



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA MARGARIDA DE JESUS SILVA SANTOS

***PET NA AVALIAÇÃO DA DOENÇA CARDÍACA
ISQUÉMICA - ISQUÉMIA E VIABILIDADE
MIOCÁRDICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA MARIA JOÃO FERREIRA
DOUTOR ROGÉRIO TEIXEIRA**

MARÇO/2012

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Maria João Ferreira, pela orientação atenta, pelo incentivo, pela confiança, pela disponibilidade, pelo empenho e pela competência com que me ajudou a ultrapassar algumas dificuldades.

Agradeço ao Doutor Rogério Teixeira, pela confiança, pela disponibilidade e pela competência com que me ajudou a ultrapassar algumas dificuldades.

Agradeço aos meus familiares e amigos que tanto têm contribuído para a minha formação tanto académica como pessoal.

Índice

Resumo	5
Abstract.....	6
1. Introdução teórica.....	7
1.1. Definição de viabilidade miocárdica	8
1.2. A PET cardíaca	9
1.2.1. Aspetos técnicos da PET – breve explicação sobre a aquisição de imagem e interpretação	9
1.2.2. Marcadores Radioativos	10
1.2.3. Avaliação da viabilidade miocárdica.....	13
2. Revisão de estudos recentes	19
2.1. Resultados de ensaios clínicos	19
2.2. Melhoria regional da função ventricular esquerda.....	22
2.3. Melhoria global da função ventricular esquerda.....	23
2.4. Melhoria dos sintomas de insuficiência cardíaca e da capacidade física.....	24
2.5. Diminuição da mortalidade.....	25
2.6. Limitações destes estudos	33
3. Recomendações.....	36
4. Comparação com outros métodos de imagem.....	36
5. Conclusões	43

6. Referências bibliográficas	44
-------------------------------------	----

Resumo

A doença cardíaca isquémica é, nos tempos de hoje, a doença que causa mais mortes e incapacidade, acarretando, por isso, maiores custos económicos que qualquer outra patologia nos países desenvolvidos. A avaliação dos pacientes com esta patologia tem-se modificado ao longo das duas últimas décadas, com a crescente acessibilidade dos meios complementares de diagnóstico, nomeadamente da tomografia de emissão de positrões cardíaca. A aplicação clínica da tomografia de emissão de positrões na doença cardíaca isquémica centra-se em duas áreas fundamentais: por um lado a quantificação do fluxo de sangue coronário e identificação de áreas de isquémia, por outro, através da avaliação metabólica do músculo cardíaco e identificação de miocárdio viável. O termo viabilidade miocárdica é usado para descrever miocárdio disfuncional devido a doença isquémica, com cicatriz ausente ou limitada e, por isso, com potencial recuperação funcional. Ao reverter as condições que provocam isquémia, haverá recuperação funcional do miocárdio se este for viável, melhorando assim a sobrevida destes pacientes. Existem vários métodos de avaliação tanto da isquémia como da viabilidade miocárdica mas esta revisão foca apenas a avaliação diagnóstica e a estratificação de risco, do doente com doença cardíaca isquémica, utilizando a tomografia de emissão de positrões cardíaca. Será feita uma revisão da literatura existente acerca da importância da identificação de viabilidade miocárdica e do interesse da tomografia de emissão de positrões neste contexto.

Palavras-chave: PET; ^{18}F FDG; viabilidade miocárdica; insuficiência cardíaca; metabolismo.

Abstract

Nowadays, the ischemic heart disease is the condition that causes more deaths and disability in developed countries, leading to higher economic costs than any other disease. The assessment of patients with this disease has changed over the past two decades, with the increased accessibility to additional diagnostic tests, namely cardiac positron emission tomography. The clinical application of positron emission tomography in ischemic heart disease focuses on two main areas: firstly, the measurement of coronary blood flow and identification of areas of ischemia; secondly, the metabolic assessment of the cardiac muscle and identification of viable myocardium. The term myocardial viability is used to describe dysfunctional myocardium due to ischemic disease with absent or reduced scarring and therefore with potential functional recovery. By reverting the conditions that cause ischemia, there will be functional recovery of myocardium if it is viable, thereby improving patient survival. Several methods for assessment of both ischemia and myocardial viability are available; however this review focuses only on the diagnostic evaluation and risk stratification of patients with ischemic heart disease using cardiac positron emission tomography. The main objective will be to perform a revision of the existing literature about the importance of identifying myocardial viability and the relevance of positron emission tomography in this context.

Keywords: PET; ¹⁸F₂FDG; myocardial viability; heart failure; metabolism.

1. Introdução teórica

Glossário de abreviaturas
¹⁸FDG: [¹⁸ F]-2-fluoro2-deoxi-D-glucose
¹⁸FDG-PET: PET com estudo do metabolismo com ¹⁸ FDG
EAM: enfarte agudo do miocárdio
FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo
MET: índice metabólico
NYHA: New York Heart Association
PET: tomografia de emissão de positrões
RM: ressonância magnética
SPECT: tomografia computadorizada de emissão de fóton único
TAC: tomografia axial computadorizada
VE: ventrículo esquerdo
VPN: valor preditivo negativo
VPP: valor preditivo positivo

A insuficiência cardíaca, dado o número de doentes que envolve e o custo das várias terapêuticas, permanece um desafio para o clínico do século XXI. As últimas estatísticas da *American Heart Association* mostram que aproximadamente 5700 milhões de pessoas com mais de 20 anos, nos Estados Unidos da América, sofrem de insuficiência cardíaca e estima-se que os custos com procedimentos diagnósticos e

terapêuticos ultrapassam 29 mil milhões de dólares por ano (American Heart Association, 2012).

A causa mais importante de insuficiência cardíaca é a doença coronária crónica. Estudos de 1998 mostram que a doença coronária é responsável por cerca de 70% dos casos (Gheorghiade & Bonow, 1998).

Atualmente, são várias as opções terapêuticas disponíveis para pacientes com cardiopatia isquémica: terapêutica médica, cirurgia de revascularização miocárdica, dispositivos (cardiodesfibriladores, ressinchronizadores e dispositivos de assistência ventricular) e transplante cardíaco. Ao longo das últimas décadas tem vindo a ser comprovado que pacientes com diminuição da função ventricular mas com miocárdio viável poderão beneficiar de revascularização (Schinkel, Poldermans, Elhendy, & Bax, 2007). A avaliação da viabilidade miocárdica é assim fundamental na decisão terapêutica que se baseia no potencial benefício da revascularização cirúrgica e no risco operatório aumentado destes doentes.

Este trabalho de revisão bibliográfica tem como objeto a Tomografia de Emissão de Positrões (PET) e o seu papel na avaliação da viabilidade miocárdica em doentes com cardiopatia isquémica.

1.1. Definição de viabilidade miocárdica

O termo viabilidade miocárdica é usado para descrever miocárdio com disfunção contráctil grave, devido a isquémia, com cicatriz ausente ou limitada e, por

isso, com potencial recuperação funcional. Viabilidade é um conceito prospetivo, não implicando provas de recuperação funcional após intervenções terapêuticas (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

1.2. A PET cardíaca

Está bem estabelecido que a PET, usando [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxi-D-glucose (¹⁸FDG) é o *gold-standard* na avaliação da viabilidade miocárdica (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

1.2.1. Aspetos técnicos da PET – breve explicação sobre a aquisição de imagem e interpretação

O decaimento beta de um núcleo resulta na emissão de um positrão (β^+), que após colisão com um eletrão, dá origem à libertação de energia sob a forma de dois fotões de 511 keV. O princípio básico da PET é a deteção de fotões com a mesma coincidência temporal e que chegam em direções opostas a um detector em anel. A resolução espacial da PET situa-se atualmente entre os 4 e os 7 mm (Bengel, Higuchi, Javadi, & Lautamäki, 2009) (Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010).

1.2.2. Marcadores Radioativos

Marcadores radioativos são elementos radioativos, como o Rubídio-82 ou o Tálcio-201, que têm comportamento semelhante ao potássio; ou moléculas com comportamento muito semelhante a moléculas endógenas, onde são incorporados radionuclídeos (ex: amónia-13, $^{13}\text{NH}_3$ ou a ^{18}F -2-fluoro2-deoxi-D-glucose, ^{18}FDG) permitindo o seu uso no estudo de processos fisiológicos sem que estes sejam alterados. Os marcadores radioativos atualmente em uso na PET cardíaca podem ser classificados naqueles que permitem a avaliação da perfusão do miocárdio e naqueles usados na avaliação da viabilidade miocárdica. A FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou apenas 3 marcadores radioativos na PET cardíaca: Rubídio-82 (^{82}Rb), amónia marcada com azoto 13 ($^{13}\text{NH}_3$) e ^{18}F -2-fluoro2-deoxi-D-glucose (^{18}FDG) (Bengel, Higuchi, Javadi, & Lautamäki, 2009) (Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010).

1.2.2.1. Marcadores de Perfusão

O Rubídio-82 (^{82}Rb) é um catião com propriedades similares às do potássio e por isso, a sua entrada no miocárdio envolve a Na^+/K^+ ATPase. Tem uma semivida de 78 segundos e uma extração na primeira passagem de 65%. A qualidade das imagens encontra-se diminuída pela elevada energia dos positrões emitidos, pela curta semivida do marcador e pela baixa fração de extração.

O transporte transmembrana da amónia marcada com azoto-13 ($^{13}\text{NH}_3$) ocorre por difusão passiva ou ativa através da Na^+/K^+ ATPase. Tem uma semivida de 10 minutos e uma extração na primeira passagem de 80%. Imagens de boa qualidade poderão ser obtidas usando $^{13}\text{NH}_3$ devido à sua retenção no miocárdio e a sua rápida *clearance* do sangue.

A maior vantagem do ^{82}Rb em relação ao $^{13}\text{NH}_3$ é que pode ser produzido num gerador Estrôncio-82/Rubídio-82, ao contrário do $^{13}\text{NH}_3$ que necessita de um ciclotrão (Bengel, Higuchi, Javadi, & Lautamäki, 2009) (Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010).

1.2.2.2. Marcadores de viabilidade

Existem vários marcadores para estudo da viabilidade miocárdica (figura 1).

Nestes incluem-se aqueles que permitem a avaliação do:

- metabolismo da glicose como a ^{18}FDG e a ^{11}C -glicose;
- metabolismo dos ácidos gordos como o ^{11}C -palmitato;
- metabolismo oxidativo como o ^{11}C - acetato e o ^{15}O - O_2

(Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010).

