

Valor Prognóstico da Cintigrafia de Perfusão Miocárdica em Mulheres Comparado com Homens com Suspeita Clínica de Doença Coronariana

Artigo Original

Prognostic Value of Myocardial Scintigraphy in Women Compared to Men with Suspicious Coronary Artery Disease

1

Aurora Felice Castro Issa, Maurício da Rocha Pantoja

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cintilab (RJ)

Fundamentos: A doença arterial coronariana (DAC) é causa freqüente de morbimortalidade. A cintigrafia de perfusão miocárdica (CPM) está estabelecida como instrumento para a avaliação diagnóstica e prognóstica na suspeita de DAC. Estudos prévios, originados de populações predominantemente masculinas, podem ter subestimado diferenças relacionadas ao gênero, atualmente reconhecidas.

Objetivo: Esse estudo objetivou avaliar a CPM na identificação de futuros eventos cardíacos em homens e mulheres com suspeita clínica de DAC.

Métodos: Estudaram-se, retrospectivamente, 411 pacientes (175 mulheres e 236 homens) submetidos à CPM com Tc99m-sestamibi, acompanhados pelo período médio de 6,4 anos. As análises uni e multivariada foram utilizadas para identificar variáveis independentes clínicas e cintigráficas de valor prognóstico. O objetivo primário composto foi morte cardíaca ou infarto do miocárdio (eventos maiores) e como desfecho alternativo, considerou-se a revascularização miocárdica ou a angina instável (eventos menores).

Resultados: A CPM evidenciou alto valor preditivo negativo para eventos futuros, tanto nos homens como nas mulheres. Valor preditivo positivo menor foi demonstrado na estratificação de risco das mulheres comparadas aos homens. A regressão logística múltipla identificou uma cintigrafia anormal, como variável isolada de maior valor prognóstico nos homens. Idade, hipertensão arterial e eletrocardiograma de esforço também foram variáveis independentes nos homens. Nas mulheres, idade, dislipidemia e tabagismo estavam independentemente associados à evolução desfavorável.

Conclusões: Este estudo demonstrou que a CPM pode ser utilizada para a estratificação de risco de indivíduos de ambos os sexos, com suspeita clínica de DAC. A

Background: Morbidity and mortality is commonly due to coronary artery disease (CAD). Radionuclide stress myocardial perfusion imaging (MPI) has been established for diagnosis and prognosis of suspected CAD. Previous investigation mostly derived from predominant male populations may have underestimated gender differences, now well recognized.

Objective: The aim of this study was to evaluate MPI as predictor of future cardiac events in men and women with suspected CAD.

Methods: Four hundred and eleven patients (175 females; 236 males) who underwent stress Tc-99m sestamibi MPI were retrospectively studied and followed for a mean period of 6.4 years. Univariate and multivariate analyses were performed to identify clinical or scintigraphic independent prognostic variables. The primary composite endpoint was cardiac death or nonfatal myocardial infarction (major events), while revascularization and unstable angina (minor events) were classified as alternative endpoints.

Results: MPI showed a high negative predictive value for future cardiac events in both men and women. A lower positive predictive value was depicted for risk stratification of women compared to men. Stepwise logistic regression analysis identified an abnormal scan as the single most important prognostic variable in men. Age, high blood pressure and the exercise ECG findings were also independent predictors in male population. Age, dyslipidemia, and cigarette smoking in women were independently associated with an adverse outcome.

Conclusions: This investigation has shown that stress MPI can be used for risk stratification of both men and women with suspected CAD. However, the

interpretação dos achados cintilográficos deve ser realizada incluindo-se as variáveis clínicas e laboratoriais devido às diferenças observadas relacionadas ao gênero.

Palavras-chave: Cintigrafia miocárdica, Mulheres, Valor prognóstico

A predominância da DAC no sexo masculino tem obscurecido o fato de ela ser também a principal causa de morte e importante fator incapacitante em mulheres¹.

A cardiopatia isquêmica, como um problema de saúde pública, tornou-se evidente no sexo feminino, após se verificar que a mortalidade por doença cardiovascular em mulheres era maior do que em homens, principalmente em idades mais avançadas. Nos países desenvolvidos, mais de 50% das mulheres morrem em conseqüência de alguma doença cardiovascular, e a morte súbita é responsável por 35% da mortalidade².

A pesquisa clínica reflete, portanto, a necessidade de se avaliar a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da DAC em mulheres

Em relação ao diagnóstico, torna-se intuitivo que seja mais difícil identificar mulheres com DAC do que homens, já que em qualquer idade, apresentação clínica e perfil de fatores de risco, as mulheres apresentam menor risco de ter DAC obstrutiva.

A cintigrafia de perfusão miocárdica (CPM) é um exame não-invasivo, de ampla aplicação clínica na avaliação da DAC, em conseqüência de elevada sensibilidade e especificidade, trazendo importantes informações diagnósticas e prognósticas^{3,4}. No entanto, os estudos clássicos utilizaram populações predominantemente masculinas⁵.

Este trabalho tem como objetivo avaliar o valor prognóstico da tomografia miocárdica com tecnécio 99m-sestamibi (Tc-99m MIBI), comparativamente, em mulheres e homens com suspeita clínica de DAC.

