

CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA UTILIZANDO APENAS ESTRESSE É SEGURA EM PACIENTES DE BAIXA PROBABILIDADE PRÉ-TESTE DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA E REDUZ EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO

MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY USING A STRESS-ONLY PROTOCOL IS SAFE IN PATIENTS WITH LOW PRE-TEST PROBABILITY OF CORONARY ARTERY DISEASE AND REDUCES RADIATION EXPOSURE

Maria Luiza Curi Paixão¹, Maíra A. Ximenes, Eric C Arraes²,
Carlos A. Ximenes^{3,4}, Eduardo L Paixão⁴

¹ Acadêmica da Faculdade de Medicina de Olinda - FMO, ² Acadêmica de Medicina da Universidade de Pernambuco - UPE, ³ MD, PhD Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, ⁴ Cardiologista Nuclear do Hospital Santa Joana Recife

RESUMO

Introdução: Para estabelecimento de prognósticos a partir da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), as diretrizes atuais recomendam sua realização sob o protocolo padrão de repouso/estresse. **Objetivo:** Avaliar o prognóstico da CPM utilizando apenas o protocolo de estresse em população de baixo risco. **Métodos:** Estudo prospectivo com 46 pacientes consecutivos após CPM. Realizaram primeiro a fase de estresse aqueles que preencheram os seguintes critérios na admissão: 1. baixa probabilidade pré-teste (<50%) de doença arterial coronária (DAC) significativa baseada nos critérios de Diamond e Forrester; 2. capacidade de realizar estresse em esteira ergométrica; 3. não possuir diagnóstico prévio de DAC; e 4. possuir eletrocardiograma de repouso interpretável. A indicação da CPM foi teste ergométrico prévio anormal por alterações de ST em 63% e angina atípica em 22%. A probabilidade média pré-teste de DAC foi de 11,3% (4% a 46%). A média das idades foi de 40 anos (30 a 49), 60% era do sexo feminino. Os incluídos foram submetidos à fase de estresse sob o protocolo de Bruce; a frequência cardíaca média alcançada foi 92,9% da máxima prevista para a idade. Todos os envolvidos alcançaram carga de trabalho ≥ 6 METS (média de 9,4 MET). Se a imagem de estresse fosse inequivocamente normal, o exame era finalizado. Diante de qualquer suspeita de artefatos e/ou presença de defeitos perfusionais no estresse, os participantes realizavam o exame em repouso e eram excluídos do estudo. **Resultados:** O eletrocardiograma de estresse revelou alterações do segmento ST em 30% dos participantes, com padrão ascendente em 35%, horizontal em 7% e descendente em 57%. Nenhum referiu angina na fase de estresse. A duração média do exame foi de 115 min (protocolo padrão repouso/estresse 240 min). A dose injetada do radiofármaco (Tc99m-MIBI) foi significativamente menor do que a prevista para o protocolo padrão (9,2 mCi, vs 33,9 mCi – $p < 0,00001$), com redução de 77% (2,5 mSv vs 11,4mSv) da exposição à radiação. O seguimento foi obtido em todos os participantes com média de 19,9 meses (variando de 6 a 34). Nenhum evento mórbido (óbito, infarto do miocárdio fatal ou não fatal) ou revascularização do miocárdio ocorreu durante o período de seguimento. **Conclusão:** A CPM normal, utilizando o protocolo de estresse, em indivíduos de baixa probabilidade pré-teste de DAC confere bom prognóstico, não tendo ocorrido eventos fatais e/ou revascularização em um seguimento de 19,9 meses, com importante redução da exposição à radiação e com protocolo de realização mais curto.

