

Segurança na Realização da Ressonância Magnética Cardíaca pela Técnica Combinada, Utilizando Dose Máxima de Dipiridamol para Investigação de Isquemia Miocárdica

Artigo
Original

5

Safety During Combined Technique Cardiac Magnetic Resonance Imaging
Using the Maximum Dose of Dipyridamole for Investigating Myocardial Ischemia

Marcelo Hadlich¹, Mariane Spoti¹, Sabrina Godoy¹, Erica Samão¹,
Bernardo Rangel Tura², Wilson Braz³, Clerio Azevedo¹

Resumo

Objetivo: Avaliar a segurança do uso do dipiridamol (dipi) em dose máxima com a técnica combinada para a pesquisa de isquemia miocárdica (TCPI).

Métodos: Foram avaliados, prospectivamente, 110 pacientes, encaminhados no período de junho 2006 a abril 2007, com indicação de pesquisa de isquemia miocárdica, associada ou não à pesquisa de viabilidade miocárdica, que não apresentassem alguma contra-indicação ao exame.

Resultados: Todos os pacientes conseguiram realizar o exame completo, sem interrupção por sintomas. O tempo médio de aquisição das imagens durante os exames foi de 39,6min, com o tempo de estresse de 11,8min.

Conclusão: É possível realizar o exame completo de TCPI pela RMC, com dose máxima do dipi, com boa tolerabilidade e segurança, e com tempo de aquisição de imagem em média inferior a 40 minutos.

Palavras-chave: Dipiridamol, Segurança, IRM, Isquemia

Abstract

Objective: To assess the safety of using a maximum dose of dipyridamole through the combined technique for investigating myocardial ischemia.

Methods: A prospective assessment of 110 patients from June 2006 to April 2007, recommended for myocardial ischemia investigation and associated or not with myocardial feasibility studies, presenting no counter-indications for this examination.

Results: All the patients managed to complete the full examination with no interruptions caused by symptoms. The average time of image acquisition was 39.6 minutes, with a stress time of 11.8 minutes.

Conclusion: It is possible to use the combined technique for investigating myocardial ischemia through magnetic resonance imaging (MRI) with a maximum dose of dipyridamole, without causing hemodynamic effects or symptoms that interrupt the examination. This procedure may be performed in less than forty minutes, providing important clinical information.

Keywords: Dipyridamole, Safety, MRI, Ischemia

Introdução

A ressonância magnética cardíaca (RMC) vem sendo cada vez mais usada na prática clínica. Dispõe de múltiplas técnicas como a cine-ressonância e a técnica de perfusão, validadas para a pesquisa de isquemia miocárdica¹⁻⁴. Além disso, conta com a técnica do realce tardio, que permite avaliar, com precisão, áreas de necrose e fibrose⁵⁻¹⁰, possibilitando analisar, assim como o PET¹¹, a viabilidade

miocárdica¹². Este conjunto associado permite uma melhor abordagem da doença arterial coronariana (DAC)¹³.

Não existe consenso sobre a combinação ideal de técnicas, pela RMC, que devem ser empregadas para a pesquisa da DAC, porém sabe-se que a acurácia, o conforto do paciente, o tempo de aquisição das imagens durante o exame e, sobretudo, a segurança são fatores relevantes.

¹ Rede Labs D'Or, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Instituto Nacional de Cardiologia - Ministério da Saúde - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: marcelohadlich@gmail.com

Marcelo Souza Hadlich | Rua Marquês de São Vicente, 182 ap. 102 Gávea - Rio de Janeiro (RJ), Brasil - 22451-040