Metodologia

Trata-se de estudo retrospectivo, realizado a partir do banco de dados do laboratório de cardiologia nuclear privado Cintilab, de onde foram selecionados 691 pacientes consecutivos, submetidos à CPM com Tc-99m MIBI e aquisição tomográfica. Todos os pacientes possuíam a suspeita clínica da presença de DAC, como indicação para

interpretation of scintigraphic findings must be performed together with clinical and laboratory variables due to observed gender differences.

Key words: Myocardial scintigraphy, Women, Prognostic value

realização do exame.

Os exames foram realizados em duas etapas e em dias separados: repouso e estresse (físico ou farmacológico com dipiridamol). Utilizou-se uma gama-câmara de detector único Starcam[®] 3200, General Electric Medical System, com colimador de baixa energia, alta resolução e feixes paralelos. Foram adquiridas 32 imagens com arco de rotação de 180°. As imagens foram processadas e analisadas em três cortes: eixo curto, eixo longo vertical e horizontal. A interpretação das cintigrafias foi subjetiva e semiquantitativa (distribuição miocárdica percentual relativa ao píxel de maior captação), realizada por um observador experiente, que desconhecia os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes. Nos casos duvidosos, a opinião de um segundo observador experiente foi consultada e os desacordos resolvidos através de consenso.

Foram excluídos do estudo os pacientes que possuíam diagnóstico de DAC prévio à realização do exame através de cineangiocoronariografia ou história de infarto agudo do miocárdio (IAM); portadores de bloqueio de ramo esquerdo de 3º grau; portadores de marca-passo definitivo; diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica; os que realizaram, apenas uma etapa do exame e os que realizaram o exame através da técnica planar.

Durante a realização do exame foram colhidos os dados demográficos, de história clínica e fatores de risco para DAC.

O teste ergométrico foi classificado como: positivo, negativo para a presença de isquemia miocárdica ou inconclusivo, de acordo com os achados eletrocardiográficos. O exame foi considerado positivo quando ocorreu infradesnível >1mm ou supradesnível >1,5mm do segmento ST, com duração acima de 0,08s após o ponto J, com ou sem dor torácica; negativo, quando não houve alteração no eletrocardiograma durante o esforço em relação ao basal, e inconclusivo quando havia alterações no eletrocardiograma basal que dificultavam a interpretação do exame.

O laudo da CPM foi considerado normal ou anormal (isquemia, fibrose ou fibrose associada à isquemia).

Os exames normais mostraram distribuição uniforme do radiotraçador por todo o miocárdio do ventrículo esquerdo, nas imagens de estresse e repouso. Os defeitos de perfusão fixos, presentes em ambas as imagens, foram considerados como fibrose; enquanto os defeitos transitórios, presentes no estresse e ausentes no repouso, foram considerados como isquemia. Quando ocorria recuperação parcial dos defeitos de perfusão, configurava-se a presença de isquemia associada à fibrose.

O acompanhamento clínico dos pacientes foi feito mediante contato com os pacientes, seus familiares ou seu médico-assistente. Foram considerados eventos cardíacos maiores: morte de origem cardíaca e IAM não-fatal. Foram considerados eventos cardíacos menores: revascularização miocárdica (cirúrgica ou por angioplastia); angina instável que necessitou de internação hospitalar. Para fins de análise, apenas um evento, o mais importante na ordem acima, foi tabulado para cada paciente. Se o mesmo evento ocorreu mais de uma vez, o evento temporalmente mais próximo do exame foi considerado.

Os dados obtidos foram submetidos à análise univariada e multivariada. Foram consideradas como estatisticamente significativas as variáveis com um valor de $p < 0,05$, e como tendência o valor $0,05 \leq p \leq 0,1$. Foram calculadas a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivos e negativos da CPM para predizer eventos cardíacos.

Resultados

Foram selecionados do banco de dados, inicialmente, 691 pacientes consecutivos submetidos à CPM, com o propósito de diagnóstico de DAC e que não apresentavam critérios para a exclusão do

estudo. Não foi possível realizar contato com 280 pacientes, permanecendo então, no estudo, 411 pacientes. A população amostral foi composta portanto por 175 mulheres e por um grupo-controle de 236 homens.

O tempo mediano de acompanhamento de todos os pacientes foi de 77 meses, variando de 1 a 96 meses. O tempo de acompanhamento das mulheres foi de 78 meses e o dos homens de 77 meses, não havendo diferença estatística entre os dois grupos.

As variáveis clínicas da população estudada, estratificada por sexo e comparadas encontram-se na Tabela 1. Houve diferença estatisticamente significativa ao comparar-se a presença de dor torácica, que foi mais freqüente nas mulheres (63,4%) do que nos homens (46,2%), com uma maior incidência de dor atípica (61,1%) do que típica (2,3%). A presença de outros sintomas atípicos também foi maior no sexo feminino (20,6%) do que no masculino (11%). A dislipidemia foi mais incidente nas mulheres (13,7%) do que nos homens (6,4%).

O estresse farmacológico foi realizado em 36 mulheres (20,6%) e em 20 homens (8,5%). O teste ergométrico foi realizado em 139 mulheres (79,4%) e em 216 homens (91,5%). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos resultados encontrados no teste ergométrico em ambos os sexos (Figura 1).