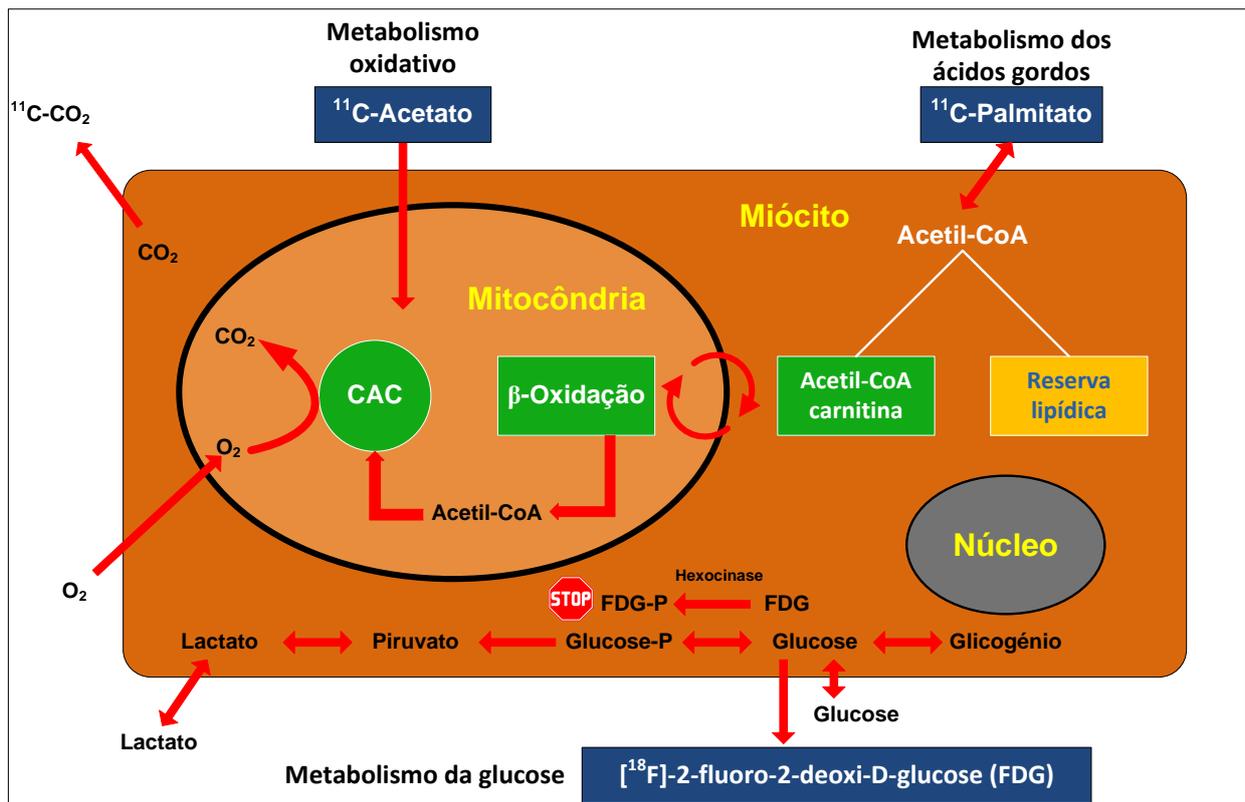


Figura 1 - Radiomarcadores de metabolismo que podem ser usados na PET, de acordo com o tipo de metabolismo que se pretende estudar: da glicose, dos ácidos gordos ou oxidativo. Estão ilustradas as reações ocorridas com cada marcador. CAC: ciclo do ácido cítrico. Adaptado de Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010.

O ^{18}F FDG é o marcador mais usado e mais validado no estudo do metabolismo miocárdico. Encontra-se facilmente disponível devido ao seu grande uso na área da oncologia. É um análogo da glicose em que o grupo 1-OH é substituído por um átomo ^{18}F . É transportado para o cardiomiócito pelos mesmos transportadores da glicose e é fosforilado para ^{18}F FDG-6-fosfato. Esta é uma reação unidirecional, o que significa que o aumento temporal da concentração de ^{18}F FDG-6-fosfato no miócito é proporcional ao seu transporte e à atividade da hexocinase. No entanto, ao contrário da glicose, ^{18}F FDG não é sujeito a mais processos de metabolização e permanece, assim, retido no cardiomiócito como ^{18}F FDG-6-fosfato (Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010).

Tal como o metabolismo da glicose, o processamento da ^{18}F FDG é fortemente influenciado pelo contexto metabólico, em particular pelos níveis plasmáticos de insulina e de ácidos gordos livres. Apesar de a insulina estimular o *uptake* cardíaco de glicose (e de ^{18}F FDG), os ácidos gordos livres inibem a acumulação de glicose (e de ^{18}F FDG). Esta situação pode ser mimetizada com ingestão oral ou infusão de glicose (que estimula a libertação de insulina endógena) ou com uma infusão de insulina (Schinkel, Poldermans, Elhendy, & Bax, 2007) (Bengel, Higuchi, Javadi, & Lautamäki, 2009) (Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010). A maioria dos estudos executados com ^{18}F FDG foi efetuada após a ingestão de uma solução oral de glicose (Schinkel, Poldermans, Elhendy, & Bax, 2007).

1.2.3. Avaliação da viabilidade miocárdica

1.2.3.1. Metabolismo no miocárdio normal e no miocárdio isquémico

O miocárdio tem elevada necessidade de energia. Na sua produção são alguns os substratos utilizados, sendo os ácidos gordos livres e a glicose os mais importantes. O lactato, os corpos cetónicos e os aminoácidos constituem fontes menos significativas de energia.

Em condições normais quase toda a formação de ATP (95%) no cardiomiócito provém da fosforilação oxidativa na mitocôndria, com o restante proveniente da

glicólise e da formação de ATP no ciclo do ácido cítrico. Este metabolismo pode ser regulado por diferentes fatores, como o fluxo coronário, a disponibilidade em oxigénio, o estado inotrópico e a concentração de hormonas. Também o estado nutricional do tecido influencia o metabolismo sendo que este varia entre a fase de jejum, com baixas taxas de *uptake* de glicose e lactato e altas taxas de *uptake* e oxidação de ácidos gordos livres, e a fase pós-prandial com elevadas taxas de *uptake* e oxidação de glicose e lactato e mínimo *uptake* de ácidos gordos livres. A idade também é um fator de influência; no feto o cardiomiócito vive à custa da glicólise enquanto pouco tempo depois do nascimento, os ácidos gordos livres são o principal substrato, isto é, a célula estaminal cardíaca utiliza preferencialmente a via da glicólise, ao contrário do cardiomiócito diferenciado. Com o envelhecimento há um declínio no metabolismo dos ácidos gordos e um aumento relativo da contribuição do metabolismo da glicose (Stryer, Tymoczko, & Berg, 2004) (Knuuti & Tuunanen, 2010) (Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010).

A isquémia miocárdica altera completamente o substrato metabólico. À medida que o fluxo sanguíneo e o oxigénio diminuem, o metabolismo oxidativo diminui. A isquémia associa-se ao aumento da glicólise e diminuição da produção de ATP havendo uma translocação de transportadores de glicose para a membrana plasmática, resultando num excesso de piruvato e lactato. Em estados ligeiros de isquémia, o lactato é removido do miocárdio pelo fluxo sanguíneo residual acumulando-se, portanto, quando o fluxo sanguíneo diminui nos estados mais graves de isquémia. O aumento da concentração de lactato inibe a glicólise, levando a uma diminuição dos gradientes de concentração transmembranares, rotura da membrana e morte celular. O metabolismo

residual de glicose no miocárdio disfuncional implica a presença de miocárdio viável mas funcionalmente comprometido (Knuuti & Tuunanen, 2010).

Uma alteração nos substratos metabólicos do miocárdio é reconhecida como uma das alterações bioquímicas da insuficiência cardíaca, sendo que alguns estudos experimentais sugerem que nos estadios severos mas não nos ligeiros ou moderados, a produção de energia pelo miócito se faz preferencialmente pela via glicolítica em detrimento da oxidação dos ácidos gordos (Stanley, Recchia, & Lopaschuk, 2005) (Knuuti & Tuunanen, 2010) (Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010).

1.2.3.2. Conceito de miocárdio atordoado (stunning) e hibernante

Quando ocorre isquémia aguda do miocárdio a função contráctil segmentar correspondente à área de oclusão coronária diminui. Esta disfunção pode persistir por um período variável de tempo, após o episódio de isquémia, mas eventualmente resulta em recuperação funcional total, mesmo após ser revertida a obstrução. Este fenómeno é designado por miocárdio atordoado (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008). Algumas situações clínicas em que este fenómeno pode estar presente são o enfarte agudo do miocárdio, pós-operatório de cirurgia cardíaca ou de intervenção coronária percutânea.

Rahimtoola descreveu, em 1989, o termo hibernação como sendo uma condição de contração anormal crónica atribuída a uma deficiente perfusão do miocárdio, em pacientes com doença coronária, nos quais a revascularização resulta na recuperação da função ventricular (Rahimtoola, The hibernating myocardium, 1989). É usado frequentemente como sinónimo de viabilidade, sendo uma definição retrospectiva,

baseada na recuperação funcional após intervenções terapêuticas (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008). Este fenómeno tem um importante significado clínico visto que é normalmente manifestação de uma isquémia miocárdica crónica. Aproximadamente 50% dos pacientes com doença coronária obstrutiva crónica têm miocárdio hibernante e podem beneficiar de revascularização (Rahimtoola, La Canna, & Ferrari, Hibernating myocardium: another piece of the puzzle falls into place, 2006) (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007).

Mais do que duas entidades distintas, o atordoamento e a hibernação representam diferentes níveis de dano ultraestrutural dos miócitos. Biópsias em doentes com disfunção ventricular mostraram que o miocárdio hibernante se caracteriza por um número reduzido de filamentos contrácteis (sarcómeros), uma acumulação de glicogénio nos espaços previamente ocupados pelos miofilamentos, mitocôndrias pequenas, e um retículo sarcoplasmático quase ausente (Schinkel, Bax, Delgado, Poldermans, & Rahimtoola, 2010).

Ambos os fenómenos (hibernação e o atordoamento) são formas de viabilidade miocárdica, visto que ambos são passíveis de recuperação funcional (Schinkel, Bax, Delgado, Poldermans, & Rahimtoola, 2010).

A recuperação de miocárdio viável pode ocorrer durante um período superior a um ano. Tal poderá ser explicado pelo facto de segmentos disfuncionais poderem apresentar diferentes níveis de alterações estruturais (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

1.2.3.3. Avaliação da viabilidade miocárdica

A avaliação da viabilidade miocárdica com ^{18}F FDG-PET baseia-se na sua capacidade de distinguir os dois principais mecanismos patogénicos da disfunção crónica do miocárdio na cardiopatia isquémica: perda irreversível de miocárdio devido a enfarte prévio (cicatriz) e perda reversível e parcial de contractilidade como resultado de isquémia crónica ou repetitiva (hibernação).