Palavras-chave: Doença das coronárias; Cintilografia; Anormalidades induzidas por radiação

ABSTRACT

Introduction: A normal Myocardial Perfusion Imaging (MPI) provides a prognosis and current guidelines recommending to perform the exam under the standard resting / stress (R / S) protocol to confirm that a MPI is normal. **Purpose:** To evaluate the prognosis of MPI using the protocol of only stress in selected population of low risk. **Methods:** It was prospectively studied 46 consecutive patients through a MPI. The patients whom meeting the following admission criteria performed the stress phase first: 1. Low pretest probability (<50%) of significant CAD based on Diamond and Forrester criteria; 2. Capacity to perform stress in treadmill; 3. Do not have a previous diagnosis of Coronary Artery Disease (CAD); 4. Have interpretable rest ECG. The MPI indication was an abnormal prior exercise test due to ST changes in 63% and atypical angina in 22%. The mean pre-test probability of CAD was 11.25% (4-46%). The mean age was 40 years (30 - 49), 60% were female. The patients underwent the stress phase, under the Bruce protocol; the mean heart rate (HR) achieved was 92.9% of the predicted maximum HR for age. All Patients achieved a workload \geq 6 METS (average 9.4 METs). If the stress image was normal unambiguously, the examination was finished. Any suspicion of artifacts and / or presence of perfusion defects on stress, the patients were submitted to the resting phase and were excluded from the study. **Results:** Stress ECG revealed changes in ST segment in 30% of the patients, with an ascending pattern in 35%, horizontal in 7% and descending in 57%. No patients reported angina in the stress phase. The mean duration of the examination was 115 min (standard protocol R / S 240 min). The dose of the radiopharmaceutical (Tc99m-MIBI) injected was significantly lower than that predicted for the standard protocol (9.2 mCi, vs 33.9 mCi-p <0.00001) with a reduction in radiation exposure of 77% (2.5 mSv vs 11.4 mSv). Follow-up was obtained on all patients with an average of 19.9 months (ranging from 6 to 34 months). No hard events (death, fatal or non-fatal MI) or myocardial revascularization occurred during the follow-up period. **Conclusion:** The normal MPI using the stress-only protocol in low-probability pre-test of CAD, gives a good prognosis, and there were no hard events and / or revascularization in a follow-up of 19.9 months, with a significant reducing exposure to radiation, and with a shorter protocol.

Keywords: *Coronary disease. Radionuclide imaging. Abnormalities. Radiation-Induced.*

INTRODUÇÃO

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) com tomografia por emissão de fóton único (SPECT), empregada para a detecção de isquemia em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), tem ampla utilização clínica e demonstrou alta precisão e valor prognóstico incremental¹. O uso de radiação ionizante para fins diagnósticos tem sido crescente, e profissionais têm examinado a aplicação de testes diagnósticos para reduzir a exposição à radiação². Três questões críticas precisam ser consideradas e respondidas em relação à exposição à radiação e ao desempenho do CPM em um paciente em particular: 1- O teste é apropriado e necessário neste paciente?; 2- Como otimizar o protocolo CPM para fornecer a menor dose possível de radiação, porém mantendo a precisão do diagnóstico?; e 3- Como empregar as novas tecnologias para fornecer a menor dose possível de radiação, porém mantendo a precisão do diagnóstico?³

A *American Society of Nuclear Cardiology* (ASNC) estabeleceu metas de redução da exposição à radiação. Talvez o mais importante ponto a ser introduzido nesta estratégia é a educação médica con-

tinuada. Em conjunto, a *American College of Cardiology Foundation* e a ASNC publicaram diretrizes para a indicação da CPM, classificada como apropriada, inapropriada e incerta. Ou seja, a indicação correta do exame favorece a estratégia de redução da exposição à radiação⁴. Outra importante estratégia para a redução dessa exposição é a realização do protocolo de apenas estresse⁵.