Recebido em: 03/06/2007 | Aceito em: 19/06/2007

Foram realizados vários protocolos para a pesquisa de isquemia miocárdica nos últimos anos, combinando técnicas diferentes. Atualmente esta é realizada, por este grupo de pesquisadores, através da técnica combinada de pesquisa de isquemia (TCPI) que permite avaliar a função global; a função segmentar em repouso e sob estresse farmacológico; a perfusão em repouso e sob estresse farmacológico; e, além destas, a viabilidade miocárdica. O dipiridamol (dipi) foi utilizado para esta pesquisa devido à sua praticidade de administração, às suas características farmacológicas que permitem avaliar alterações na perfusão miocárdica e na função segmentar no mesmo exame, além da segurança já demonstrada com outros métodos, sobretudo a medicina nuclear¹⁴. No entanto a avaliação da segurança do seu uso, em dose máxima, com a RMC, ainda não foi demonstrada previamente.

Objetivos

O objetivo do presente estudo foi avaliar a segurança do uso do dipi em sua dose máxima, através da TCPI, pela RMC, analisando os desfechos compostos para qualquer sintomatologia capaz de impedir a realização completa do exame ou causar danos significativos ao paciente como morte, acidente vascular encefálico ou infarto do miocárdio.

O objetivo secundário foi avaliar os tempos empregados no exame: tempo total de estresse e tempo de aquisição das imagens durante o exame, visando a analisar, respectivamente, a viabilidade de realização do exame na prática cardiológica e a tolerância do dipi no ambiente da RMC.

Metodologia

Foram avaliados, prospectivamente, 110 pacientes (81 homens), com idade média de 63,5 anos, encaminhados no período de junho 2006 a abril 2007, com indicação de pesquisa de isquemia miocárdica, associada ou não à pesquisa de viabilidade miocárdica, que não apresentassem alguma contra-indicação ao exame. Todos os pacientes se submeteram à TCPI no mesmo aparelho (*Philips Gyroscan ACS NT Powertrack 6000, 1.5 tesla*), realizada por técnicos com experiência em exames cardiológicos de, pelo menos, um ano.

Utilizou-se um questionário clínico, antes do início do exame, para avaliar as características físicas dos pacientes, relacionadas a possíveis dificuldades em se manter dentro do aparelho, como peso, altura e IMC. Nele também foram anotados os fatores de risco cardiovascular, definidos como: hipertensão arterial

(PA sistólica >139mmHg ou PA diastólica >89mmHg ou abaixo destes valores em uso de medicação); dislipidemia (diagnóstico clínico informado pelo paciente ou em uso de medicação); tabagismo (fumar um ou mais cigarros nos últimos 30 dias); diabetes mellitus (diagnóstico clínico informado pelo paciente ou em uso de medicação); história familiar de doença coronariana (infarto ou morte súbita antes de 55 anos, em parente de primeiro grau do sexo masculino ou pai; ou antes de 65 anos, em parente de primeiro grau do sexo feminino ou mãe) e por último foi perguntado sobre sintomas prévios, que foram classificados, por um dos cardiologistas da equipe, como típicos para doença coronariana, atípicos ou duvidosos (Tabela 1).

Todos os pacientes foram monitorizados durante o exame, através do sinal do vetocardiograma fornecido pelo aparelho. A aferição da pressão arterial e a medida da frequência cardíaca foram realizadas através de monitor não-invasivo (*Agilent A1*) conforme demonstrado no protocolo do exame (Figura 1). Os pacientes foram perguntados sobre os sintomas após a administração de 0,56mg/kg de dipi, no tempo de 4 minutos e com 7 minutos (1 minuto após a administração da dose total de 0,84mg/kg, feita de forma contínua em 6 minutos).

Considerou-se ausência de efeito do dipi quando houve aumento da frequência cardíaca no pico do estresse menor que 10bpm, associado à ausência de queda da pressão arterial sistólica (PAS) menor que 10mmHg.