A ^{18}F FDG PET tradicional requer a comparação entre um estudo de perfusão e um estudo de avaliação do metabolismo miocárdico. O estudo de perfusão é feito em repouso com protocolos estandardizados e comparado com o estudo metabólico.

Para o estudo metabólico com ^{18}F FDG, os pacientes são estudados após ingestão de uma solução oral de glicose. Se tiverem tolerância diminuída à glicose ou Diabetes Mellitus, é-lhes administrada insulina.

A comparação entre as imagens de perfusão e metabolismo pode originar um de quatro padrões. (Tabela 1)

Tabela 1 - Os 4 padrões distintos obtidos por comparação das imagens de perfusão e metabolismo de ^{18}F FDG

Perfusão	Metabolismo de glicose	Padrão
Preservado	Preservado	Normal ou stunning crónico (viável)
Reduzido	Preservado	Mismatch – não correspondência (viável em hibernação)
Reduzido	Reduzido	Match – correspondência (não viável – cicatriz)
Preservado	Reduzido	Reverse mismatch – correspondência invertida (metabolismo da glicose regional alterado)

Miocárdio normal e miocárdio com atordoamento crónico apresentam perfusão e metabolismo da glicose preservados.

No *padrão perfusão-metabolismo mismatch (não-correspondência)*, a perfusão está diminuída enquanto o metabolismo está preservado. Este padrão é considerado como típico da hibernação miocárdica. (Figura 2)

No *padrão perfusão-metabolismo match (correspondência)*, há redução da perfusão e do metabolismo. Este padrão é indicativo da presença de cicatriz, isto é, áreas com este padrão estão irreversivelmente danificadas. As cicatrizes poderão ser depois divididas em subendocárdicas e transmurais dependendo da percentagem de *uptake* de ^{18}FDG . (Figura 2)

No *padrão reverse mismatch (correspondência inversa)*, há perfusão normal com redução do metabolismo. (Pode ser observado em várias patologias, como cardiomiopatias não isquémicas, bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His, atordoamento repetitivo, pacientes com diabetes.) (Schinkel, Poldermans, Elhendy, & Bax, 2007) (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008) (Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010).

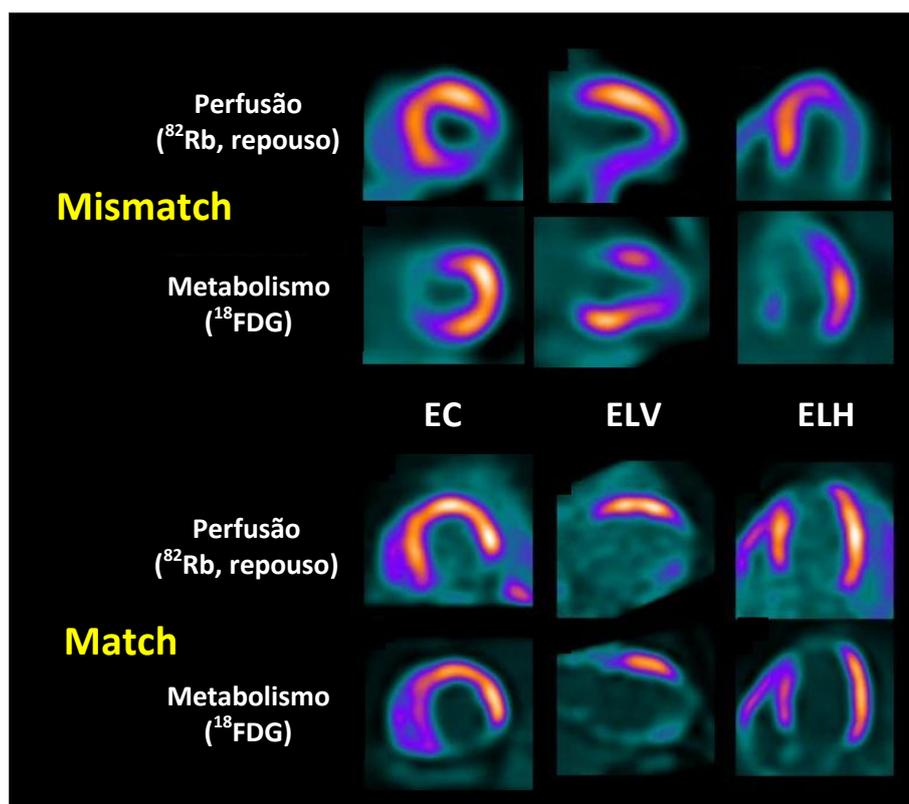


Figura 2 – Padrões de *mismatch* (não correspondência) e *match* (correspondência) perfusão/metabolismo usando ^{82}Rb e ^{18}F FDG. Em cima, padrão *mismatch* com perfusão reduzida e metabolismo preservado ou aumentado na parede infero-lateral indicando miocárdio viável. Em baixo, há correspondência (*match*) na parede inferior indicando cicatriz não viável. EC: eixo curto; ELV: eixo longo vertical; ELH: eixo longo horizontal. Imagem de Bengel, Higuchi, Javadi, & Lautamäki, 2009

2. Revisão de estudos recentes

2.1. Resultados de ensaios clínicos

Os ensaios clínicos atuais focaram vários resultados, incluindo: melhoria na função ventricular esquerda regional (segmentos), melhoria da função ventricular esquerda

global (fração de ejeção do ventrículo esquerdo – FEVE), melhoria dos sintomas clínicos de insuficiência cardíaca (classe funcional da *New York Heart Association* [NYHA]), melhoria na capacidade física (equivalentes metabólicos), prevenção de morte súbita (arritmias ventriculares) e sobrevida a longo prazo (Schinkel, Poldermans, Elhendy, & Bax, 2007) (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007) (Beanlands, et al., 2007).

Foi demonstrado que a FEVE é um marcador de prognóstico muito poderoso e a melhoria de função ventricular global após a revascularização é considerada a prova final de existência de viabilidade. No entanto, a maioria dos estudos existentes avaliaram apenas a melhoria segmentar (Schinkel, Poldermans, Elhendy, & Bax, 2007).

Alguns estudos examinaram a viabilidade em relação com uma mudança na FEVE e mostraram, consistentemente, que pacientes com uma quantidade substancial de tecido viável mostraram uma melhoria da FEVE após revascularização (Allman, Shaw, Hachamovitch, & Udelson, 2002) (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007).

Estudos existentes sugerem que cerca de 20%-30% do ventrículo esquerdo deve ser viável para permitir uma melhoria no FEVE (Schinkel, Poldermans, Elhendy, & Bax, 2007). Outros acrescentam diferentes valores consoante a técnica usada, sendo que o valor de miocárdio que deve ser viável andar pelos 38% para que haja uma melhoria de 5% ou mais da FEVE. Por outro lado existe consenso geral de que alterações na FEVE depois da revascularização estão linearmente correlacionadas com o número de segmentos viáveis (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

Esta informação foi confirmada por uma análise *post-hoc* (D'Egidio, et al., 2009) ao ensaio controlado e randomizado *PET and Recovery Following Revascularization-2*

(PARR-2) (Beanlands, et al., 2007). Neste estudo foi identificado um *cutoff* de *mismatch* (não correspondência) perfusão/metabolismo de mais de 7% como indicador do benefício da revascularização, em pacientes com cardiopatia isquémica. Foi demonstrado, também, que em pacientes com um valor igual ou inferior a este, o risco de evento cardíaco (morte, EAM, internamento hospitalar por causas cardíacas) não é significativamente diferente com ou sem revascularização. Com o aumento dos segmentos de *mismatch*, o risco de eventos cardíacos diminui com a revascularização (D'Egidio, et al., 2009). (Figura 3)

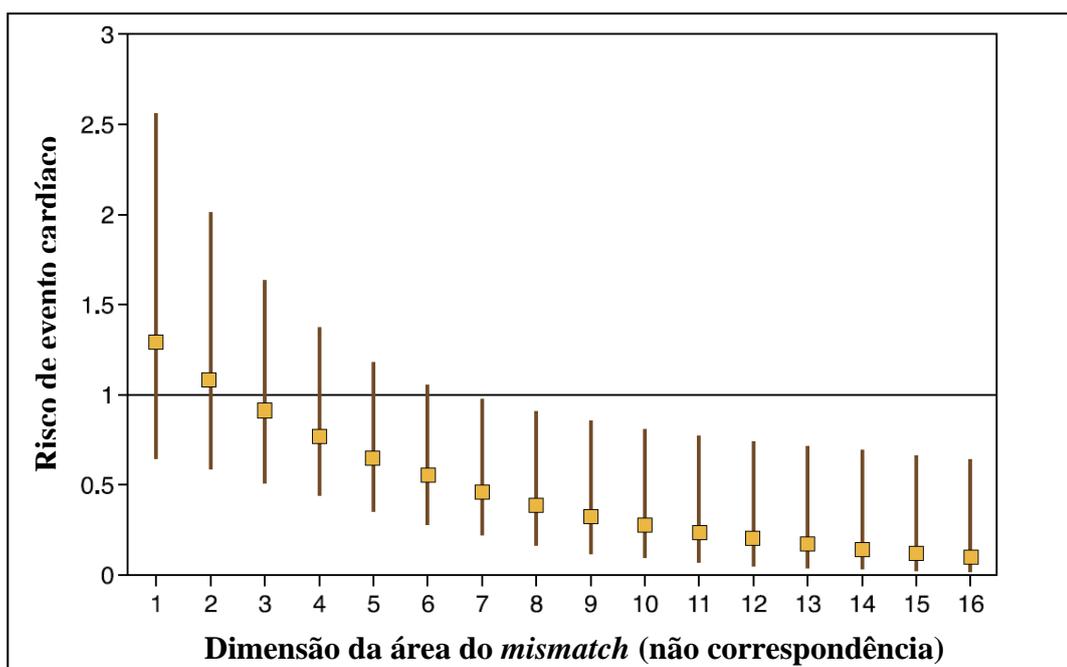


Figura 3 – Risco de evento cardíaco a vários níveis de *mismatch* medido como uma variável contínua. D'Egidio et al mostraram que para os doentes com *mismatch* <7% não há diferença significativa no risco de evento cardíaco com ou sem revascularização. Com o aumento do *mismatch* ($\geq 7\%$), há uma diminuição do risco naqueles que fizeram revascularização. Adaptado de D'Egidio et al., 2009.

Uma meta-análise posterior tentou chegar a um valor de *cutoff* para a presença de miocárdio viável, assumindo uma relação linear entre a quantidade de miocárdio viável e a sobrevivência após a revascularização. Inaba et al estimaram um valor *cutoff* para a ¹⁸FDG-PET de 25,8% de *mismatch* (não correspondência) perfusão/metabolismo (Inaba, Chen, & Bergmann, 2010).

