

Cintilografia de perfusão miocárdica utilizando apenas estresse é seguro em pacientes de baixa probabilidade pré-teste de doença arterial coronária e reduz exposição à radiação

Myocardial perfusion imaging using only stress is safe in patients of low probability pre-test of coronary artery disease and reduces radiation exposure

Maria Luiza Curi Paixão^{1/+}, Maíra A. Ximenes, Eric C Arraes², Carlos A. Ximenes^{3,4}, Eduardo L Paixão⁴

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

RESUMO: Introdução: Cintilografia de Perfusão Miocárdica (CPM) confere prognósticas e diretrizes atuais que recomendam realização do exame sob o protocolo padrão de repouso/estresse (R/E). **Objetivo:** Avaliar o prognóstico da CPM utilizando o protocolo de apenas estresse em população de baixo risco. **Métodos:** O estudo prospectivo incluiu 46 pacientes consecutivos após CPM. Aqueles que preencheram os seguintes critérios na admissão realizaram a fase de estresse inicialmente: 1. Baixa probabilidade pré-teste (<50%) de Doença Arterial Coronária (DAC) significativa baseada nos critérios de Diamond e Forrester; 2. Capazes de realizar estresse em esteira ergométrica; 3. Não terem diagnóstico prévio de DAC; 4. Terem o eletrocardiograma (ECG) 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% - 46%). A média das idades foi de 40 anos (30 - 49), 60% era do sexo feminino. Os incluídos foram submetidos à fase de estresse, sob o protocolo de Bruce; a frequência cardíaca (FC) média alcançada foi 92,9% da FC máxima prevista para a idade. Todos os envolvidos alcançaram carga de trabalho ≥ 6 METS (média 9,4 MET). Se a imagem de estresse fosse normal de forma inequívoca era finalizada o exame. Qualquer suspeita de artefatos e/ou presença de defeitos perfusionais no estresse, os participantes realizavam o repouso e eram excluídos do estudo. **Resultados:** O ECG de estresse revelou alterações do seguimento ST em 30% dos participantes, com padrão ascendente em 35%, horizontal em 7% e descendente em 57%. Nenhum deles referiu angina na fase de estresse. A duração média do exame foi de 115 min (protocolo padrão R/E 240 min). A dose do radio fármaco (Tc99m-MIBI) injetada foi significativamente menor do que a prevista para o protocolo padrão (9,2 mCi, vs 33,9 mCi – $p < 0,00001$) com redução a exposição à radiação de 77% (2,5 mSv vs 11,4mSv). O seguimento foi obtido em todos os participantes com uma 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 a 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 ≥ 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.

⁺Correspondência do autor:luu.curi@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) utilizando tomografia por emissão de fóton único (SPECT) para a detecção de isquemia em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), tem ampla utilização clínica e demonstrou ter alta precisão e valor prognóstico incremental¹. O uso de radiação ionizante para fins diagnósticos tem sido crescente e profissionais estão examinando a utilização de testes diagnósticos de como a exposição à radiação pode ser reduzida². Existem três questões críticas a considerar e responder em relação à exposição à radiação e ao desempenho do CPM em um paciente em particular: o teste de CPM é apropriado e necessário neste paciente?; como o protocolo CPM pode ser otimizado para fornecer a menor dose de radiação possível, mantendo a precisão do diagnóstico?; Como as novas tecnologias podem ser utilizadas para fornecer a menor dose de radiação possível, mantendo a precisão do diagnóstico?³.

A *American Society of Nuclear Cardiology* (ASNC) estabeleceu metas de redução à exposição à radiação. Talvez o mais importante ponto a ser introduzido nesta estratégia é a educação médica continuada. A *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) e a ASNC conjuntamente publicaram diretrizes para as indicações da realização de CPM, que foram classificadas em apropriadas, inapropriadas e incertas. Ou seja, a indicação correta do exame favorece a estratégia de redução a exposição à radiação⁴. Outra importante estratégia para redução a exposição é a realização do protocolo de apenas estresse⁵.

Segundo as diretrizes da ASNC, a CPM tem um protocolo padrão que envolve dois *sets* de imagens, repouso/estresse ou vice-versa, quando é injetado o radio fármaco em cada fase para a aquisição das imagens da perfusão miocárdica. O exame pode ser feito em protocolo de um dia ou dois dias. Quando é feito em protocolo de um dia, sempre a primeira fase tem dose menor do radio fármaco, calculada pelo peso do paciente, e a segunda é três vezes superior a primeira. A maioria dos serviços de cardiologia nuclear usa repouso/estresse em protocolo de um dia, com intervalo entre as fases de duas horas, totalizando três a quatro horas para a realização de todo o exame. O paciente é injetado em repouso e depois de uma hora é feita uma imagem da perfusão em repouso. Duas horas após a injeção inicial, é feito o estresse (físico ou farmacológico) e depois nova série de imagens da perfusão é realizada. No final é feita análise da perfusão no estresse que é comparada com a captação em repouso. Existem várias razões potenciais para adquirir dois *sets* 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, significativo número dos exames é normal, ou seja, imagem de estresse normal; o repouso serve apenas para comparar com o estresse. Se o estresse for normal, o repouso quase sempre não ajudará do ponto de vista diagnóstico e prognóstico. Esse fato é mais comum nos pacientes de baixa probabilidade pré-teste de DAC. Considerando o teorema de Bayes, a probabilidade de

determinada doença existir, dependerá da prevalência desta na população estudada⁷. Assim, os pacientes de baixa probabilidade pré-teste de DAC, baseado em idade, sexo e característica do sintoma, já entram para fazer o exame com grande chance de ter o exame normal. O melhor uso de estratégia de imagem apenas no estresse é provável que seja útil na população selecionada de risco baixo ou baixo a intermediário, em quem se espera que o estudo de estresse seja normal. A ASNC acredita que, para o uso apropriado desta estratégia é essencial que os médicos sejam altamente experientes e que possam julgar sobre quem se beneficiará da imagem de repouso⁸.