Tabela 1
Características Clínicas

Características físicas dos pacientes estudados				
(n=110)	Homens (n=81)		Mulheres (n=29)	
Idade (média em anos)	63,4±19,2		64,1±24,2	
Peso (média em kg)	77,9±22,4		68,0±22,0	
Altura (média em cm)	171,6±12,4		157,5±13,8	
IMC (média kg/m ²)	26,4±6,4		27,5± 9,8	
Fatores de risco para doença cardiovascular na população estudada				
Hipertensão arterial	62	76,5%	23	79,3%
Dislipidemia	65	80,2%	23	79,3%
Tabagismo	3	3,7%	3	10,3%
Diabetes mellitus	19	23,4%	9	31,0%
História fam. de DAC	30	37,3%	10	34,4%
Sintomas prévios identificados na população estudada				
Típicos	17	20,9%	7	24,1%
Atípicos	12	14,8%	8	27,5%
Duvidosos	3	3,7%	0	0,0%
Assintomáticos	48	59,2%	13	44,8%

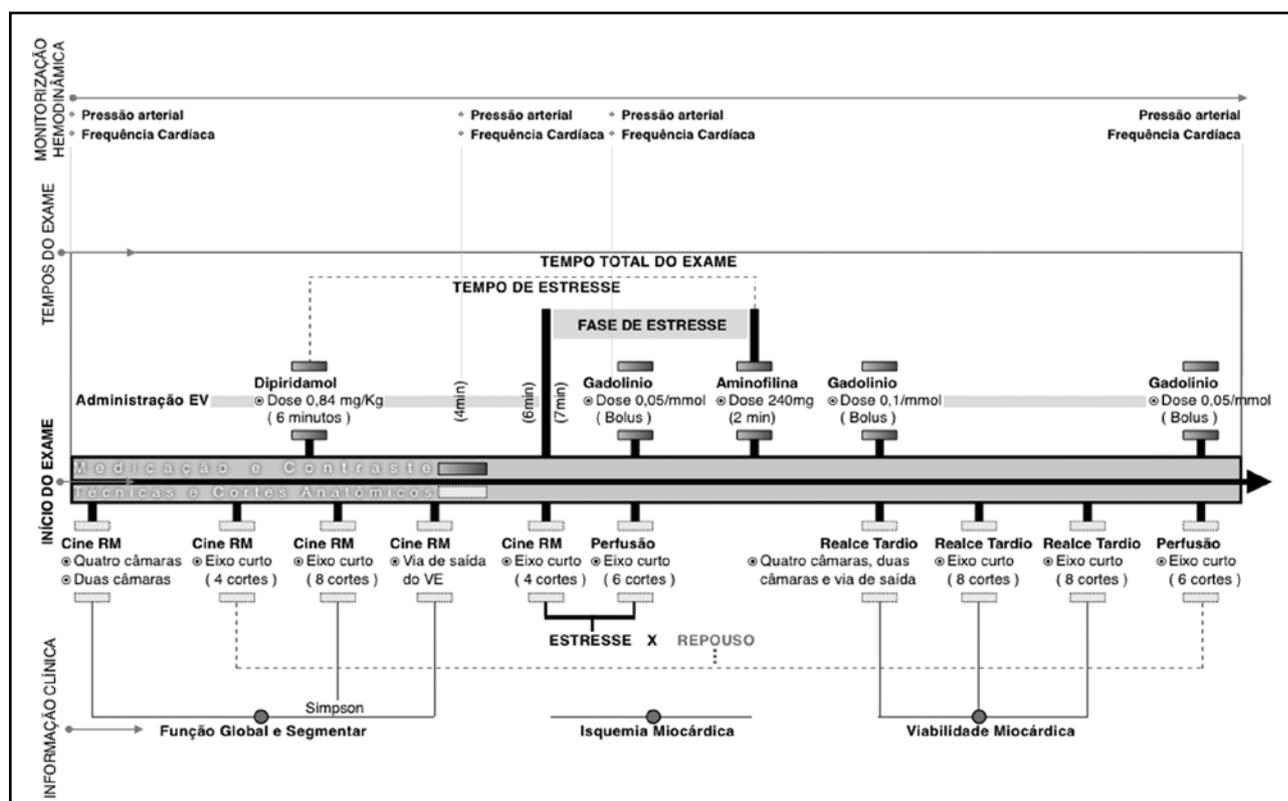


Figura 1
Técnica combinada de pesquisa de isquemia pela ressonância magnética cardíaca

Assim como em estudo anterior¹⁴, considerou-se a queda da PAS maior que 20% ou a queda da pressão arterial média (PAM) superior a 50% como resposta hipotensiva ao dipi.