De facto, a definição do valor de *cutoff* é importante. Alterar o valor de *cutoff* considerando um número superior de segmentos viáveis pode aumentar a especificidade mas diminui a sensibilidade do teste. A aplicação do teste a populações com uma alta prevalência de viabilidade resulta num valor preditivo positivo superior e um valor preditivo negativo inferior (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

2.2. Melhoria regional da função ventricular esquerda

Uma meta-análise de 2007 (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007) englobou 24 estudos reportando o uso da ¹⁸FDG-PET na previsão da recuperação segmentar da função contráctil. Mostrou uma sensibilidade e especificidade de 92% e 63%, respetivamente, com um valor preditivo positivo (VPP) e um valor preditivo negativo (VPN) de 74% e 84%, respetivamente (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007).

Uma análise de seis estudos em 280 pacientes (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008) concluiu uma sensibilidade e especificidade de 89% e 57%, respetivamente, com um VPP e um VPN de 73% 90%, respetivamente (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

No geral, as especificidades calculadas são menores que as sensibilidades, indicando que uma percentagem substancial de segmentos que são classificados como viáveis pela ^{18}FDG PET não melhoram em função após a revascularização. Isto poderá dever-se a vários fatores, entre os quais, a maior gravidade da lesão celular, a dilatação grave do VE, a duração da hibernação antes da revascularização (que será discutida posteriormente), questões relacionadas com a técnica de revascularização, seguimento num intervalo de tempo muito curto (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007).

2.3. Melhoria global da função ventricular esquerda

Na perspetiva clínica, a recuperação da função ventricular global, avaliada pelo aumento da FEVE, é mais importante que a recuperação regional. No entanto, o número de estudos sobre a recuperação global é limitado.

Schinkel et al. recolheram resultados de 16 estudos que usaram a ^{18}FDG -PET em 747 doentes. Três destes estudos facultaram dados suficientes sobre a capacidade diagnóstica: sensibilidade e especificidade de 83% e 64%, respetivamente, com um VPP e um VPN de 68% e 80%, respetivamente (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007).

Uma análise de 2008 com 20 estudos em 205 pacientes com $\text{FEVE} \leq 45\%$ estimou uma sensibilidade e especificidade de 81% e 65%, respetivamente para a melhoria global da função ventricular esquerda (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

2.4. Melhoria dos sintomas de insuficiência cardíaca e da capacidade física

Schinkel et al reuniram informação de 7 estudos que usaram a ^{18}F FDG-PET no estudo da viabilidade e que se focaram nestes resultados (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007).

Em quatro destes estudos verificou-se que a classe funcional da NYHA melhorou, em média, de 2,6 para 1,6 após a revascularização nos doentes com miocárdio viável. Não há informação sobre os pacientes sem miocárdio viável (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007).

Estudos que se focaram na melhoria da capacidade funcional verificaram que, sendo expressa em METS, melhorou de 4,3 para 6,2 depois da revascularização, em doentes com miocárdio viável, e de 5,4 para 6,5 após revascularização em doentes sem miocárdio viável (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007).

Um recente subestudo do ensaio controlado e randomizado *PET and Recovery Following Revascularization-2* (PARR-2) tentou averiguar se a estratégia diagnóstica com a ^{18}F FDG-PET e as suas recomendações terapêuticas têm impacto na qualidade de vida dos doentes (Shukla, et al., 2012). Foi utilizado como instrumento de avaliação da qualidade de vida os *scores* do *The European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D). Na comparação entre o ramo avaliado através da ^{18}F FDG-PET versus ramo avaliado de forma *standard* conclui-se existir uma tendência para *scores* EQ-5D maiores no ramo da ^{18}F FDG-PET, sendo que no tempo específico de 6 meses, houve uma diferença estatisticamente significativa entre eles. O subgrupo de doentes cuja terapêutica foi decidida com base na ^{18}F FDG-PET (ramo *ADHERE*) teve *scores* EQ-5D significativamente maiores em relação ao grupo controlo (Shukla, et al., 2012).

2.5. Diminuição da mortalidade

Uma meta-análise de 24 estudos não randomizados realizados entre 1992 e 1999 que incluíram 3088 pacientes com FEVE $\leq 40\%$ mostrou uma associação significativa entre revascularização e a taxa de sobrevivência em pacientes com disfunção ventricular esquerda e evidência de viabilidade miocárdica, independentemente da técnica usada. Esta meta-análise não mostrou qualquer benefício na revascularização na ausência de viabilidade significativa e reportou uma mortalidade maior entre os pacientes com miocárdio viável que foram tratados medicamente (Allman, Shaw, Hachamovitch, & Udelson, 2002).

Na meta-análise de 2007 de Schinkel et al, foram analisados 10 estudos que avaliaram o valor prognóstico da ^{18}F FDG-PET. Pacientes com miocárdio viável que fizeram revascularização tiveram a melhor sobrevivência, enquanto a taxa anual de mortalidade mais elevada foi obtida nos pacientes com miocárdio viável que fizeram terapêutica médica (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007). (Figura 4)

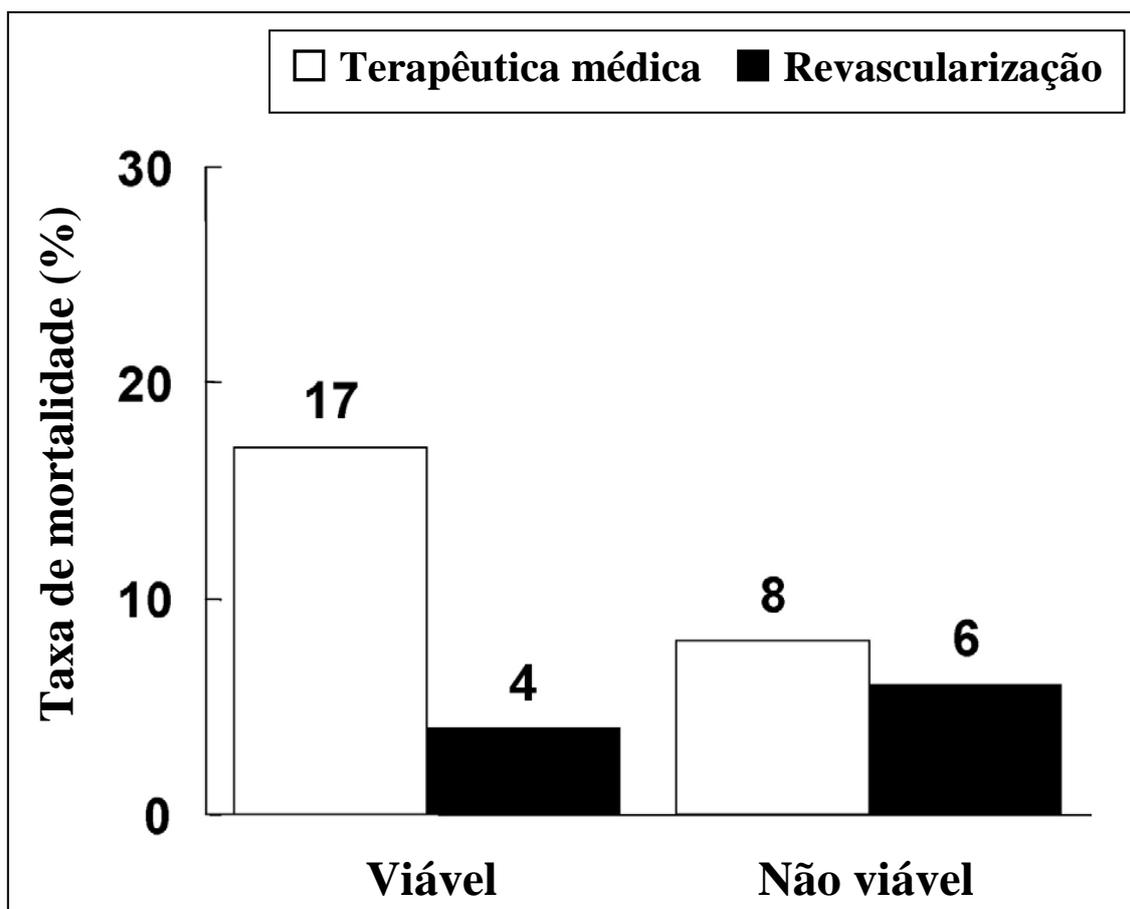


Figura 4 – Taxa de mortalidade anual em pacientes com miocárdio viável e não viável avaliados pela ^{18}F FDG PET em relação com o tratamento usado (terapêutica médica ou revascularização). Adaptado de Schinkel et al, 2007.

Outra análise de 14 estudos não randomizados publicados entre 1998 e 2006, separou os pacientes em 4 grupos consoante o tratamento proposto, médico ou revascularização, e a presença ou ausência de miocárdio viável (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008). Os resultados confirmam a tendência da análise de Allman et al, de maior taxa de sobrevivência nos pacientes tratados com revascularização e com miocárdio viável em relação aos que foram tratados medicamente. No entanto, ao contrário da análise de Allman et al, não se observaram diferenças na mortalidade nos

doentes tratados medicamente com ou sem viabilidade (Allman, Shaw, Hachamovitch, & Udelson, 2002).

Num estudo retrospectivo de 2010 (Boehm, et al., 2010), 476 pacientes com cardiomiopatia isquémica referidos para cirurgia de revascularização coronária entre 1994 e 2004 foram analisados. A sobrevivência pós-operatória foi comparada entre os pacientes selecionados para revascularização com base nos dados clínicos e angiográficos e pacientes que fizeram um estudo suplementar da viabilidade miocárdica com PET. Dentro do último grupo, alguns pacientes tinham miocárdio viável e fizeram revascularização enquanto outros, sem viabilidade miocárdica, foram selecionados para tratamento médico ou transplante. Os 476 pacientes foram assim comparados considerando 3 grupos: *standard* (revascularização sem exame de viabilidade pré-operatoriamente), PET+revascularização (miocárdio viável e revascularização) e PET+alternativas (miocárdio não viável e outras terapêuticas). As taxas de sobrevivência após 1, 5 e 10 anos no primeiro grupo foram de 90%, 62% e 35,5% e no segundo foi de 92%, 73% e 54%, respetivamente. No terceiro grupo a taxa de sobrevivência foi 61,5% (0,8 anos) e 29% (4,8 anos). Evidentemente que no grupo *standard* existiriam doentes com grande quantidade de tecido cicatricial que não foram excluídos. A dimensão dos grupos também não foi igual. No entanto, este estudo reforça o importante papel da ^{18}F FDG-PET no planeamento da estratégia terapêutica em doentes com cardiopatia isquémica (Boehm, et al., 2010).

Inaba et al. concluíram que o aumento da sobrevivência nos doentes estudados através ^{18}F FDG-PET revascularizados em relação àqueles apenas tratados medicamente foi de 4,9% por cada aumento de 1% na quantidade de miocárdio viável (Inaba, Chen, & Bergmann, 2010).