A CPM foi normal em 164 mulheres (93,7%) e em 210 homens (89%). Não houve associação significativa entre a ocorrência de laudos normais ou anormais da CPM e o sexo dos pacientes, porém houve uma tendência ($p=0,09$) de as mulheres apresentarem uma menor proporção de laudos anormais. As anormalidades cintigráficas das mulheres distribuíram-se em 5 pacientes com

Tabela 1
Variáveis clínicas da população amostral estratificadas por sexo

Variáveis	Sexo Feminino		Sexo Masculino		Valor de p
	(n=175)	%	(n=236)	%	
Idade média (anos)	58,3 ± 9,4		56,9 ± 10,9		NS
Dor torácica	111	(63,4%)	109	(46,2%)	0,003
Típica	4	(2,3%)	3	(1,3%)	NS
Atípica	107	(61,1%)	106	(44,9%)	0,001
Sintomas atípicos	36	(20,6%)	26	(11%)	0,007
Hipertensão arterial	52	(29,7%)	56	(23,7%)	NS
Diabetes mellitus	5	(2,9%)	6	(2,5%)	NS
Dislipidemia	24	(13,7%)	15	(6,4%)	0,01
História familiar	31	(17,7%)	30	(12,7%)	NS
Tabagismo	13	(7,4%)	9	(3,8%)	NS

NS=não-significativo; Idade expressa pela média±desvio-padrão

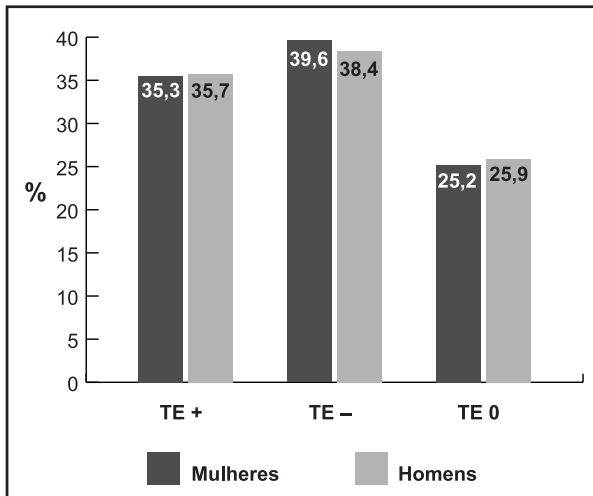


Figura 1
Resultados do teste ergométrico realizado em ambos os sexos

TE+ = teste ergométrico positivo; TE- = teste ergométrico negativo;
TE 0 = teste ergométrico inconclusivo

isquemia (2,9%), 3 com fibrose (1,7%) e 3 com fibrose associada à isquemia (1,7%). Nos homens, distribuíram-se em 12 pacientes com isquemia (5,1%), 8 com fibrose (3,4%) e 6 com fibrose associada à isquemia (2,5%). Não houve associação significativa ao comparar-se o sexo dos pacientes com o aspecto cintigráfico normal e as três categorias anormais.

Durante o acompanhamento clínico, 13 mulheres (7,4%) e 38 homens (16,1%) apresentaram eventos cardíacos ($p=0,008$). Seis mulheres foram submetidas à cirurgia de revascularização miocárdica, uma apresentou angina instável e nenhuma foi submetida à angioplastia. Treze homens foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, nove à angioplastia e

um apresentou angina instável. Uma mulher e sete homens tiveram óbito de origem cardíaca. Cinco mulheres e oito homens apresentaram infarto agudo do miocárdio. Houve associação significativa entre o sexo dos pacientes e a ocorrência de eventos cardíacos menores ($p=0,02$), o que não ocorreu em relação à ocorrência de eventos cardíacos maiores.

A ocorrência global de eventos cardíacos (maiores e menores) nas mulheres apresentou associação significativa com a história de dislipidemia, tabagismo e idade maior que 60 anos (Tabela 2). Nos homens, houve associação com a presença de dor torácica, e mais idade (Tabela 3).

Não houve associação entre a ocorrência global de eventos cardiovasculares e o resultado do teste ergométrico nas mulheres. Nos homens, o grupo de pacientes com eventos cardíacos apresentou proporções de teste ergométrico positivo (52,8%) e teste ergométrico inconclusivo (30,6%) significativamente ($p=0,01$) maiores que o grupo sem eventos (32,2% e 25%, respectivamente).

A CPM anormal nas mulheres não mostrou associação significativa com a ocorrência global de eventos cardíacos (Tabela 4). Nos homens, esta associação foi significativa, conforme pode ser observado na Tabela 5.

Ao separarem-se os eventos cardíacos em menores e maiores, observam-se resultados semelhantes, em relação à associação entre a ocorrência de eventos cardíacos e o sexo dos pacientes (Tabelas 6, 7, 8 e 9).

