium-99m sestamibi imaging for assessment of myocardial viability in patients with coronary disease and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1592-7.
60. Bax JJ, Elhendy A, Boersma E, Poldermans D. Evaluation of patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction – assessment of tissue viability. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl F):F11-4.
61. Pagano D, Townend JN, Parums DV, Bonser RS, Camici PG. Hibernating myocardium: morphological correlates of inotropic stimulation and glucose uptake. *Heart* 2000;83:456-61.

62. Bax JJ, Poldermans D, Visser FC, et al. Delayed recovery of hibernating myocardium after surgical revascularization: implications for discrepancy between metabolic imaging and dobutamine echocardiography for assessment of myocardial viability. *J Nucl Cardiol* 1999;6:685-7.
63. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, Fazzini PF. Rest Technetium-99m sestamibi tomography in combination with short-term administration of nitrates: feasibility and reliability for prediction of postrevascularization outcome of asynergic territories. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1282-9.
64. Zuo-Xiang H, Verani MS, Xiu-Jie L. Nitrate-augmented myocardial imaging for assessment of myocardial viability. *J Nucl Cardiol* 1995;2:352-7.
65. Batista JF, Pereztol O, Valdés JA, et al. Improved detection of myocardial perfusion reversibility by rest-nitroglycerin Tc-99m-MIBI: comparison with TI-201 reinjection. *J Nucl Cardiol* 1999;6:480-6.
66. Fallen EL, Nahmias C, Scheffel A, et al. Redistribution of myocardial blood flow with topical nitro-glycerine in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:1381-8.
67. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, et al. Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. *Am J Cardiol* 1999;83:1-5.

68. DePuey EG, Parmett S, Ghesani M, et al. Comparison of Tc-99m sestamibi and Tl-201 gated perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 1999;6:278-85.
69. Danias PG, Ahlberg AW, Travin MI, et al. Visual assessment of left ventricular perfusion and function with electrocardiography-gated SPECT has high intraobserver and interobserver reproducibility among experienced nuclear cardiologists and cardiology trainees. J Nucl Cardiol 2002;9:263-70.
70. Chua T, Yin LC, Thiang TH, et al. Accuracy of the automated assessment of left ventricular function with gated perfusion SPECT in the presence of perfusion defects and left ventricular dysfunction: correlation with equilibrium radionuclide ventriculography and echocardiography. J Nucl Cardiol 2000;7:301-11.
71. Snapper HJ, Shea NL, Konstam MA, et al. Combined analysis of resting regional wall thickening and stress perfusion with electrocardiographic-gated technetium 99m-labeled sestamibi single-photon emission computed tomography: prediction of stress defect reversibility. J Nucl Cardiol 1997;4:3-10.
72. Shen MYH, Liu Y, Sinusas AJ, et al. Quantification of regional myocardial wall thickening on electrocardiogram-gated SPECT imaging. J Nucl Cardiol 1999;6:583-95.

ANEXO A

DOSE DO ^{99m}Tc-MIBI A INJETAR					
Em função do peso do paciente					
	< 60Kg	60 a 70Kg	70 a 75Kg	75 a 80Kg	80Kg
Repouso	7 mCi	8mCi	9mCi	10mCi	>10mCi
Estresse	21mCi	24mCi	27mCi	30mCi	>30mCi
80Kg: Aumentar 2mCi/10Kg					

ANEXO B

FICHA PARA ANÁLISE DOS DADOS CINTILOGRÁFICOS

[illegible]

ANEXO C

Consentimento da Chefia do Serviço de Rangueil -



HÔPITAL DE RANGUEIL
1, avenue Jean-Poulhès
TSA 50032
31059 Toulouse Cedex 9

SERVICE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE
N° d'agrément IS 117 L1 A

Professeur I. BERRY
Chef de Service

**EXPLORATIONS FONCTIONNELLES
PAR LES RADIO-ISOTOPES**
Docteur M.-J. ALBELLI-CHEMARIN
Professeur I. BERRY
Docteur M. BESSOU
Docteur F. COURBON
Docteur J.A. LOTTERIE
Docteur E. POUCHÉLON
Docteur J. PRADÈRE
Docteur G. VICTOR