Todos estes dados apontam para o facto de pacientes com viabilidade, revascularizados, terem o melhor prognóstico.

Como já referido, apenas um ensaio clínico controlado e randomizado foi efetuado neste âmbito. Trata-se do ensaio PARR-2 (*F-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease*) cujo objetivo foi aferir se a utilização da ^{18}F FDG-PET no processo de decisão clínica resulta numa melhoria clínica comparativamente ao processo standard em que a PET não estava disponível (Beanlands, et al., 2007).

Este foi um ensaio multicêntrico em 430 pacientes com FEVE $\leq 35\%$ com suspeita de doença coronária, que tinham sido considerados para revascularização, transplante ou tratamento médico de insuficiência cardíaca. No ramo da PET foram avaliadas a extensão e gravidade da cicatriz e do *mismatch* sendo depois consideradas no contexto de um modelo clássico (clínico e angiográfico) para predizer a recuperação da função ventricular após a revascularização. Usando os resultados deste modelo e a interpretação das imagens de PET, os clínicos assistentes decidiriam em prosseguir ou não com a revascularização.

Apesar de haver uma tendência para melhores resultados no ramo que utilizou a PET, comparativamente com o ramo da estratégia standard, no geral o ensaio clínico foi inconclusivo, já que não houve diferença estatisticamente significativa. (Figura 5)

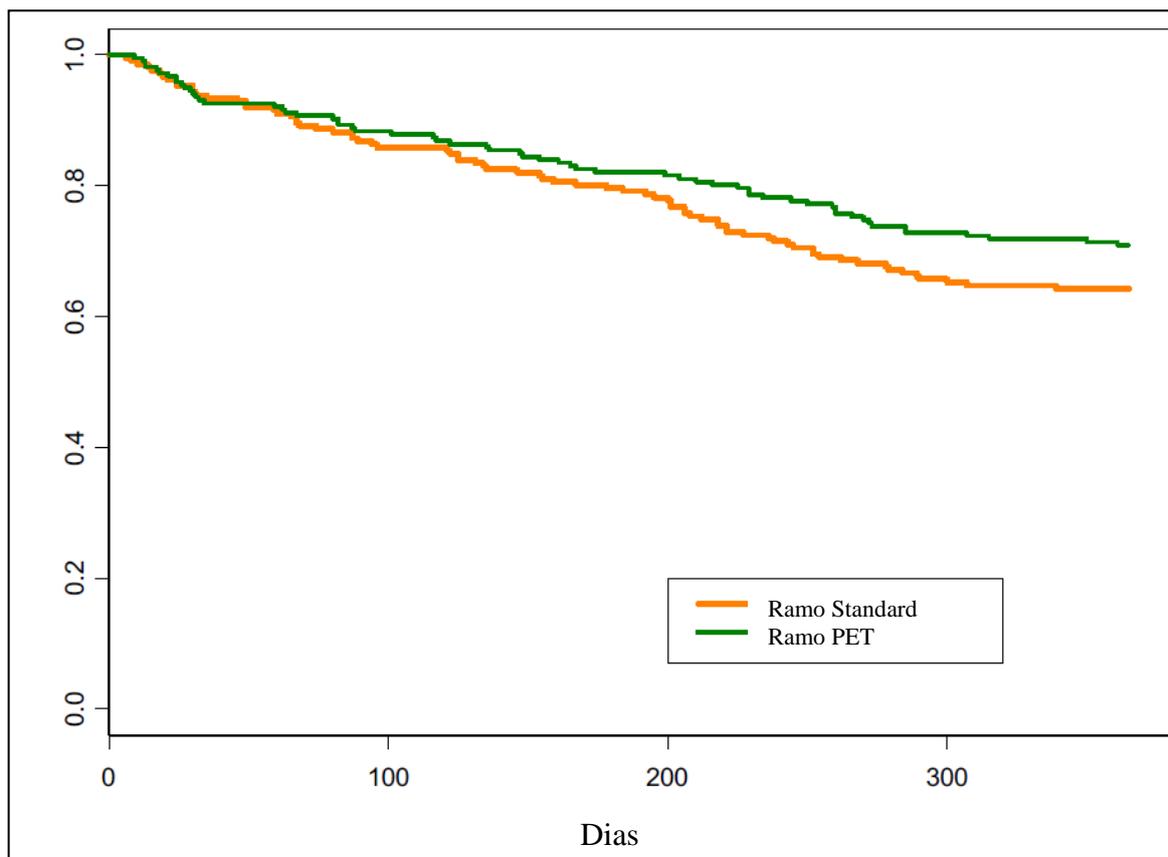


Figura 5 – Curva de sobrevivência para o conjunto de parâmetros avaliados (morte por causa cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, internamento hospitalar recorrente por causa cardíaca) no ramo PET e no ramo standard, durante um ano no ensaio PARR-2. O *ratio* de risco de evento cardíaco do ramo PET versus ramo standard foi 0.78 (95% IC 0.55 a 1.09, $p = 0.14$). Adaptado de Beanlands et al., 2007.

É necessário ressaltar que outras técnicas alternativas de viabilidade foram permitidas no ramo controlo e que num grande número de doentes não houve adesão às recomendações da PET.

No entanto, numa análise *post hoc* que comparou os pacientes que seguiram as recomendações da PET (ramo *ADHERE*) aos do ramo standard, houve uma significativa diminuição de mortalidade no grupo dos primeiros (Beanlands, et al., 2007). (Figura 6)

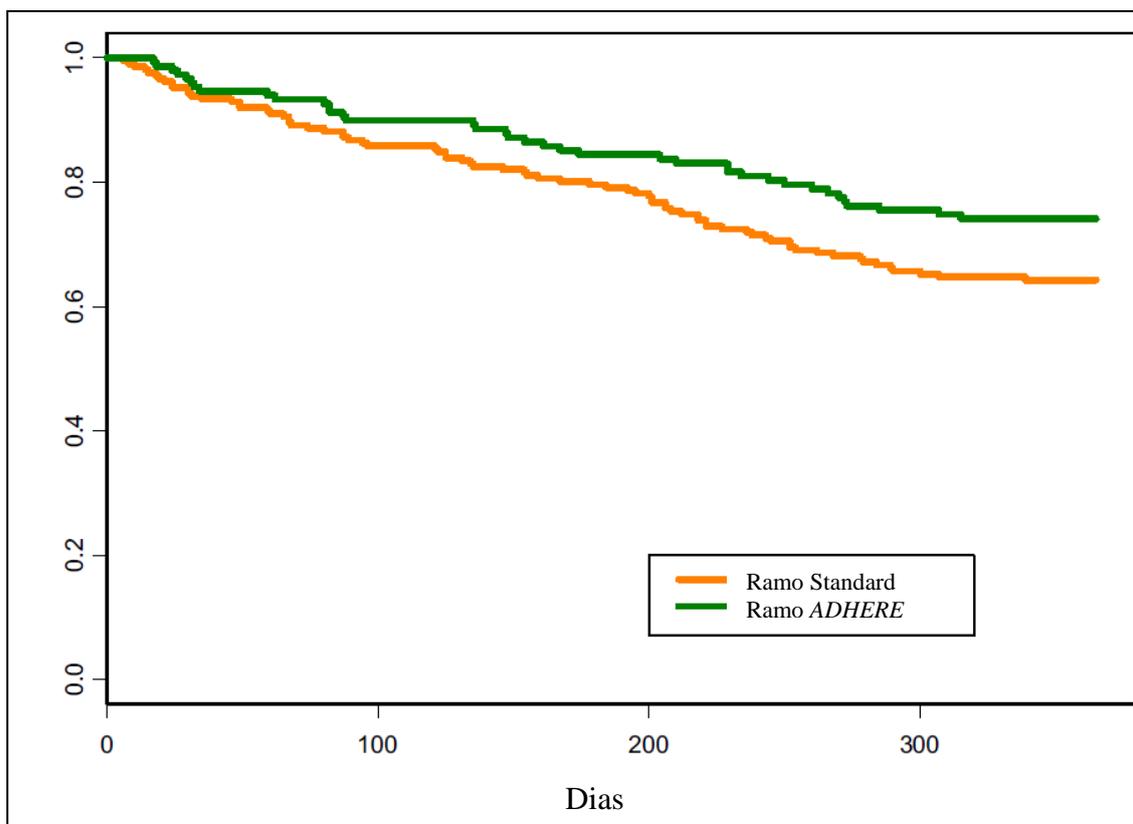


Figura 6 – Curva de sobrevivência para o conjunto de parâmetros avaliados (morte por causa cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, internamento hospitalar recorrente por causa cardíaca) no ramo PET e no ramo ADHERE, durante um ano no ensaio PARR-2. O *ratio* de risco de evento cardíaco do ramo ADHERE versus ramo standard foi 0.62 (95% IC 0.42 a 0.93, $p = 0.019$). Adaptado de Beanlands et al., 2007.

Uma outra análise *post hoc* – *Ottawa-FIVE Substudy of the PARR-2 trial* concluiu que as diferenças entre os dois grupos são mais significativas num centro com experiência com acesso imediato a ^{18}F FDG-PET e com integração entre especialistas de imagiologia, insuficiência cardíaca e revascularização (Abraham, et al., 2010).

Juntos, os achados do ensaio PARR-2 e dos seus subestudos apoiam a ideia que a ^{18}F FDG-PET, como técnica imagiológica para a avaliação de viabilidade, tem utilidade na identificação de pacientes com alto risco que podem beneficiar de revascularização, e

é uma ferramenta valiosa na melhoria do prognóstico se as recomendações baseadas nos resultados da PET forem incorporadas na estratégia terapêutica.

Estes resultados devem ser interpretados com cuidado sendo que os critérios de inclusão, assim como os algoritmos usados, deverão ser considerados. Neste caso foram incluídos apenas pacientes com insuficiência cardíaca grave (FEVE $\leq 35\%$) nos quais é expectável um maior benefício com a PET.

Um outro ensaio randomizado importante neste contexto é o recente STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) em que a hipótese testada é a do papel da cirurgia de revascularização coronária em doentes com uma FEVE $\leq 35\%$. Os resultados não mostraram diferenças estatisticamente significativas na taxa de mortalidade entre o grupo de doentes submetidos a terapêutica cirúrgica de revascularização e terapêutica médica e o grupo de doentes submetidos apenas a terapêutica médica (36% e 41%, respetivamente). Estes resultados permitiram aos autores concluir que a cirurgia de revascularização coronária não adiciona nenhum benefício à terapêutica médica em doentes com insuficiência cardíaca independentemente da existência de miocárdio viável. Neste estudo a avaliação de viabilidade foi realizada através de SPECT e de ecocardiografia de sobrecarga. Embora questionando o papel da viabilidade na tomada de decisão terapêutica, a avaliação PET não foi realizada (Velazquez, et al., 2011).