Na análise multivariada, as variáveis que mostraram associação com a ocorrência de eventos

Tabela 2
Variáveis clínicas com a ocorrência ou não de eventos cardíacos nas mulheres

Variáveis	Mulheres				Valor de p
	Com Eventos	%	Sem Eventos	%	
Idade média (anos)	60,8 ± 11,1		58,1 ± 9,3		NS
Idade ≥45 anos	11	(84,6%)	149	(92%)	NS
Idade ≥50 anos	11	(84,6%)	133	(82,1%)	NS
Idade ≥55 anos	11	(84,6%)	108	(66,7%)	NS
Idade ≥60 anos	10	(76,9%)	71	(43,8%)	0,02
Dor torácica	9	(69,2%)	102	(63%)	NS
Sintomas atípicos	2	(15,4%)	34	(21%)	NS
Hipertensão arterial	4	(30,8%)	48	(29,6%)	NS
Diabetes mellitus	0	(0%)	5	(3,1%)	NS
Dislipidemia	5	(38,5%)	19	(11,7%)	0,01
História familiar	4	(30,8%)	27	(16,7%)	NS
Tabagismo	5	(38,5%)	8	(4,9%)	0,0009

NS=não-significativo

Tabela 3
Variáveis clínicas e a ocorrência ou não de eventos cardíacos nos homens

Variáveis	Homens				Valor de p
	Com Eventos	%	Sem Eventos	%	
Idade média (anos)	61,7 ± 11,82		55,9 ± 10,5		0,002
Idade ≥45 anos	35	(92,1%)	167	(84,3%)	NS
Idade ≥50 anos	33	(86,8%)	145	(73,2%)	0,07
Idade ≥55 anos	28	(73,7%)	102	(51,5%)	0,01
Idade ≥60 anos	23	(60,5%)	73	(36,9%)	0,007
Dor torácica	27	(71,1%)	82	(41,4%)	0,001
Sintomas atípicos	2	(5,3%)	24	(12,1%)	NS
Hipertensão arterial	11	(29%)	45	(22,7%)	NS
Diabetes mellitus	1	(2,6%)	5	(2,5%)	NS
Dislipidemia	1	(2,6%)	14	(7,1%)	NS
História familiar	3	(7,9%)	27	(13,6%)	NS
Tabagismo	0	(0%)	9	(4,6%)	NS

NS=não-significativo; Idade expressa pela média ± desvio-padrão

Tabela 4
Ocorrência global de eventos cardíacos e as variáveis cintigráficas nas mulheres

Variável cintigráfica	Mulheres				Valor de p
	Com Eventos	%	Sem Eventos	%	
Laudo Normal	11	(84,6%)	153	(94,4%)	NS
Anormal	2	(15,4%)	9	(5,6%)	
Laudo Normal	11	(84,6%)	153	(94,4%)	-
Isquemia	1	(7,7%)	4	(2,5%)	
Fibrose	0	(0%)	3	(1,9%)	
Fibrose + isquemia	1	(7,7%)	2	(1,2%)	

NS=não-significativo

Tabela 5
Variáveis cintigráficas e a ocorrência global de eventos cardíacos nos homens

Variável cintigráfica	Homens				Valor de p
	Com Eventos	%	Sem Eventos	%	
Laudo Normal	26	(68,4%)	184	(92,9%)	0,0001
Anormal	12	(31,6%)	14	(7,1%)	
Laudo Normal	26	(68,4%)	184	(92,9%)	0,0002
Isquemia	6	(15,8%)	6	(3%)	
Fibrose	3	(7,9%)	5	(2,5%)	
Fibrose + isquemia	3	(7,9%)	3	(1,5%)	

Tabela 6
Ocorrência de eventos cardíacos menores e as variáveis cintigráficas nas mulheres

Variável cintigráfica	Mulheres				Valor de p
	Com Eventos menores	%	Sem Eventos menores	%	
Laudo Normal	6	(85,7%)	158	(94,1%)	NS
Anormal	1	(14,3%)	10	(6%)	
Laudo Normal	6	(85,7%)	158	(94,1%)	NS
Isquemia	1	(14,3%)	4	(2,4%)	
Fibrose	0	(0%)	3	(1,8%)	
Fibrose + isquemia	0	(0%)	3	(1,8%)	

NS=não-significativo

Tabela 7
Ocorrência de eventos cardíacos menores e as variáveis cintigráficas nos homens

Variável cintigráfica	Homens				Valor de p
	Com Eventos		Sem Eventos		
	menores	%	menores	%	
Laudos Normais	15	(65,2%)	195	(91,6%)	0,001
Anormais	8	(34,8%)	18	(8,5%)	
Laudos Normais	15	(65,2%)	195	(91,6%)	0,0003
Isquemia	6	(26,1%)	6	(2,8%)	
Fibrose	2	(8,7%)	6	(2,8%)	
Fibrose + isquemia	0	(0%)	6	(2,8%)	

Tabela 8
Ocorrência de eventos cardíacos maiores e as variáveis cintigráficas nas mulheres

Variável cintigráfica	Mulheres				Valor de p
	Com Eventos		Sem Eventos		
	maiores	%	maiores	%	
Laudos Normais	5	(83,3%)	159	(94,1%)	NS
Anormais	1	(16,7%)	10	(5,9%)	
Laudos Normais	5	(83,3%)	159	(94,1%)	NS
Isquemia	0	(0%)	5	(3%)	
Fibrose	0	(0%)	3	(1,8%)	
Fibrose + isquemia	1	(16,7%)	2	(1,2%)	

NS=não-significativo

Tabela 9
Ocorrência de eventos cardíacos maiores e as variáveis cintigráficas nos homens

Variável cintigráfica	Homens				Valor de p
	Com Eventos		Sem Eventos		
	maiores	%	maiores	%	
Laudos Normais	11	(73,3%)	199	(90,1%)	0,06
Anormais	4	(26,7%)	22	(10%)	
Laudos Normais	11	(73,3%)	199	(90,1%)	0,004
Isquemia	0	(0%)	12	(5,4%)	
Fibrose	1	(6,7%)	7	(3,2%)	
Fibrose + isquemia	3	(20%)	3	(1,4%)	

cardíacos foram: o tabagismo, seguido de idade maior ou igual a 60 anos, nas mulheres. Nos homens, a variável mais importante foi a CPM anormal, seguida da presença de dor torácica e da idade acima de 60 anos.

Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo e a acurácia da CPM com Tc-99m MIBI na população de homens e de mulheres para a ocorrência de eventos cardíacos (Figuras 2 e 3).

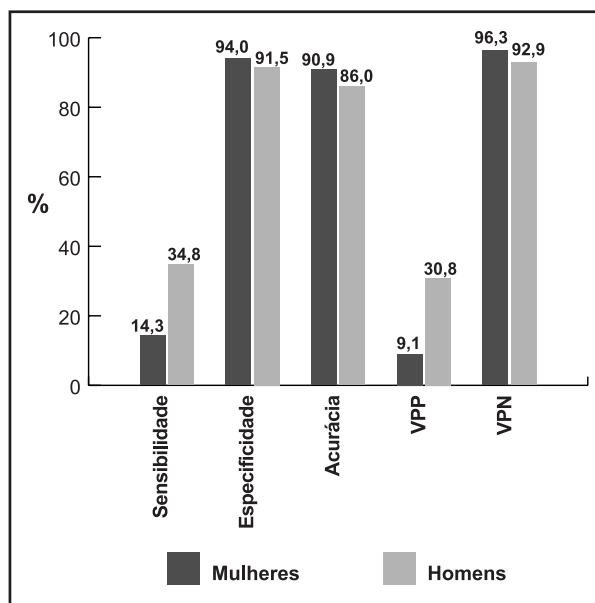


Figura 2

Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da cintigrafia de perfusão miocárdica para a ocorrência de eventos cardíacos menores nas mulheres e nos homens.

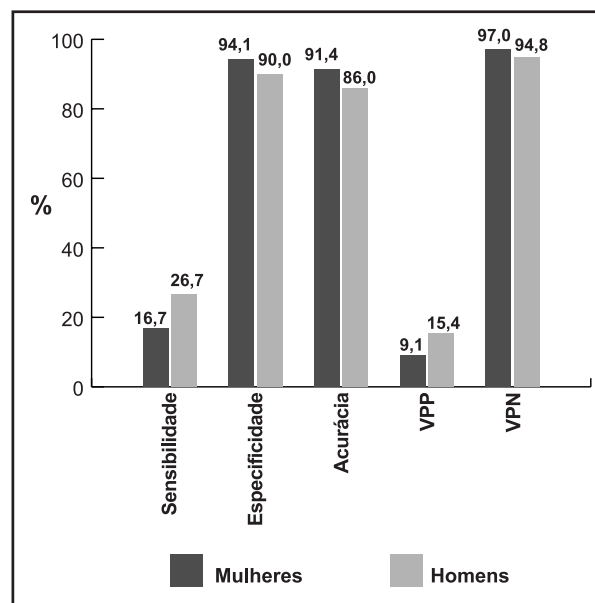


Figura 3

Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da cintigrafia de perfusão miocárdica para a ocorrência de eventos cardíacos maiores nas mulheres e nos homens.

Discussão

Estudos já foram realizados no sentido de estabelecer o real valor da CPM em mulheres, alguns estabelecendo a comparação com homens e outros não. Porém, os resultados são discordantes na literatura. Em uma meta-análise realizada por Kwok et al. foi observada uma menor sensibilidade e especificidade da CPM com Tl-201 em mulheres ao comparar-se com homens⁶. Não há relatos de estudos brasileiros semelhantes.

Há alguns problemas identificados com o uso da CPM em mulheres. Artefatos de atenuação são a fonte mais comum de erro nas imagens de perfusão com aquisição tomográfica. As diferenças no hábito corporal entre homens e mulheres criam um espectro de artefatos de atenuação diferentes nas imagens de perfusão, tendo sido relatado em vários estudos que 8%-30% das mulheres apresentam defeitos de perfusão secundários à atenuação^{7,8,9}. Graus variáveis de atenuação de contagens miocárdica pelo tecido mamário levam a três problemas inter-relacionados: mais resultados falso-positivos, número aumentado de resultados não-diagnósticos (incertos) e mais resultados falso-negativos.

As razões precisas das diferenças relacionadas ao sexo nos resultados da CPM com aquisição tomográfica são desconhecidas, porém vários mecanismos podem ser postulados. É possível que

a severidade da doença coronariana em mulheres esteja superestimada pelo menor tamanho dos vasos coronarianos. Estudos anteriores mostram que mesmo a angiografia quantitativa tem dificuldade em determinar a severidade da estenose em vasos pequenos¹⁰. É também possível que haja interpretação tendenciosa das imagens pela percepção de menor prevalência de doença arterial coronariana em mulheres. Isso pode resultar em avaliação errônea de verdadeiras anormalidades como artefatos de atenuação. Outro importante mecanismo a ser relatado é a menor carga de exercício e menor duplo produto durante o exercício, em mulheres.