Segundo as diretrizes da ASNC, a CPM possui um protocolo padrão com dois conjuntos de imagens, um em repouso, outro em estresse. O radiofármaco é injetado em cada fase para realização das imagens de perfusão miocárdica, e o exame pode ser realizado em protocolo de um ou dois dias. No protocolo de um dia, a dose do radiofármaco, calculada de acordo com o peso do paciente, é sempre menor na primeira fase, e a segunda dose é três vezes maior. A maioria dos serviços de cardiologia nuclear emprega o protocolo de um dia, com intervalo de duas horas entre as fases, totalizando três a quatro horas para a conclusão do exame completo. O radiofármaco é injetado no paciente em repouso e, uma hora depois, é feita uma imagem de perfusão em repouso. Após duas horas da injeção inicial, o paciente é submetido a estresse (físico ou farmacológico), seguido

de nova série de imagens de perfusão. Encerrado o exame, é feita análise da perfusão no estresse, que é comparada com a captação em repouso. Há várias razões potenciais para adquirir dois conjuntos de imagens: diferenciação de isquemia (anormalidade reversível), cicatriz (anormalidade fixa), reconhecimento de artefatos e avaliação de variáveis não perfusionais, como a dilatação transitória do ventrículo esquerdo⁶.

Em qualquer laboratório, um número significativo dos exames é normal, ou seja, resulta em imagem de estresse normal, e o repouso serve apenas para efeitos de comparação com o estresse. Se o resultado de estresse for normal, o repouso quase sempre não ajudará do ponto de vista diagnóstico e prognóstico. Esse fato é mais comum em pacientes de baixa probabilidade pré-teste de DAC. Considerando o teorema de Bayes, a probabilidade de determinada doença existir depende de sua prevalência na população estudada⁷. Assim, os pacientes de baixa probabilidade pré-teste de DAC, com base em idade, sexo e características do sintoma, já entram para o exame com grande chance de ter resultado normal. O uso mais eficaz da estratégia de imagem apenas no estresse provavelmente será útil na população selecionada de risco baixo ou baixo a intermediário, na qual espera-se que o estudo de estresse seja normal. A ASNC acredita que, para o uso adequado dessa estratégia, é essencial que os médicos sejam altamente experientes e capazes de julgar quem se beneficiará da imagem de repouso⁸.

Há muitos anos, alguns serviços utilizam o protocolo de apenas estresse de forma não sistemática. Para tanto, é feita boa seleção inicial. Pacientes de baixa probabilidade pré-teste de DAC podem iniciar o exame pelo estresse. Para que o exame tenha grande chance de ser normal ou livre de artefactos, deve-se evitar pacientes com função ventricular baixa e grandes obesos. Há vasta validação na literatura para esse uso. Se o estresse é normal, o exame termina, e a fase de repouso é cancelada. O tempo de exame é reduzido para duas horas, e a dosimetria de radiação é reduzida em 60% a 80%⁹⁻¹¹.

No Brasil, poucos serviços utilizam esse protocolo. Para que seja implantado, é fundamental boa avaliação pré-teste, considerando todas as variáveis acima. A maioria desses pacientes é de mulheres e homens jovens com angina atípica ou assintomática, com teste ergométrico não conclusivo. Quando o exame é normal, o prognóstico é bom, com uma

frequência de eventos graves (morte, infarto do miocárdio fatal ou não fatal) inferior a 1% ao ano¹².

O objetivo do estudo foi avaliar o prognóstico da CPM utilizando o protocolo de apenas estresse em população selecionada de baixo risco.

MÉTODOS

O estudo descritivo e prospectivo foi realizado no Laboratório de Cardiologia Nuclear do Hospital Santa Joana Recife, no Recife, Brasil. Entre dezembro de 2015 e junho de 2017, pacientes foram avaliados de forma prospectiva, e foi utilizado o protocolo de apenas estresse em uma população selecionada de baixa probabilidade pré-teste de DAC.