UNITÉ D'HOSPITALISATION LOUIS-BUGHARD
Docteur D. BASTIE
Professeur I. BERRY
Docteur F. COURBON
Docteur S. ZERDOUD

RADIOANALYSES ET TECHNIQUES ASSOCIÉES
Mme M. HOFF
Pharmacienne

RADIOPHARMACIE
Professeur G. CAMPISTRON
M. TAFANI

RADIOPHYSIQUE
M. GASELLES
P. DUTHIL

Chef de Service
Secrétariat : 05 61 32 28 70
Télécopie : 05 61 32 27 54
Mail : berry@chu-toulouse.fr
Secrétariat universitaire
Téléphone : 05 61 32 32 27
Secrétariat médical R.V.
Téléphone : 05 61 32 28 66
Rendez-vous d'hospitalisation
Secrétariat : 05 61 32 26 72
Surveillante : 05 61 32 26 73
Télécopie : 05 61 32 31 35
Radioanalyses et T.A.
Téléphone : 05 61 77 78 35
Radiopharmacie
Téléphone : 05 61 32 31 32
Radiophysique
Téléphone : 05 61 32 22 35



To whom it may concern

This is to allow

Dr Simone BRANDAO

to use the data bank of patients examined in the Department for research purposes. This concerns 28 patients seen from december 1999 and december 2000, included in the "MITRA" protocol.

Toulouse, dec 31st, 2003

Pr Isabelle BERRY

<http://www.chu-toulouse.fr>

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

01/2003

ANEXO D

Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética do CCS-UFPE



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 037/2004-CEP/CCS

Recife, 10 de Fevereiro de 2004.

Ref. Protocolo de Pesquisa nº 001/2004-CEP/CCS intitulado "Comparação de dados cintilográficos entre a fixação miocárdica do sestamibi-TC99m com a do Tálzio-201 na pesquisa de miocárdio hibernante".

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epigrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 04 de fevereiro de 2004.

Ressaltamos que a pesquisadora responsável deverá apresentar relatório, em 30/01/2004

Atenciosamente,


Maria Clara Albuquerque
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa CCS/UFPE

À
Simone Cristina Soares Brandão
Mestrado em Medicina Interna

ANEXO E

Tabela – Valores da atividade média por paciente do ^{201}Tl , redistribuição tardia (TT) e do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ao repouso (MR), dos 28 pacientes do estudo para construção do gráfico Bland-Altman.

Paciente	Valores ¹ de TT	Valores ¹ de MR	Diferença (TT – MR)	Média ((TT+MR)/2)
1	72,2	71,0	1,24	71,62
2	82,9	77,5	5,41	80,18
3	70,2	65,5	4,71	67,82
4	63,1	57,6	5,41	60,35
5	81,9	85,6	-3,71	83,80
6	71,1	67,5	3,59	69,32
7	63,2	60,2	3,06	61,71
8	55,4	46,5	8,82	50,94
9	73,5	64,1	9,47	68,79
10	81,1	78,6	2,47	79,82
11	71,0	65,4	5,59	68,21
12	79,7	83,4	-3,64	81,53
13	82,8	84,4	-1,53	83,59
14	75,8	77,9	-2,12	76,82
15	65,5	65,3	0,18	65,38
16	76,1	73,3	2,77	74,67
17	68,0	63,9	4,12	65,94
18	75,8	71,1	4,76	73,44
19	81,8	79,8	2,00	80,82
20	68,4	62,1	6,35	65,24
21	73,7	77,2	-3,47	75,44
22	86,2	84,4	1,83	85,32
23	78,1	73,1	4,94	75,59
24	74,5	69,9	4,53	72,21
25	84,8	80,2	4,58	82,47
26	61,8	60,4	1,35	61,09
27	64,9	69,3	-4,35	67,12
28	65,2	73,4	-8,11	69,29
Média			2,15	
Desvio padrão (dp)			4,19	
Limite inferior (média – 2*dp)			-6,22	
Limite superior (média + 2*dp)			10,52	
Amplitude			16,74	
% dentro dos limites			96,4	
% fora dos limites			3,6	

¹ Média dos valores dos 17 segmentos cardíacos.