Mediu-se o tempo total do exame, do início da aquisição das primeiras imagens até o fim da aquisição da última, e o tempo referente à fase de estresse, do início da administração do dipi até o início da administração de aminofilina, feita em todos pacientes na dose 240mg, infundida durante 2 minutos logo após as imagens da perfusão (Figura 1).

Solicitou-se aos pacientes que ficassem em apnéia expiratória durante 20 a 22 vezes, de 3 segundos a 9 segundos, durante a aquisição da maioria das imagens e 2 vezes, por 30 segundos, durante a aquisição das imagens de perfusão.

Análise Estatística

Apresenta-se a análise descritiva como variáveis numéricas, na forma de média±desvio-padrão. Variáveis categóricas como número (n) e percentagens (%). Utilizou-se o teste exato de Fisher para variáveis categóricas mais relevantes, e o teste t de Student para variáveis contínuas, considerando-se o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo,

com intervalos de confiança de 95%. A análise estatística foi realizada com o programa *R for Mac OS 2.5.0*.

Resultados

A maioria dos pacientes tinha mais de um fator de risco para DAC, e estava em investigação de isquemia miocárdica. Destes, 21,8% tinham dor prévia ao exame, classificada como típica, enquanto 55,4% eram assintomáticos (Tabela 1).

Realizou-se o exame em pacientes com peso variando de 47kg a 118kg, IMC médio de 26,7kg/m², variando de 19kg/m² a 39kg/m², 14,5% destes superior a 30kg/m²; no entanto, nenhum paciente foi impedido de realizar o exame devido a estes fatores.

Durante o pico do estresse, a frequência cardíaca aumentou em média 31% acima do valor basal, variando de 56bpm a 141bpm. Não se observou arritmia ventricular capaz de produzir sintomas ou interromper o exame.

A média da pressão arterial basal foi de 140,7mmHg x 80,2mmHg no início do exame. Durante a fase de 4min, de 7min (pico do estresse) e de recuperação após o uso

da aminofilina, ocorreu diminuição média da PAM de 7%, 7,2% e 8,7%, respectivamente (Figura 2 e Tabela 2).

Embora dois terços (66,4%) dos pacientes tenham apresentado algum tipo de sintoma, todos conseguiram realizar o exame até o fim. Não se observou diferença significativa referente à sintomatologia entre a dose 0,56mg/kg e 0,84mg/kg de dipi, de forma semelhante à observada na literatura¹⁵.

Nos pacientes sintomáticos, a sensação referida de calor, cefaléia, dor precordial e cansaço foram as mais comuns (Tabela 3). O sintoma mais observado entre os homens foi o calor, enquanto que nas mulheres foi a cefaléia. Um terço dos pacientes não apresentou sintomas.

Em 5 pacientes (4,5%) observou-se ausência de efeito do dipi e em 16 pacientes (14,5%) ocorreu resposta hipotensiva, sendo esta acompanhada de sintomas em 12 pacientes (75%). Os sintomas observados neste grupo foram semelhantes aos dos demais pacientes por ordem de aparecimento.