Vários estudos confirmam a superioridade da CPM em detectar doença univascular em relação a outros métodos diagnósticos não-invasivos, porém também é bem estabelecido que o estudo com radionuclídeos apresenta maior acurácia diagnóstica em pacientes com doença multivascular. Esse achado pode ter maior impacto em mulheres na pré-menopausa por sua maior prevalência de doença univascular. Alguns estudos mostraram superioridade da CPM em mulheres na detecção de doença multivascular que doença univascular¹¹.

Outra possibilidade para diferenças relacionadas ao sexo pode ser devido à massa muscular do ventrículo esquerdo¹². A menor massa ventricular esquerda pode também contribuir para infartos

menores em mulheres, mais difíceis de serem identificados nos estudos de perfusão.

Hansen et al. descreveram uma menor acurácia diagnóstica da CPM com tálio-201 em mulheres em relação a homens, e atribuíram essa diferença em grande parte ao fato de as mulheres apresentarem menores cavidades ventriculares¹³. A explicação mais provável para esse achado seria a ocorrência de uma distorção das imagens durante a aquisição e reconstrução destas, e este efeito seria relativamente maior em pacientes com cavidades pequenas. Postularam portanto que, ao melhorarem a acurácia diagnóstica do exame em pacientes com cavidades ventriculares pequenas, melhorariam esta acurácia em mulheres, tendo testado duas estratégias para isso¹⁴. Em primeiro lugar, a avaliação dos exames com bancos de dados baseados não somente no sexo dos pacientes, como em geral é feito, mas também no tamanho da cavidade ventricular. Em segundo lugar, testaram o efeito da inversão da filtragem utilizada nas imagens com um filtro que possui essa propriedade (filtro de Wiener), com o objetivo de diminuir a distorção das imagens. Porém, nenhuma das duas estratégias mostrou melhora na acurácia diagnóstica do exame.

O Tc99m ligado a agentes de perfusão, como o sestamibi, tem ganho aceitação para estudo de perfusão em mulheres^{15,16} e foi o agente utilizado neste estudo. Apesar de existir número limitado de publicações com populações exclusivamente femininas, os radiofármacos com Tc99m oferecem algumas vantagens teóricas em relação Tl-201, particularmente na utilização de aquisição tomográfica. A meia vida mais curta do Tc99m permite o uso de dose maior do que a utilizada com o Tl-201, e contagens maiores que são de particular valor na aquisição tomográfica. A maior energia do Tc99m (140 keV) também resulta em menos dispersão por tecidos moles (mama) e imagens distorcidas em relação ao Tl-201 (69-83 keV).

Ao compararem a acurácia da cintigrafia de perfusão miocárdica com aquisição tomográfica com Tl-201 e Tc99m MIBI, Taillefer et al. encontraram sensibilidade semelhante para a detecção de DAC em mulheres, porém a especificidade foi significativamente melhor com Tc99m MIBI e houve ainda um aumento desta com o uso da sincronização ao ciclo cardíaco¹⁶.

Estudos prognósticos com radionuclídeos em mulheres passaram a ser realizados apenas recentemente.

Na avaliação prognóstica da doença coronariana, a CPM com tálio-201 e aquisição tomográfica foi

considerada um método eficaz em mulheres em estudo realizado por Pancholly et al., porém não houve comparação com a avaliação prognóstica em homens¹⁷.

Hachamovitch et al. encontraram na CPM realizada com dois isótopos (Tl-201 no repouso e Tc99m MIBI no esforço) com aquisição tomográfica, um método eficaz para estratificar e classificar tanto homens como mulheres como pacientes de baixo risco para eventos cardíacos¹⁸. Além disso, o método foi mais eficaz na caracterização dos pacientes como de alto risco para eventos cardíacos futuros em mulheres.

Foram estudadas, por Chae et al., 243 mulheres com o objetivo de avaliar a capacidade da CPM com estresse físico e aquisição tomográfica com Tl-201 em identificar pacientes consideradas como de alto risco por serem portadoras de doença coronariana trivascular ou de lesão de tronco de coronária esquerda. Concluíram que o exame é eficaz na identificação destas pacientes e que os dados de perfusão foram mais importantes que os dados clínicos e ergométricos neste objetivo¹⁹.

Para confirmar-se o valor prognóstico de uma CPM com dobutamina-atropina e aquisição tomográfica normal, Geleijnse et al. estudaram um grupo de 80 mulheres com probabilidades pré-teste de doença coronariana variadas que apresentaram imagens de perfusão normais. As pacientes foram acompanhadas por 23±13 meses para eventos cardíacos subsequentes. Após este período, duas pacientes no grupo de alta probabilidade foram submetidas à revascularização e nenhuma paciente apresentou evento cardíaco, seja morte seja infarto agudo do miocárdio. Houve, portanto, uma taxa de eventos anual de 1,3%²⁰.

A população estudada neste trabalho consistiu de pacientes com suspeita clínica de DAC encaminhados a um laboratório de cardiologia nuclear de grande movimento que fornece tratamento privado e ambulatorial. Os pacientes estudados representaram uma população de risco intermediário baixo para DAC.

O tempo mediano de acompanhamento dos pacientes neste trabalho foi longo, ou seja, 6,4 anos. A maioria dos estudos que visaram estabelecer o valor prognóstico da CPM foi realizada com tempo de seguimento inferiores a este, considerados médio prazo, ou a longo prazo com populações numericamente inferiores.