Bonow et al. em 2011 num subestudo do ensaio anterior, analisaram a interação entre a existência de viabilidade miocárdica e a mortalidade, de acordo com a estratégia terapêutica efetuada. Apenas cerca de metade dos pacientes que participaram no ensaio principal fizeram estudo da viabilidade miocárdica. As taxas de mortalidade nos pacientes com e sem miocárdio viável foi de 37% e 41%, respetivamente. No entanto,

Bonow et al. não encontraram uma interação significativa entre viabilidade miocárdica e tratamento médico versus tratamento cirúrgico, em relação às taxas de mortalidade ($p=0.53$). Os autores concluem que a viabilidade miocárdica não identificou pacientes com uma diferença de benefício na sobrevivência com a revascularização, comparativamente com a terapêutica médica isoladamente (Bonow, et al., 2011). Estas conclusões vêm contrariar os estudos retrospectivos já mencionados, merecendo por isso uma análise crítica. Apesar de derivar de um ensaio randomizado, os autores admitem que a escolha dos pacientes não foi aleatória podendo ter havido alguma seleção baseada na disponibilidade da técnica e na opinião do investigador; apenas 19% dos doentes não demonstraram ter miocárdio viável, o que limita o poder deste estudo; por último, as técnicas usadas na avaliação da viabilidade foram a ecocardiografia com dobutamina ou a SPECT.

Um outro ensaio randomizado recente (HEART – *the Heart Failure Revascularisation Trial*) foi realizado com o intuito de averiguar qual a melhor estratégia terapêutica (médica ou revascularização) nos pacientes com insuficiência cardíaca devida a doença coronária com evidência de viabilidade miocárdica extensa. Os autores concluíram que uma estratégia conservadora (terapêutica médica sem angiografia coronária) poderá não ser inferior a uma estratégia invasiva (angiografia coronária com o intuito de revascularização) no que concerne à diminuição da mortalidade. No entanto este ensaio encontra-se limitado pelo número de pacientes participantes, apenas 128, e foi considerada pelos autores como tendo pouco poder estatístico. Para além disso, o exame imagiológico escolhido para a avaliação da viabilidade miocárdica foi a ecocardiografia de sobrecarga (Cleland, et al., 2011).

Tem sido estudada também a influência do intervalo de tempo entre o estudo da viabilidade e a revascularização, sendo frisado que um intervalo de tempo muito longo afeta tanto a recuperação pós-operatória da função como a sobrevivência, ao aumentar a mortalidade pré ou peri-operatória (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

O impacto do tempo até à revascularização no prognóstico foi demonstrado por Tarakji et al. Os autores observaram 765 doentes com estudo da viabilidade miocárdica com ¹⁸FDG-PET entre 1997 e 2002. Na análise agruparam 153 doentes que fizeram revascularização dentro de 6 meses após o estudo e 153 doentes que a fizeram depois de um maior intervalo de tempo. Concluíram que a revascularização precoce pode estar associada a uma reduzida mortalidade de todas as causas, independentemente da quantidade de miocárdio viável detetado pré-operatoriamente. Apenas uma minoria de pacientes (34) fizeram revascularização sem evidência de viabilidade, o que torna difícil dizer qual o valor da intervenção na ausência de viabilidade documentada. Os autores referem também o número reduzido de doentes da amostra como uma limitação para inferir uma ligação entre a quantidade de miocárdio viável na PET e (diminuição da mortalidade com) a intervenção precoce (Tarakji, et al., 2006).

2.6. Limitações destes estudos

Ensaio clínicos retrospectivos são menos fiáveis devido a algumas limitações óbvias: pequeno coorte, seleção dos pacientes potencialmente influenciada pela opinião dos investigadores, e eventual enviesamento após a referência, que têm a tendência a

aumentar a sensibilidade e diminuir a especificidade. Pacientes jovens e sintomáticos com maior probabilidade de terem miocárdio viável e poucas comorbilidades são mais provavelmente referidos para estudo da viabilidade miocárdica (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

Uma outra dificuldade na interpretação destes estudos é o facto de cada um considerar miocárdio como “viável” ou “não viável” usando limites arbitrários. Assim a viabilidade é determinada com sendo uma variável categórica, quando no entanto, já se demonstrou que a probabilidade de recuperação da função contráctil é uma função contínua relacionada com a dimensão da área de *mismatch* (não correspondência) perfusão/metabolismo (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007). Valores de *cutoff* desde os 7% aos 50% de miocárdio viável foram propostos mas a verdade é que ainda não existe um valor padrão para referenciar um doente para revascularização (Schinkel, Bax, Delgado, Poldermans, & Rahimtoola, 2010).

A falta de uma segmentação e nomenclatura *standard* do ventrículo esquerdo, tendo sido também apontada como um entrave à comparação de estudos (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

Múltiplos fatores determinam o prognóstico após a revascularização não estando relacionados com a ^{18}F FDG-PET por si só. A quantidade de miocárdio viável é um determinante importante da recuperação da FEVE após a revascularização, como já foi referido. Mas também a extensão do tecido cicatricial influencia a probabilidade de recuperação. Grandes áreas de cicatriz podem impedir a melhoria da FEVE, apesar da presença de miocárdio viável, principalmente se for transmural (Schinkel, Bax, Delgado, Poldermans, & Rahimtoola, 2010). Um outro fator que influencia o resultado da revascularização é a gravidade da remodelagem ventricular. Doentes com uma

dilatação ventricular grave podem não melhorar a função após a revascularização (Schinkel, Bax, Delgado, Poldermans, & Rahimtoola, 2010). O intervalo de tempo entre o estudo da viabilidade e a revascularização influencia os resultados, como já foi referido (Tarakji, et al., 2006). Por último, a eficácia da revascularização é muito importante para os resultados. A oclusão precoce dos enxertos ocorre em 10% dos enxertos venosos (Schinkel, Bax, Delgado, Poldermans, & Rahimtoola, 2010). Estas condições foram diferentes de estudo para estudo, não se sabendo ao certo qual a importância de cada fator e em que medida influenciou o resultado.

O tempo de recuperação do miocárdio viável pode-se prolongar por um período superior a um ano, sugerindo-se um seguimento de pelo menos 12 meses. No entanto, poucos estudos tiveram um seguimento tão longo. Isto pode influenciar as conclusões, uma vez que miocárdio hibernante com mais alterações estruturais necessita de um maior período de recuperação (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

São necessários mais estudos randomizados, multicêntricos que testem o prognóstico em doentes com terapêutica médica ótima, adequada aos padrões existentes atualmente e que incorporem a ^{18}F FDG-PET como parte de uma estratégia diagnóstica e terapêutica, ao contrário da maioria dos estudos que existem, apenas observacionais, até à data (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008). Estes ensaios deverão ser efetuados em centros especializados com equipas multidisciplinares integradas com experiência tanto com a ^{18}F FDG-PET como com o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca como demonstrou o ensaio Ottawa-FIVE Substudy of the PARR-2 (Abraham, et al., 2010) (Allman, ^{18}F FDG PET and myocardial viability assessment: trials and tribulations, 2010).

Ensaaios como IMAGE-HF (*Imaging Modalities to Assist With Guiding Therapy and the Evaluation of Patients With Heart Failure*) estão a ser preparados e pretendem responder a estas questões (Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010).

3. Recomendações

A utilização da PET na avaliação da viabilidade miocárdica tem uma indicação IB nas recomendações conjuntas da *American College of Cardiology*, *American Heart Association* e *American Society of Nuclear Cardiology* para a utilização clínica da imagiologia cardíaca nuclear. Está assim classificado como um procedimento que cuja utilização em doentes com doença cardíaca isquémica e disfunção ventricular esquerda é decisiva na decisão terapêutica (Klocke, et al., 2003).

Outras publicações atribuem o mesmo grau de recomendação para a utilização da PET como o mesmo propósito (Beanlands, et al., 2007) (Dickstein, et al., 2008) (Hendel, et al., 2009) (Wijns, et al., 2010).

4. Comparação com outros métodos de imagem

A PET é vista como o *gold-standard* na avaliação da viabilidade miocárdica, mas existem outros métodos imagiológicos utilizados clinicamente para o mesmo fim.

Quando se compara a PET com outras técnicas alternativas de avaliação de viabilidade, as diferenças existentes estão na sua maioria relacionadas com o alvo fisiopatológico de cada exame (Bengel, Higuchi, Javadi, & Lautamäki, 2009).

Enquanto a ^{18}F FDG-PET avalia o metabolismo do miócito, outros exames com radionuclídeos, como a tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) avalia a perfusão, a integridade da membrana celular e a integridade das mitocôndrias com agentes marcados com tecnécio-99 ($\text{Tc}^{99\text{m}}$) e tálio-201 (Tl^{201}); a ecocardiografia com dobutamina avalia a reserva contráctil; a ecocardiografia com agentes de contraste intravenosos avalia a perfusão; a ressonância magnética (RM) com dobutamina avalia a reserva contráctil; a ressonância magnética com agentes de contraste intravenosos avalia o tecido cicatricial e a perfusão miocárdica e a tomografia axial computadorizada (TAC) com agentes de contraste intravenosos também pode vir a constituir-se como um método passível de avaliar a perfusão miocárdica. (Tabela 2)

Tabela 2 – Características do miocárdio viável nas diferentes técnicas imagiológicas (Schinkel, Bax, Delgado, Poldermans, & Rahimtoola, 2010).