Tabela 2
Efeitos hemodinâmicos do dipiridamol

Fase	Variável	Média	Variação percentual
Repouso	FC (bpm)	68,7	Basal
	PAS (mmHg)	140,7	
	PAD (mmHg)	80,2	
	PAM (mmHg)	100,4	
Aos 4min	FC (bpm)	79,6	(+) 15,9%
	PAS (mmHg)	130,1	(-) 7,5%
	PAD (mmHg)	74,9	(-) 6,6%
	PAM (mmHg)	93,3	(-) 7%
Pico do estresse (aos 7min)	FC (bpm)	90,1	(+) 31,1%
	PAS (mmHg)	132,3	(-) 5,9%
	PAD (mmHg)	73,5	(-) 8,3%
	PAM (mmHg)	93,1	(-) 7,2%
Recuperação	FC (bpm)	74,9	(+) 9%
	PAS (mmHg)	128,8	(-) 8,4%
	PAD (mmHg)	73,1	(-) 8,8%
	PAM (mmHg)	91,7	(-) 8,7%

Tabela 3
Sintomas durante a fase de estresse apresentados pelos pacientes estudados

Sintomatologia	Homens		Mulheres		p		
	n	%	n	%			
Assintomáticos	37	33,6	30	37,0	7	24,1	NS
Calor	30	27,2	24	29,6	6	20,6	NS
Cefaléia	25	22,7	14	17,2	11	37,9	NS
Dor precordial	23	20,9	14	17,2	9	31,0	NS
Cansaço	17	15,4	10	12,3	7	24,1	NS
Peso no corpo	6	5,4	5	6,1	1	3,4	NS
Sudorese	4	3,6	4	4,9	0	0	NS
Náusea	3	2,7	2	2,4	1	3,4	NS
Claustrofobia	3	2,7	3	3,7	0	0	NS
Vertigem	2	1,8	0	0	2	6,8	NS
Peso na nuca	2	1,8	0	0	2	6,8	NS
Outros	8	7,2	7	8,5	1	3,4	NS

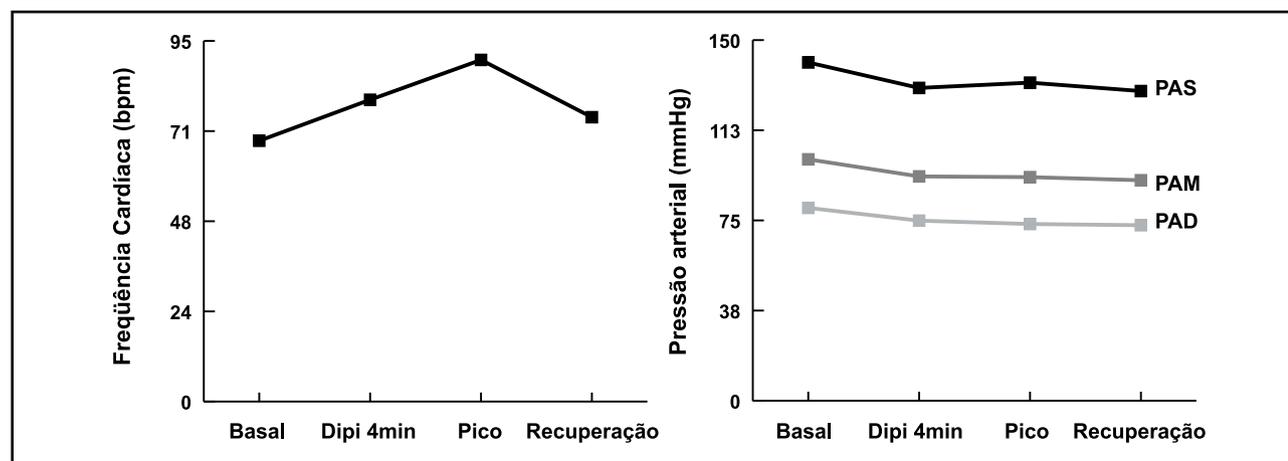


Figura 2
Monitoração hemodinâmica durante as fases do exame

Ocorreu maior referência dos principais sintomas nos pacientes hipertensos (Tabela 4), assim como a sensação de calor em pacientes com IMC menor que 30kg/m² (Tabela 5). Entretanto, apesar do maior número de observações de sintomas em pacientes com ausência de dor precordial típica, corroborando com achados na literatura¹⁶⁻¹⁸, na amostra do presente estudo não se observou significância estatística (Tabela 6).