Todos os pacientes deveriam preencher os seguintes critérios: 1. baixa probabilidade pré-teste de DAC baseada nos critérios de Diamond e Forrester, em que são considerados os fatores idade, sexo e característica da dor precordial; 2. capacidade de realizar estresse em esteira ergométrica; 3. não possuir diagnóstico prévio de DAC (infarto do miocárdio ou revascularização do miocárdio); 4. possuir eletrocardiograma de repouso interpretável em relação ao segmento ST, fundamental para definir a presença de isquemia induzida no estresse. Foram excluídos os pacientes com indicação para estresse farmacológico, geralmente indivíduos mais velhos e com mais comorbidades, população com maior probabilidade de DAC significativa.

O radiofármaco utilizado em todos os exames foi o Tc99m-MIBI, sendo a dose injetada ajustada pelo peso, seguindo as diretrizes da ASNC para a fase de repouso do protocolo repouso/estresse. As imagens foram obtidas em gama-câmera SPECT Siemens ECAN de 2 detectores, cada um com 60 *stops* de 18 segundos, com os batimentos cardíacos sincronizados para a obtenção das imagens GPECT, para avaliação da contratilidade global e segmentar. Após a aquisição, as imagens foram pré-processadas para definição dos eixos e reconstrução nos cortes convencionais de eixo-curto e eixo-longo vertical e horizontal. Em seguida, foram processadas no *software* Wackers-Liu de análise quantitativa, para obtenção dos perfis circunferenciais das imagens de estresse, que foram então comparados com os perfis de pacientes assintomáticos com baixa probabilidade pré-teste de DAC de um banco de dados. Foram observadas as imagens rotacionais para identificação de possíveis artefatos, como atenuação diafragmática e de mama, e foram utilizadas apenas as imagens

normais inequívocas. Diante de qualquer suspeita de artefatos e/ou defeitos de perfusão, os pacientes eram encaminhados para a realização da fase de repouso e excluídos do estudo. Os pacientes foram acompanhados ou por contato telefônico, ou questionário enviado ao seu endereço de correspondência.

As variáveis qualitativas foram expressas por suas frequências absolutas e relativas.

RESULTADOS

Foram avaliados 46 pacientes, 60% do sexo feminino, com média de idade de 40 anos (variação de 30 a 49 anos). Desses, 34% eram hipertensos, 2% diabéticos, 50% dislipêmicos e 2% tabagistas. A indicação da CPM foi teste ergométrico prévio anormal por alterações do segmento ST em 63% e angina atípica em 22%. A probabilidade média pré-teste de DAC significativa foi de 11,25% (variação de 4% a 46%). Os pacientes foram submetidos à fase de estresse sob o protocolo de Bruce; a frequência cardíaca média alcançada foi 92,9% da máxima prevista para a idade. Todos os pacientes atingiram uma carga de trabalho ≥ 6 MET (média de 9,4 MET). O eletrocardiograma de estresse revelou alterações do segmento ST compatíveis com padrão de resposta isquêmica do miocárdio em 30% dos pacientes, nos quais o infra desnivelamento do segmento ST ascendente aferido a 80 ms do ponto J esteve presente em 35%; o infra desnivelamento horizontal aferido no ponto J, em 7%; e o infra desnivelamento descendente aferido no ponto J, em 57%. Nenhum paciente referiu angina na fase de estresse. A duração média do exame foi de 115 minutos; o tempo total previsto para o protocolo repouso/estresse seria de 240 minutos. A dose média injetada do radiofármaco para o estresse foi de 9,2 mCi; a dose total prevista para o protocolo repouso/estresse seria de 39,9 mCi. Isso resultou em redução de 77% (2,5 mSv vs 11,4 mSv) na exposição à radiação. O seguimento foi possível em todos os pacientes com média de 19,9 meses (variação de 6 a 34 meses). Nesse período de acompanhamento, nenhum evento fatal (morte, infarto fatal ou não fatal) e/ou revascularização ocorreu.