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

No Brasil, poucos serviços utilizam este protocolo. Para que isso seja implantado é fundamental boa avaliação pré-teste, considerando todas as variáveis acima. A maioria destes pacientes são mulheres e homens jovens que tem angina atípica, ou são assintomáticos com teste ergométrico não conclusivo. Quando o exame é normal o prognóstico é bom tendo

frequência de eventos duros (morte, IM 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, em Recife, Brasil. Entre dezembro de 2015 e junho de 2017 foram avaliados, de forma prospectiva, pacientes utilizando 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 – onde é considerada para definir esta probabilidade, a idade, sexo e a característica da dor precordial; 2. Condições de realizar estresse em esteira ergométrica; 3. Sem diagnóstico prévio de DAC (infarto do miocárdio (IM) ou revascularização do miocárdio); 4. ECG 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, normalmente 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, de acordo com 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, 60 *stops* de 18 segundos cada, com os batimentos cardíacos sincronizados para a obtenção das imagens GPECT para a 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, eixo-longo vertical e horizontal. Em seguida, foram processadas no software Wackers-Liu (Yale University) de análise quantitativa, para se obter os perfis circunferenciais das imagens de estresse, e compará-los com os 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 apenas as imagens normais inequívocas foram utilizadas. 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 através de contato telefônico ou por questionário enviado para seu endereço de correspondência.

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

RESULTADOS

Foram avaliados 46 pacientes, 60% do sexo feminino, média das idades de 40 anos (30-49 anos), 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% (4-46%). Os pacientes foram submetidos a fase de estresse sob o protocolo de Bruce; a frequência cardíaca média (FC) alcançada foi 92,9% da FC máxima prevista para a idade. Todos os pacientes alcançaram uma carga de trabalho ≥ 6 MET (média de 9,4 MET). O ECG de estresse revelou alterações do segmento ST compatíveis com padrão de resposta isquêmica do miocárdio em 30% dos pacientes, onde o infra desnivelamento do segmento ST ascendente aferido a 80ms do ponto J esteve presente em 35% dos pacientes, infra desnivelamento horizontal aferido no ponto J ocorreu em 7% dos pacientes e 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 240min. A dose média injetada do radio fármaco para o estresse foi de 9,2mCi – a dose prevista total para o protocolo repouso/estresse seria de 39,9 mCi. Isso resultou em redução na exposição à radiação de 77% (2,5 mSv vs 11,4 mSv). O seguimento foi possível em todos os pacientes com média de 19,9 meses (variando de 6 a 34 meses). Neste 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 uma CPM normal, através da avaliação de eventos duros e revascularização do miocárdio, em um período de acompanhamento de 19,9 meses. Foi observado que a taxa de eventos foi zero nessa amostra; em

outros estudos, a taxa de eventos quando foi usada esta técnica revelou baixa frequência de eventos (<1% ao ano) semelhante a aquelas obtidas quando usado o protocolo de estresse e repouso³. Isso foi verdade, independente da idade do paciente, sexo, fatores de risco clínicos, história de DAC ou da modalidade estressora usada em conjunto com a CPM.

É importante ressaltar que o grupo estudado representou uma fração do total de pacientes submetidos a um CPM no serviço, o que pode indicar criteriosa seleção de pacientes. Observou-se que houve redução significativa na dose do radiofármaco recebida pelos pacientes que tiveram imagem única de estresse versus 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 adicional é desnecessária em pacientes com CPM de estresse normal. Selecionar quem necessitará ou não da imagem de repouso reduzirá o custo do exame, eliminando o tempo de imagem desnecessário e doses de radio fármacos, 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 para interpretar um estudo como normal apenas com as imagens de estresse^{3,10,12}.

Foi definido exame como normal de forma inequívoca somente se a perfusão for homogênea na parede do VE, o tamanho da cavidade fosse normal, a fração de ejeção $\geq 50\%$

com a contratilidade regional normal, e a análise quantitativa revele os perfis circunferenciais das imagens dentro dos limites da normalidade de até 2 desvios padrão, quando comparado com os perfis de pacientes sem DAC de um banco de dados de normais¹².

A ausência de eventos fatais e revascularização, nessa amostra de apenas estresse, foram demonstradas. Maior amostra pode tornar esse algoritmo de interpretação seguro. Existem poucos estudos publicados abordando a viabilidade de imagens somente 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 22,3 meses foi observado que maioria dos pacientes (93%) foi submetida a estresse em esteira, com os 43 pacientes restantes submetidos a estresse farmacológico com dipiridamol. Trinta e sete por cento 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 em 0,6%, sem mortes cardíacas e apenas 1 infarto do miocárdio não fatal. Da mesma forma, no acompanhamento de 116 pacientes após uma CPM normal de estresse apenas com uma taxa de mortalidade de 0,9% ao ano. Uma CPM normal geralmente 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 tem taxa de mortalidade baixa semelhante àqueles 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 ser um protocolo viável e que pode ser implantado com o objetivo de reduzir exposição à radiação e tempo para a realização do exame, porém requer uma rígida triagem inicial e um rigoroso e minucioso controle de qualidade 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 99mTc-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, Fabbicchi 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-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. Aphasei-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.