Tabela 4
Correlação entre sintomas e resposta hipotensiva nos pacientes estudados

	Resposta hipotensiva (+)	Resposta hipotensiva (-)	Valor de p
Calor	6	24	<0,01
Cefaléia	5	20	0,01
Dor precordial	3	20	0,02
Cansaço	1	16	0,22

Tabela 5
Correlação entre sintomas e hipertensão arterial nos pacientes estudados

	HAS (+)	HAS (-)	Valor de p
Calor	25	5	<0,01
Cefaléia	18	7	<0,01
Dor precordial	19	4	<0,01
Cansaço	12	5	<0,01

Tabela 6
Correlação entre sintomas e IMC nos pacientes estudados

	IMC >30kg/m ²	IMC <30kg/m ²	Valor de p
Calor	5	25	0,02
Cefaléia	3	22	0,11
Dor precordial	5	18	0,21
Cansaço	4	13	0,85

O tempo médio de aquisição das imagens durante os exames foi de 39,6min com o tempo de estresse de 11,8min. Todos os exames foram realizados, tecnicamente, por quatro pessoas diferentes, com graus diferentes de experiência técnica, ordenados de forma crescente na Tabela 7.

Tabela 7
Correlação entre sintomas e dor típica prévia nos pacientes estudados

	Dor típica	Ausência de dor típica	Valor de p
Calor	6	18	0,34
Cefaléia	4	20	0,87
Dor precordial	9	14	0,87
Cansaço	3	14	0,22

Tabela 8
Tempo de realização do exame por técnico

Técnico	Grau de Experiência	Tempo Total	Tempo de Estresse	n
(A+B+C+D)	-	39,6min	11,8 min±2,52	110
A	I	42,3min	11,7min	10
B	II	41,7min	12,4min	10
C	III	37,7min	11,9min	73
D	IV	36,05min	11,5min	17

Discussão

A pesquisa de isquemia miocárdica pela RMC vem sendo cada vez mais explorada. Assim, devido à impossibilidade de realização de estresse físico, a utilização de fármacos como adenosina, dipi e dobutamina são cada vez mais frequentes neste contexto. Já foi demonstrado que não existe diferença, em termos de efeitos adversos, com a dobutamina pela ressonância em relação a outros métodos^{19,20}, e que o uso do dipi na prática clínica, sobretudo com a medicina nuclear, se faz presente¹⁸. Porém o ambiente da RMC pode gerar maior ansiedade ao paciente devido à sua permanência dentro do magneto, podendo interferir na resposta a drogas como o dipi.

A otimização de protocolos para a investigação clínica pela RMC é fundamental para o método. A heterogeneidade de resultados, causados por falta de sistematização no emprego das diversas técnicas, pode dificultar o seu uso, pois a longa duração do exame se torna desagradável para o paciente e economicamente inviável.

O custo efetividade do exame é fundamental para que o método ganhe espaço na rotina clínica. Embora não se tenha avaliado neste trabalho a questão de custo-efetividade, analisou-se o tempo total de aquisição das imagens, componente mais importante e fundamental para o tempo total do exame. Um exame prolongado em aparelho de ressonância significa dois ou mais exames rápidos não realizados, o que aumenta sobremaneira o custo desse exame.