DISCUSSÃO

No estudo, foi avaliada a segurança da utilização do protocolo de apenas estresse em 46 pacientes que tiveram CPM normal por meio da avaliação de eventos duros e revascularização do miocárdio, em um período de acompanhamento de 19,9 me-

ses. Nessa amostra, observou-se uma taxa de eventos zero; em outros estudos, quando aplicada essa técnica, a taxa de eventos revelou baixa frequência de eventos ($<1\%$ ao ano), semelhante àquela obtida com o protocolo de repouso/estresse³. Isso foi verdade independentemente de idade, sexo, fatores de risco clínicos, história de DAC do paciente ou da modalidade estressora empregada durante a CPM.

É importante ressaltar que o grupo estudado representou uma fração do total de pacientes submetidos à CPM no serviço, o que pode indicar uma seleção criteriosa de pacientes. Observou-se redução significativa na dose do radiofármaco recebida pelos pacientes que tiveram apenas imagem de estresse em comparação com a dose prevista para a realização com protocolo padrão, com redução de 77% na exposição à radiação. Os resultados indicam que a imagem de repouso é desnecessária em pacientes com CPM de estresse normal. Selecionar quem necessitará ou não da imagem de repouso reduz os custos do exame, minimizando tempo de imagem e dosagem de radiofármacos, melhorando o rendimento do laboratório e reduzindo significativamente a exposição à radiação. Vários avanços técnicos recentes, como a avaliação da função contrátil global e segmentar, a correção de atenuação e a quantificação das imagens de perfusão, aumentaram a confiança na interpretação de um estudo como normal apenas com as imagens de estresse^{3,10,12}.

O exame só foi considerado inequivocamente normal quando apresentou perfusão homogênea na parede do VE, tamanho da cavidade normal e fração de ejeção $\geq 50\%$ com a contratilidade regional normal, e a análise quantitativa revelou os perfis circunferenciais das imagens dentro dos limites da normalidade de até 2 desvios padrão, em comparação com os perfis de pacientes sem DAC de um banco de dados de normais¹².

Foi demonstrada ausência de eventos fatais e de revascularização nessa amostra de apenas estresse. Uma amostra maior pode tornar seguro esse algoritmo de interpretação. Poucos estudos publicados abordam a viabilidade de imagens apenas de estresse e desfechos clínicos. Na avaliação de 652 pacientes com baixa a intermediária probabilidade de DAC submetidos a CPM de apenas estresse e com seguimento médio de 22,3 meses, observou-se que a maioria (93%) foi submetida a estresse em esteira, com os 43 pacientes restantes submetidos a estresse farmacológico com dipiridamol. Dos pacientes, 37%

necessitaram de imagens de repouso, mas foram interpretadas como normais com base nas imagens após a correção de atenuação. A taxa global de eventos cardíacos foi baixa (0,6%), sem mortes cardíacas e com apenas 1 infarto do miocárdio não fatal. Da mesma forma, no acompanhamento de 116 pacientes após CPM normal de estresse, foi observada taxa de mortalidade de apenas 0,9% ao ano. Uma CPM normal em geral define um grupo com risco anual < 1% para morte cardíaca e infarto do miocárdio não fatal em 0,5%.

CONCLUSÃO

Pacientes com CPM-SPECT normal com base na imagem de apenas estresse têm taxa de mortalidade baixa, semelhante à daqueles com exames normais submetidos ao protocolo padrão de estresse e repouso. O protocolo de apenas estresse em população de baixa probabilidade pré-teste de DAC que resulta em estudos normais mostrou-se um protocolo viável, que pode ser implementado com o objetivo de reduzir a exposição à radiação e o tempo de realização do exame. No entanto, esse protocolo requer triagem inicial rígida e controle de qualidade rigoroso e minucioso na interpretação das imagens.