Técnica de imagem	Marcadores de viabilidade
Ecocardiografia ou ressonância magnética com dobutamina	Reserva contráctil
Ressonância magnética e ecocardiografia com agentes de contraste	Tecido cicatricial e perfusão
SPECT com Tl^{201}	Perfusão miocárdica (integridade da membrana celular)
SPECT com $\text{Tc}^{99\text{m}}$	Perfusão miocárdica, (integridade da membrana celular e função mitocondrial)
PET ou SPECT com ^{18}FFDG	Metabolismo celular

A meta-análise de Schinkel et al, demonstrou que a ^{18}F FDG-PET é a técnica mais sensível na previsão de melhoria regional após a revascularização. De uma forma geral as técnicas de imagem com radionuclídeos parecem mais sensíveis que a ecocardiografia com dobutamina. Por outro lado, a ecocardiografia com dobutamina apresenta uma especificidade superior. O valor preditivo positivo (VPP) é superior para a ^{18}F FDG-PET e para a ecocardiografia com dobutamina em relação à SPECT (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007). (Figura 7)

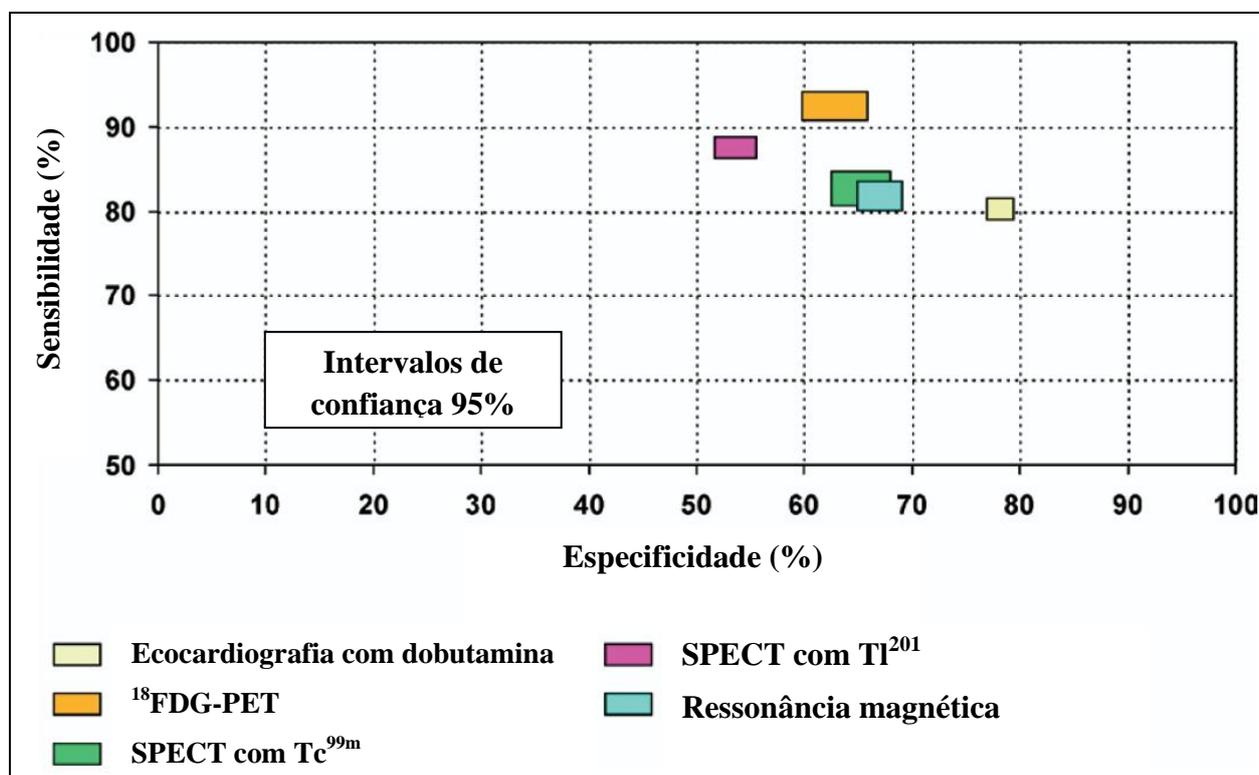


Figura 7 – Sensibilidade e especificidade, com intervalos de confiança de 95%, em percentagem, para a previsão de recuperação regional da função ventricular após a revascularização, de cada técnica usada no estudo da viabilidade miocárdica. A ^{18}F FDG-PET obteve a maior sensibilidade, enquanto a ecocardiografia com dobutamina obteve a maior especificidade. Adaptado de Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007.

Na previsão da melhoria da função global ventricular após revascularização, esta meta-análise mostrou uma sensibilidade comparável das técnicas com radionuclídeos e superior à encontrada para a ecocardiografia com dobutamina. Por outro lado, não há diferenças significativas na especificidade das 4 técnicas estudadas. Os VPP e VPN não foram estatisticamente diferentes para as 4 técnicas (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007). (Figura 8)

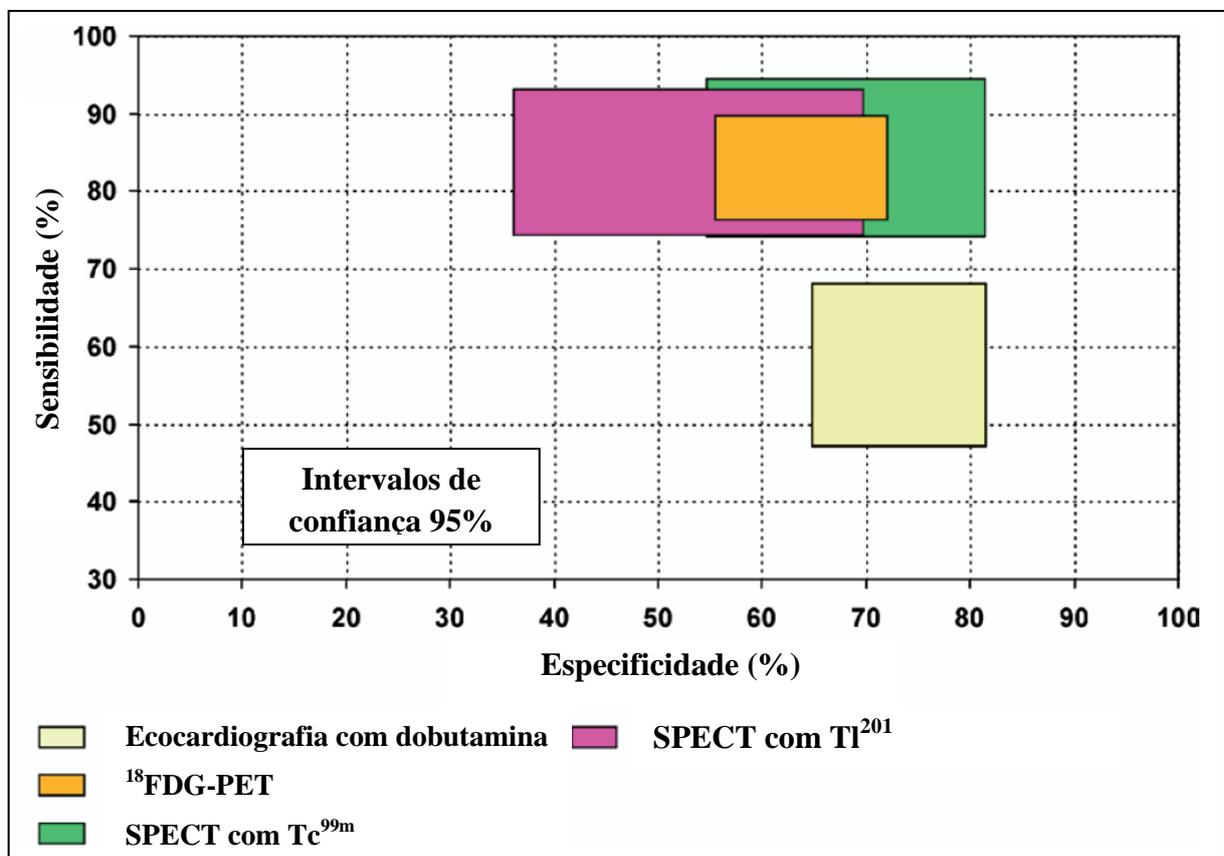


Figura 8 – Sensibilidade e especificidade, com intervalos de confiança de 95%, em percentagem, para a previsão de recuperação global da função ventricular após a revascularização, de cada técnica usada no estudo da viabilidade miocárdica. As técnicas nucleares obtiveram sensibilidades comparáveis, sendo que a especificidade não difere significativamente entre as quatro técnicas analisadas. Adaptado de Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007.

Resultados semelhantes foram obtidos em análises sequentes, sendo notória uma vez mais a diferença entre as técnicas de medicina nuclear e a ecocardiografia (Schinkel, Poldermans, Elhendy, & Bax, 2007) (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008).

Quanto à comparação de técnicas nucleares, vários estudos encontraram a valores de sensibilidade e especificidade sobreponíveis para a ^{18}F FDG-PET e a SPECT para previsão de melhoria funcional global e regional após revascularização (Slart, et al., 2006) (Shirasaki, et al., 2006). Estes resultados indicam que a PET e a SPECT têm valor idêntico na avaliação de viabilidade miocárdica e previsão de recuperação funcional.

Na comparação direta entre ^{18}F FDG-PET, SPECT e RM, a RM com estudo de realce tardio mostrou melhor VPN para segmentos classificados como não viáveis. Isto aponta para que um resultado negativo de realce tardio de contraste pela RM indique maior probabilidade de não recuperação funcional do segmento estudado, quando comparada com um resultado negativo pela PET/SPECT. A RM com avaliação do realce tardio pode ser especialmente útil na identificação de doentes que poderão não necessitar de revascularização. Este é um dado importante visto que a RM traz bastantes benefícios em termos práticos, em relação à PET: menor tempo requerido durante o protocolo e a sua maior simplicidade, sem haver necessidade de um ciclotrão, a sua maior disponibilidade, a não exposição do doente a radiações e o seu menor custo (Kühl, et al., 2006) (Wu, et al., 2007).

Estas diferenças na capacidade diagnóstica das várias técnicas estão relacionadas com a extensão e gravidade da lesão no miócito. Com lesão ligeira, os sarcómeros podem ainda estar intactos, e a ecocardiografia pode detetar a reserva contráctil como um marcador de viabilidade; nestes pacientes a perfusão e o metabolismo (detetadas

pelas técnicas de medicina nuclear) estarão também intactas. Com níveis superiores de lesão miocárdica, a reserva contráctil estará ausente mas a perfusão e o metabolismo poderão estar preservados. Daí que as técnicas de imagem nuclear possam ser mais sensíveis na deteção de miocárdio viável comparativamente com a ecocardiografia (Schinkel, Bax, Delgado, Poldermans, & Rahimtoola, 2010).

Em resumo, apesar de a ^{18}F FDG-PET ser o exame gold-standard (Schinkel, Bax, Poldermans, Elhendy, Ferrari, & Rahimtoola, 2007) (Schinkel, Poldermans, Elhendy, & Bax, 2007) (Camici, Prasad, & Rimoldi, 2008) (Ghosh, Rimoldi, Beanlands, & Camici, 2010) (Schinkel, Bax, Delgado, Poldermans, & Rahimtoola, 2010), outros fatores pesarão na escolha do exame. A menor disponibilidade da técnica e a logística dos marcadores radioativos, assim como os elevados custos económicos têm sido as maiores limitações a um maior número de aplicações clínicas da PET (Le Guludec, Lautamäki, Knuuti, Bax, Bengel, & Cardiology, 2008) (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2011). No entanto, numa análise da relação custo benefício da ^{18}F FDG-PET, na avaliação de viabilidade em doentes referidos para revascularização cirúrgica, os autores compararam três estratégias e concluíram que é mais rentável a estratégia que engloba a ^{18}F FDG-PET em doentes com má função ventricular (Jacklin, et al., 2002).

Algumas características gerais e técnicas que poderão ajudar na decisão estão resumidas na tabela 3. Visto que as técnicas de imagiologia nuclear poderão ser combinadas com a TAC ou a RM, em sistemas híbridos, a resolução espacial poderá, a curto prazo, pesar menos na escolha (Buxton, et al., 2011).