A baixa incidência de eventos cardíacos encontrada neste estudo, apesar do longo tempo de acompanhamento, pode ser explicada pelo baixo risco da população amostral.

Este estudo avaliou o prognóstico da CPM baseado tanto na ocorrência de eventos cardíacos do tipo morte, infarto e angina instável, como na ocorrência de revascularização miocárdica. A inclusão deste último é prática bastante difundida em estudos prognósticos, porém questionada pela possível modificação na história natural da DAC. Outro problema citado é a possível interferência do laudo cintigráfico na indicação dos procedimentos de revascularização miocárdica, representando um viés. No entanto, como revascularização miocárdica representa um evento cardíaco menor, o valor prognóstico da CPM pode ter sido mais subestimado que superestimado nesta população.

Ao se analisarem os eventos ocorridos separadamente, observa-se que a idade foi um fator importante para as mulheres em relação à ocorrência de eventos cardíacos menores, o que não se mostrou significativo nos homens. Nestes, a idade foi realmente importante para a ocorrência de eventos cardíacos maiores. Esses dados são evidenciados tanto na análise univariada como na multivariada e, portanto, supõe-se que a idéia de precocidade da revascularização em homens em relação a mulheres é bastante difundida e que isso leva os médicos-assistentes a realizarem procedimentos de revascularização em homens mais jovens.

A maior prevalência de dor torácica, representada predominantemente por dor atípica e de outros sintomas atípicos aqui encontrados no sexo feminino corroboram as descrições anteriores de dificuldade diagnóstica da DAC em mulheres pela história clínica. A análise multivariada evidencia uma significância da presença de dor torácica na ocorrência global de eventos cardíacos apenas em homens. Este achado é compatível com trabalhos anteriores, como o de Heller, que observou que a ocorrência de eventos cardíacos, tanto maiores como menores, em mulheres com diagnóstico de angina pectoris era realmente menor que em homens na mesma situação²¹. Porém, através da análise separada dos tipos de eventos, observa-se que essa associação só é significativa para os eventos cardíacos menores. Questiona-se, portanto, se a valorização da dor torácica e posterior encaminhamento dos pacientes para estudo hemodinâmico e procedimentos de revascularização não foi maior no sexo masculino, como já descrito historicamente.

A baixa prevalência de fatores de risco para DAC, evidenciada principalmente pelo pequeno número de pacientes diabéticos e tabagistas na população do estudo, reforça a idéia de se estar diante de uma população de baixo risco. Realmente, não foi possível demonstrar associação de diabetes mellitus e eventos cardíacos futuros em nenhum dos sexos. Já o tabagismo mostrou-se importante para os eventos cardíacos, tanto maiores quanto menores, apenas nas mulheres. Este estudo não incluiu na análise destes fatores níveis de glicemia e tipo de diabetes ou carga tabágica.

O maior número de mulheres com dislipidemia observado neste estudo realmente é descrito em mulheres na pós-menopausa em relação a homens da mesma faixa etária²². Porém, como uma parcela significativa de pacientes do sexo feminino nesta população é representada por pacientes abaixo desse período, postula-se haver uma predisposição por parte dos médicos-assistentes de encaminharem mulheres mais jovens com dislipidemia para a realização de investigação diagnóstica de DAC através da CPM. A associação deste fator de risco para DAC com a ocorrência de eventos maiores no sexo feminino, que se manteve significativa nos modelos de análise multivariada, pode ser explicada pela sua maior prevalência neste sexo.

A tendência de os homens apresentarem uma maior proporção de laudos de CPM anormais em relação às mulheres é coerente ao achado de uma população de maior risco naqueles. Também foi observada uma maior sensibilidade do método em relação à ocorrência de eventos cardíacos futuros, tanto de uma forma global como de eventos maiores e menores, no sexo masculino. A menor sensibilidade da CPM observada nas mulheres obviamente traz à discussão os possíveis problemas técnicos com as imagens no sexo feminino. Porém, a menor incidência de eventos cardíacos nas mulheres, aqui encontrada, é um fator que certamente diminuiria a sensibilidade de qualquer método laboratorial que tivesse a avaliação prognóstica como objetivo.

O maior valor preditivo da CPM nos homens foi evidenciado de forma mais importante em relação a eventos cardíacos menores. Portanto, é possível supor-se que tenha ocorrido uma maior valorização dos laudos cintigráficos anormais nos homens e que estes tenham sido, conseqüentemente, mais encaminhados a procedimentos invasivos do que as mulheres com laudos semelhantes.

A CPM também mostrou maior valor preditivo positivo para a ocorrência de eventos cardíacos

maiores nos homens, porém de forma menos significativa. Essa análise, no entanto, pode estar prejudicada como já descrito, pela realização de procedimentos de revascularização miocárdica neste subgrupo, influenciados pelo laudo da CPM.

Apesar das diferenças de sensibilidade e valor preditivo positivo da CPM entre os sexos, principalmente para a ocorrência de eventos cardíacos menores, como já salientado, os dados de especificidade, de valor preditivo negativo e, clinicamente mais significativo, de acurácia, foram semelhantes em ambos os sexos. Os dados de valor preditivo negativo para a ocorrência de eventos cardíacos maiores neste trabalho, corroboram os dados de literatura que descrevem uma incidência anual destes eventos abaixo de 1%, em pacientes que se apresentam com cintigrafia de perfusão miocárdica normal.