Observou-se que a média do tempo de aquisição das imagens foi inferior a 40 minutos, mesmo com técnicos com grau variado de experiência. Assim, esse resultado indica que o método quando é feito de forma sistemática, tentando otimizar seus protocolos, pode ser realizado na prática cardiológica, visto que este protocolo é um dos mais demorados pela RMC. Além disso, pode-se observar também que a maior experiência do técnico pode diminuir o tempo de exame, porém sem alterar o tempo de estresse

de forma significativa, o que pode ser relevante economicamente; no entanto não deve traduzir alteração do risco para o paciente.

Limitações do estudo

O uso da alta tecnologia deve ser feito quando acrescenta informação relevante às demais tecnologias existentes. A avaliação científica feita em serviços privatizados, onde se encontram inicialmente as altas tecnologias, torna-se mais difícil devido à dificuldade de obtenção de dados, integração entre os membros envolvidos na pesquisa, necessidade de disponibilização de tempo do pesquisador, e outros.

Este estudo não foi capaz de avaliar desfechos mais relevantes como morte, IAM e AVE, pois estes sendo raros, necessitam de um número maior de pacientes. Além disso, não se avaliou o cenário clínico completo, e não se informou sobre sensibilidade e especificidade da técnica devido à ausência do padrão-ouro, representado pela cineangiocoronariografia, neste caso.

Conclusão

É possível realizar a TCPI pela RMC, com dose máxima do dipi, sem causar sintomas ou efeitos hemodinâmicos que interrompam o exame.

A TCPI pode ser realizada em menos de 40 minutos, fornecendo informações clínicas relevantes.

É possível conseguir otimização do tempo total do exame, mais acentuada ainda, através de técnicos mais experientes, porém sem diminuição do tempo referente à fase de estresse.

A TCPI pela RMC, com dose máxima do dipi, apresenta boa tolerabilidade e segurança, e tem tempo de aquisição de imagem, em média, inferior a 40 minutos, o que qualifica a TCPI como alternativa segura e com custo adequado à aplicação clínica. Estudos futuros são necessários para definir a eficácia desta abordagem e, portanto, seu custo-efetividade.

Referências

1. Nagel E. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:432-37.
2. Hundley WG. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation*. 1999;100:1697-702.
3. Plein S. Coronary artery disease: myocardial perfusion MRImaging with sensitivity encoding versus conventional angiography. *Radiology*. 2005;235:423-30.
4. Nagel E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*. 1999;99:763-70.
5. Judd RM. Physiological basis of myocardial contrastenhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation*. 1995;92:1902-910.
6. Kim RJ. Myocardial GD-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;94:3318-326.
7. Kim RJ. Relationship of MRI delayed contrastenhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100:1992-2002.
8. Rochitte CE. Microvascular integrity and the time course of myocardial sodium accumulation after acute infarction. *Circulation Res*. 2000;87:648-55.
9. Fieno DS. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1985-991.
10. Rehwald WG. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002;105:224-36.
11. Knuesel PR. Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance relation to functional outcome after revascularization. *Circulation*. 2003;108:1095-100.
12. Kim RJ. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445-453.
13. Klem I. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1630-638.

14. Lette J. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol.* 1995;2;3-17.
15. Picano E, on behalf of the Echo-Persantine International Cooperative Study Group. Safety of intravenous high-dose dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol.* 1992;70:252-58.
16. Lette C. Severe bronchospasm followed by respiratory arrest during thallium-dipyridamole imaging. *Chest.* 1989;95:1345-347.
17. Takeishi Y. The relationship between chest pain during thallium-201 scintigraphy with dipyridamole and myocardial ischemia. *Jpn Circ J.* 1991;55:465-72.
18. Pearlman JD. Diagnostic value for coronary artery disease of chest pain during dipyridamole-thallium stress testing. *Am J Cardiol.* 1988;61:43-45.
19. Kuijpers D. Dobutamine stress MRI. Part I. Safety and feasibility of dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients suspected of myocardial ischemia. *Eur Radiol.* 2004;14(10):1823-828.
20. Wahl A. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J.* 2004;25(14):1230-236.