Tabela 3 – Resolução espacial, vantagens e desvantagens das diferentes técnicas imagiológicas para deteção de viabilidade miocárdica. (Dobrucki & Sinusas, 2010)

Técnica	Resolução espacial	Vantagens	Desvantagens
PET	1.0-2.0mm	Sensibilidade superior Marcador radioativo quimicamente semelhante à molécula endógena Algoritmos para atenuação estabelecidos	Marcadores radioativos com semivida curta Equipamento caro Requer ciclotrão no local Exposição a radioatividade
SPECT	0.5-2.0mm	Sensibilidade superior Imagens com isótopos múltiplos Emissão proporcional à concentração no tecido	Exposição a radioatividade Precisão limitada devido a atenuação dos fotões de baixa energia
Ecocardiografia	0.05-0.5mm	Disponível em todos os hospitais Relativamente barato Sem radiação ionizante	Limitada profundidade de penetração
TAC	0.05-0.2mm	Absorção proporcional à concentração do agente de contraste intravenoso Resolução espacial superior	Exposição a radiação ionizante Nefrotoxicidade dos agentes de contraste Baixa sensibilidade
Ressonância magnética	0.02-0.1mm	Não utilização de radiações ionizantes Resolução espacial superior	Baixa sensibilidade Suscetível a artefactos por movimentação

5. Conclusões

Os resultados dos sucessivos estudos, tanto retrospectivos como prospetivos enfatizam o valor clínico da avaliação da viabilidade miocárdica. Miocárdio viável pode melhorar a sua função após revascularização, enquanto miocárdio não viável não. Na presença de extenso tecido viável, a FEVE pode também aumentar. A relação entre viabilidade e sintomatologia da insuficiência cardíaca não é ainda clara, mas aparentemente, doentes com miocárdio viável melhoram a clínica e a capacidade física. Mais importante, doentes com viabilidade sujeitos a revascularização têm maior sobrevivência a longo prazo, comparativamente aos que não têm miocárdio viável.

A ^{18}F FDG-PET é o melhor método para avaliar a viabilidade miocárdica, tendo a melhor capacidade prognóstica de recuperação da função ventricular após revascularização, quando comparado com as outras técnicas de imagiologia cardíaca utilizadas com o mesmo propósito. Nas recomendações das principais sociedades de cardiologia está classificado como um procedimento cuja utilização em doentes com doença cardíaca isquêmica e disfunção ventricular esquerda, é decisiva na decisão terapêutica.

No entanto, apesar da evidência já existente, mais ensaios prospetivos e randomizados e com amostras de maiores dimensões, desenhados para responder a questões ainda por esclarecer, são necessários e aguardados.

6. Referências bibliográficas

- Abraham, A., Nichol, G., Williams, K., Guo, A., deKemp, R. A., Garrard, L., et al. (2010). 18F-FDG PET imaging of myocardial viability in an experienced center with access to 18F-FDG and integration with clinical management teams: the Ottawa-FIVE substudy of the PARR 2 trial. *J Nucl Med* , pp. 51(4):567-74.
- Allman, K. C. (2010). 18F-FDG PET and myocardial viability assessment: trials and tribulations. *J Nucl Med* , pp. 51(4):505-6.
- Allman, K. C., Shaw, L. J., Hachamovitch, R., & Udelson, J. E. (2002). Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* , pp. 39(7):1151-8.
- American Heart Association. (2012). Heart disease and stroke statistics, 2012 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* , pp. 125:e12-e230.
- Beanlands, R. S., Chow, B. J., Dick, A., Friedrich, M. G., Gulenchyn, K. Y., Kiess, M., et al. (2007). CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart . *Can J Cardiol* , pp. 23(2):107-19.
- Beanlands, R. S., Nichol, G., Huszti, E., Humen, D., Racine, N., Freeman, M., et al. (2007). F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected

- coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* , pp. 50(20):2002-12.
- Bengel, F. M., Higuchi, T., Javadi, M. S., & Lautamäki, R. (2009). Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* , pp. 54(1): 1-15.
- Boehm, J., Haas, F., Bauernschmitt, R., Wagenpfeil, S., Voss, B., Schwaiger, M., et al. (2010). Impact of preoperative positron emission tomography in patients with severely impaired LV-function undergoing surgical revascularization. *Int J Cardiovasc Imaging* , pp. 26(4):423-32.
- Bonow, R. O., Maurer, G., Lee, K. L., Holly, T. A., Binkley, P. F., Desvigne-Nickens, P., et al. (2011). Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* , pp. 364(17):1617-25.
- Buxton, D. B., Antman, M., Danthi, N., Dilsizian, V., Fayad, Z. A., Garcia, M. J., et al. (2011). Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute working group on the translation of cardiovascular molecular imaging. *Circulation* , pp. 123(19):2157-63.
- Camici, P. G., Prasad, S. K., & Rimoldi, O. E. (2008). Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* , pp. 117(1):103-14.
- Cleland, J. G., Calvert, M., Freemantle, N., Arrow, Y., Ball, S. G., Bonser, R. S., et al. (2011). The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail* , pp. 13(2):227-33.
- D'Egidio, G., Nichol, G., Williams, K. A., Guo, A., Garrard, L., deKemp, R., et al. (2009). Increasing benefit from revascularization is associated with increasing

- amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging* , pp. 2(9):1060-8.
- Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J. J., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P. A., et al. (2008). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* , pp. 10(10):933-89.
- Dobrucki, L. W., & Sinusas, A. J. (2010). PET and SPECT in cardiovascular molecular imaging. *Nat Rev Cardiol* , pp. 7(1):38-47.
- Gheorghiade, M., & Bonow, R. O. (1998). Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* , pp. 97(3):282-9.
- Ghosh, N., Rimoldi, O. E., Beanlands, R. S., & Camici, P. G. (2010). Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *Eur Heart J* , pp. 31(24):2984-95.
- Hendel, R. C., Berman, D. S., Di Carli, M. F., Heidenreich, P. A., Henkin, R. E., Pellikka, P. A., et al. (2009). ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging. *J Am Coll Cardiol* , pp. 53(23):2201-29.
- Inaba, Y., Chen, J. A., & Bergmann, S. R. (2010). Quantity of viable myocardium required to improve survival with revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol* , pp. 17(4):646-54.

- Jacklin, P. B., Barrington, S. F., Roxburgh, J. C., Jackson, G., Sariklis, D., West, P. A., et al. (2002). Cost-effectiveness of preoperative positron emission tomography in ischemic heart disease. *Ann Thorac Surg* , pp. 73(5):1403-9.
- Klocke, F. J., Baird, M. G., Lorell, B. H., Bateman, T. M., Messer, J. V., Berman, D. S., et al. (2003). ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* , pp. 42(7):1318-33.
- Knuuti, J., & Tuunanen, H. (2010). Metabolic imaging in myocardial ischemia and heart failure. *Q J Nucl Med Mol Imaging* , pp. 54(2):168-76.
- Kühl, H. P., Lipke, C. S., Krombach, G. A., Katoh, M., Battenberg, T. F., Nowak, B., et al. (2006). Assessment of reversible myocardial dysfunction in chronic ischaemic heart disease: comparison of contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance and a combined positron emission tomography-single photon emission computed tomography imaging protocol. *Eur Heart J* , pp. 27(7):846-53.
- Le Guludec, D., Lautamäki, R., Knuuti, J., Bax, J., Bengel, F. M., & Cardiology, E. C. (2008). Present and future of clinical cardiovascular PET imaging in Europe--a position statement by the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* , pp. 35(9):1709-24.
- Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J., & Loscalzo, J. (2011). *Harrison's principles of internal medicine (18th edition)*. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.

- Rahimtoola, S. H. (1989). The hibernating myocardium. *Am Heart J* , pp. 117(1):211-21.
- Rahimtoola, S. H., La Canna, G., & Ferrari, R. (2006). Hibernating myocardium: another piece of the puzzle falls into place. *J Am Coll Cardiol* , pp. 47(5):978-80.
- Schinkel, A. F., Bax, J. J., Delgado, V., Poldermans, D., & Rahimtoola, S. H. (2010). Clinical relevance of hibernating myocardium in ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Med* , pp. 123(11):978-86.
- Schinkel, A. F., Bax, J. J., Poldermans, D., Elhendy, A., Ferrari, R., & Rahimtoola, S. H. (2007). Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* , pp. 32(7):375-410.
- Schinkel, A. F., Poldermans, D., Elhendy, A., & Bax, J. J. (2007). Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med* , pp. 48(7):1135-46.
- Shirasaki, H., Nakano, A., Uzui, H., Yonekura, Y., Okazawa, H., Ueda, T., et al. (2006). Comparative assessment of 18F-fluorodeoxyglucose PET and 99mTc-tetrofosmin SPECT for the prediction of functional recovery in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* , pp. 33(8):879-86.
- Shukla, T., Nichol, G., Wells, G., Dekemp, R. A., Davies, R. A., Haddad, H., et al. (2012). Does FDG PET-Assisted Management of Patients With Left Ventricular Dysfunction Improve Quality of Life? A Substudy of the PARR-2 Trial. *Can J Cardiol* , p. [Epub].
- Slart, R. H., Bax, J. J., van Veldhuisen, D. J., van der Wall, E. E., Irwan, R., Sluiter, W. J., et al. (2006). Prediction of functional recovery after revascularization in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction: head-to-head comparison

- between ^{99m}Tc -sestamibi/ ^{18}F -FDG DISA SPECT and ^{13}N -ammonia/ ^{18}F -FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* , pp. 33(6):716-23.
- Stanley, W. C., Recchia, F. A., & Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* , pp. 85(3):1093-129.
- Stryer, L., Tymoczko, J. L., & Berg, J. M. (2004). *Bioquímica, 5ª Edição*. Editora Guanabara.
- Tarakji, K. G., Brunken, R., McCarthy, P. M., Al-Chekakie, M. O., Abdel-Latif, A., Pothier, C. E., et al. (2006). Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* , pp. 113(2):230-7.
- Velazquez, E. J., Lee, K. L., Deja, M. A., Jain, A., Sopko, G., Marchenko, A., et al. (2011). Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* , pp. 364(17):1607-16.
- Wijns, W., Kolh, P., Danchin, N., Di Mario, C., Falk, V., Folliguet, T., et al. (2010). Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of ESC and EACTS; EAPCI. *Eur Heart J* , pp. 31(20):2501-55.
- Wu, Y. W., Tadamura, E., Kanao, S., Yamamuro, M., Marui, A., Komeda, M., et al. (2007). Myocardial viability by contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in patients with coronary artery disease: comparison with gated single-photon emission tomography and FDG position emission tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* , pp. 23(6):757-65.