A técnica de sincronização ao eletrocardiograma (*gated SPECT*), aqui não realizada, é atualmente reconhecida como útil na avaliação de defeitos de perfusão secundários à atenuação na CPM, quando estes se apresentam como defeitos fixos. DePuey e Rozanski²³ realmente demonstraram melhora na especificidade do exame quando utilizaram esta técnica. A não utilização desta técnica neste estudo poderia ser questionada como limitação aos resultados encontrados, porém, nas mulheres, a especificidade não demonstrou ser um problema ao comparar-se com os resultados obtidos nos homens. Contrariamente, houve melhor especificidade do exame em relação a todas as modalidades de eventos analisadas (global, maiores e menores) no sexo feminino.

Não foi possível obter-se acompanhamento de um número expressivo de pacientes, podendo representar uma limitação do estudo. As diferenças encontradas entre a população estudada e a não-contatada se deram ao acaso, e ambas as populações apresentaram probabilidade pré-teste semelhante para DAC.

Assim, o presente estudo demonstrou que em uma população de risco intermediário baixo para doença arterial coronariana, com seguimento a longo prazo, a cintigrafia miocárdica com Tc-99m sestamibi e aquisição tomográfica pode ser usada para avaliação prognóstica de pacientes de ambos os sexos, apresentando valores semelhantes de acurácia, especificidade e valor preditivo negativo para a ocorrência de eventos cardíacos futuros, confirmando dados prévios da literatura que conferem risco anual de eventos cardíacos

maiores inferior a 1% após uma CTG de perfusão miocárdica normal. Foi observada ainda menor sensibilidade nas mulheres e baixo valor preditivo positivo para a ocorrência de eventos cardíacos futuros nos dois grupos.

Referências

1. Julian DG, Wenger NK (eds). Women and heart disease. London: Mosby; 1997.
2. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med*. 1993;329:247-56.
3. Mowatt G, Brazzelli M, Gemmell H, Hillis GS, Metclfe M, Vale L. Aberdeen Technology Assessment Review Group. Systematic review of the prognostic effectiveness of SPECT myocardial perfusion scintigraphy in patients with suspected or non coronary artery disease and following myocardial infarction. *Nucl Med Commun*. 2005;6(3):217-29.
4. Borges-Neto S, Shaw LK, Tuttle RH, Alexander JH, Smith IV WT, Chambles M, et al. Incremental prognostic power of single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patient with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;95(2):182-88.
5. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286(6):708-13.
6. Kwok Y, Kim C, Segal M, et al. Exercise testing to detect coronary artery disease in women: A meta-analysis. *Circulation*. 1996;8:I-497-506.
7. Hung J, Chaitman BR, Lam J, et al. Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:8-16.
8. DePuey EG, Garcia EV. Optimal specificity of thallium-201 SPECT through recognition of imaging artifacts. *J Nucl Med*. 1989;30:441-49.
9. Goodgold HM. Improved interpretation of exercise Tl-201 myocardial perfusion scintigraphy in women: characterization of breast attenuation artifacts. *Radiology*. 1987;165:361-66.
10. Reiber JHC, vom Land CD, Koning G, et al. Comparison of accuracy and precision of quantitative coronary artery analysis between cine film and digital systems. In: Reiber JHC, Serruys PW (eds). *Progress in quantitative coronary arteriography*. Dordrecht Kluwer: Academic Publishers; 1994:67-85.
11. Robert AR, Melin JA, Detry JM. Logistic discriminant analysis improves diagnostic accuracy of exercise testing for coronary artery disease in women. *Circulation*. 1991;83:102-109.

12. Iskandrian AE, Heo J, Nallamothu N. Detection of coronary artery disease in women with use of stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 1997;4:329-35.
13. Uren NG, Camici PG, Melin JA, et al. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med.* 1995;36:2032-2036.
14. Hansen CL, Kramer M, Rastogi A. Lower accuracy of Tl-201 SPECT in women is not improved by size-based normal databases or Wiener filtering. *J Nucl Cardiol.* 1999;6:177-82.
15. Sporn V, Balino N, Holman L, et al. Simultaneous measurement of ventricular function and myocardial perfusion using technetium-99m isonitriles. *Clin Nucl Med.* 1988;13:77-81.
16. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, et al. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:69-77.
17. Pancholy SB, Fattah AA, Kamal AM. Independent and incremental prognostic value of exercise thallium single photon emission computed tomographic imaging in women. *J Nucl Cardiol.* 1995;2:110-16.
18. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:34-44.
19. Chae SC, Heo J, Iskandrian AS, et al. Identification of extensive coronary artery disease in women by exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1305-311.
20. Geleijnse ML, Elhendy A, van Dorberg RT, et al. Prognostic significance of normal dobutamine-atropine stress sestamibi scintigraphy in women with chest pain. *Am J Cardiol.* 1996;77:1057-1061.
21. Heller L. Diagnostic evaluation of women with suspected coronary artery disease. *Cardiology.* 1995;86:318-23.
22. Wenger NK: Coronary heart disease in women: an overview (myths, misperceptions, and missed opportunities). *Cardiovasc Review and Reports* 1993;14:24-41.
23. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med.* 1995;36:952-55.