REFERÊNCIAS

1. Cerqueira MD, Weissman NJ. Cardiovascular imaging physician certification in the era of multimodality imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(1):112-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.002.
2. Löfgren J, Mortensen J, Rasmussen SH, Madsen C, Loft A, Hansen AE, Oturai P, Jensen KE, Mork ML, Reichkender ML, Hojaard L, Fischer BM. A prospective study comparing ^{99m}Tc-hydroxyethylene-diphosphonate planar bone scintigraphy and whole-body SPECT/CT with ¹⁸F-Fluoride PET/CT and ¹⁸F-Fluoride PET/MRI for diagnosing bone metastases. *J Nucl Med*. 2017;58(11):1778-1785. doi: 10.2967/jnumed.116.189183.
3. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G, Fusini L, Soldi M, Del Torto A, Mushtaq S, Conte E, Calligaris G, De Martini S, Ferrari C, Galli S, Grancini L, Olivares P, Ravagnani P, Teruzzi G, Trabattoni D, Fabbiochi F, Montorsi P, Rabbat MG, Bartorelli AL, Pepi M. Diagnostic accuracy of simultaneous evaluation of coronary arteries and myocardial perfusion with single stress cardiac computed tomography acquisition compared to invasive coronary angiography plus invasive fractional flow reserve. *Int J Cardiol*. 2018. pii: S0167-5273(18)33743-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.065.
4. Hendel RC et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53:2201-29.
5. Song I, Yi JG, Park JH, Kim MY, Shin JK, Ko SM. Diagnostic performance of static single - scan stress-perfusion cardiac computed tomography in detecting hemodynamically significant coronary artery stenosis: a comparison with combined invasive coronary angiography and cardiovascular magnetic resonance-myocardial perfusion imaging. *Acta Radiol*. 2018; 59(10):1184-93. doi: 10.1177/0284185117752553.
6. Azarbar S, Salardini A, Dahdah N, Lazewatsky J, Sparks R, Portman M, Crane PD, Lee ML, Zhu Q. A phase-II, open-label, multicenter trial to determine the dosimetry and safety of ^{99m}Tc-sestamibi in pediatric subjects. *J Nucl Med*. 2015; 56(5):728-36. doi: 10.2967/jnumed.114.146795.
7. Chang SM, Nabi F Normal stress-only versus standard stress/rest myocardial perfusion imaging: similar patient mortality with reduced radiation exposure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 55:221-30
8. Taqueti VR, Dorbala S, Wolinsky D, Abbott B, Heller GV, Bateman TM, Mieres JH, Phillips LM, Wenger NK, Shaw LJ. Myocardial perfusion imaging in women for the evaluation of stable ischemic heart disease-state-of-the-evidence and clinical recommendations. *J Nucl Cardiol*. 2017; 24(4):1402-26. doi: 10.1007/s12350-017-0926-8.
9. Palyo RJ, Sinusas AJ, Liu YH. High-sensitivity and high-resolution SPECT/CT Systems Provide Substantial dose reduction without compromising quantitative precision for assessment of myocardial perfusion and function. *J Nucl Med*. 2016 ; 57 (6): 893 - 9. doi: 10.2967/jnumed.115.164632.
10. Al-Mallah MH, Pascual TNB, Mercuri M, Vitola JV, Karthikeyan G, Better N, Dondi M, Paez D, Einstein AJ; INCAPS Investigators Group. Impact of age on the selection of nuclear cardiology stress protocols: The INCAPS (IAFA nuclear cardiology protocols) study. *Int J Cardiol*. 2018; 259:222-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.060.
11. Dantas RN Jr, Assuncao AN Jr, Marques IA, Fahel MG, Nomura CH, Avila LFR, Giorgi MCP, Soares J Jr, Meneghetti JC, Parga JR. Myocardial perfusion in patients with suspected coronary artery disease: comparison between 320-MDCT and rubidium-82 PET. *Eur Radiol*. 2018; 28(6):2665-24. doi: 10.1007/s00330-017-5257-2.
12. Rodrigues CVB, Oliveira A, Wiefels CC, Leão MS, Mesquita CT. Current practices in myocardial perfusion scintigraphy in Brazil and adherence to the IAFA recommendations: Results of a cross-sectional study. *Arq Bras Cardiol*. 2018 ; 110 (2) : 175 - 80 . doi: 10.5935/abc.20180023.