ANEXO F

Resumo do trabalho apresentado em Paris – França/2004



P557

SCINTIGRAPHIE AU 99mTc-SESTAMIBI ET AU 201 Tl DANS L'IDENTIFICATION DU MYOCARDE VIABLE APRÈS INFARCTUS AVEC ATTEINTE SÉVÈRE DE LA FONCTION CONTRACTILE DU VG

S. Brandao, J. Roncalli, F. Richez, M. Elbaz, A. Julian, M. Galinier, D. Carrié, M.-J. Alibelli-Chemarin, CHU Rangueil, Toulouse, France.

But : La controverse persiste dans l'utilisation du 99mTc-SestaMIBI dans l'évaluation de la viabilité myocardique après infarctus (IM), notamment lors-

qu existe une atteinte sévère de la fonction contractile du VG, évaluée par l'étude de la fraction d'éjection (FE). Le but de cette étude a été de comparer l'intensité et l'étendue de la fixation du 99mTc-SestaMIBI au repos à celle du Tl-201 dans un même groupe de patients présentant une FE $\leq 30\%$.

Méthodologie : 28 patients (24 Hommes- Age moyen : 63 ans ± 10), ayant une cardiopathie ischémique post infarctus sévère (FE moyenne : $27 \pm 6\%$) ont été soumis, le même jour, à une scintigraphie myocardique par double isotope Tl 201 au repos /redistribution tardive et Tc99m MIBI repos/stress. Les analyses quantitatives pour chaque patient et chaque isotope ont été faites en utilisant les profils circonférentiels établis sur 17 segments depuis l'apex vers la base, segmentées en 4 zones, septale, antérieure, latérale et inférieure. Une comparaison quantitative entre la fixation du Tc99m SestaMIBI repos avec la redistribution tardive du Tl-201 a été réalisée sur un total de 476 segments par l'évaluation du nombre de coups exprimés en % par rapport à une zone de fixation maximale normale. Pour des anomalies irréversibles, le seuil de 50 % a été retenu pour caractériser la présence d'une viabilité résiduelle. Un score a été établi concernant le nombre de segments viables (V) et non viables (NV).

Résultats : Le score de non-viabilité au Tl-201 était de 74 / 476 segments et de 93/476 segments avec le Tc99m SestaMIBI. En prenant le Tl-201 comme marqueur de référence, le Tc99m SestaMIBI est apte à mettre en évidence une viabilité avec une sensibilité de 80 % et une spécificité 91,5 %.

Conclusion : L'analyse quantitative de la fixation du Tc-99mSestaMIBI au repos peut permettre une évaluation satisfaisante de la viabilité même si il existe une atteinte sévère de la fonction contractile du VG. La tomoscintigraphie au Tc99m SestaMIBI synchronisé à l'ECG analyse dans un même temps la fonction contractile du VG, la perfusion après stress et au repos, permettant ainsi de différencier les zones ischémiques et les zones de myocarde viable hibernant.

ANEXO G

**Certificado de apresentação do trabalho na XIV^{es}
"JOURNÉES EUROPÉENNES DE LA SOCIÉTÉ
FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE" – Paris – França/2004**

 **XIV^{es} Journées Européennes
de la
Société Française de Cardiologie**
Journées Mireille BROCHIER 

ATTESTATION DE PRESENCE
Certificate of Attendance

*Le Professeur Michel KOMAJDA, Président de la Société
Française de Cardiologie, certifie que :
Professor Michel KOMAJDA, President of the French
Society of Cardiology, certifies that:*

Mme Simone BRANDAO

A assisté au congrès des :
Attended the congress entitled:

**XIV^{es} Journées Européennes
de la Société Française de Cardiologie**

21 - 24 Janvier 2004



Michel KOMAJDA
Président de la Société Française de Cardiologie

**Artigo "no prelo" enviado para publicação na
Revista "Archives des Maladies du Coeur "
Paris – França**