

## Aquisição mais Precoce do *Gated-Spect* após Estresse Farmacológico com Dipiridamol Aumenta a Detecção de Alterações Transitórias da Motilidade Parietal

Artigo Original

Earlier Post-Dipyridamole Stress Gated-Spect Acquisition Enhanced Detection Of Transient Wall Motion Anomalies

2

Ronaldo de Souza Leão Lima<sup>1,2</sup>, Adair Gomes Reis<sup>2</sup>, Andrea Rocha De Lorenzo<sup>1,2</sup>

### Resumo

**Fundamentos:** A análise da função ventricular pelo *Gated-SPECT* tem comprovado valor diagnóstico e prognóstico. Entretanto, a espera de pelo menos 15 minutos para que seja iniciada a aquisição das imagens após injeção do radiotraçador pode reduzir a detecção de alterações transitórias de contratilidade miocárdica.

**Objetivos:** Identificar o percentual de pacientes no qual a aquisição precoce pós-estresse produz imagens passíveis de análise da função ventricular e avaliar o valor adicional dessa informação aos dados obtidos considerando a análise da função ventricular realizada no tempo tradicionalmente recomendado.

**Métodos:** Em 87 pacientes encaminhados para realização do *Gated-SPECT* com tetrofosmina foram obtidas duas aquisições tomográficas: a primeira precocemente após estresse com dipiridamol, e a segunda 45-90 minutos depois. Foram analisados a adequação do estudo, os volumes ventriculares esquerdos (VE), a fração de ejeção do VE e o escore de motilidade parietal (EMP).

**Resultados:** A aquisição precoce e a tardia foram realizadas aos 11±4 minutos e 57±12 minutos após a injeção do radiofármaco, respectivamente. Dezesseis (18,4%) estudos precoces foram classificados como inadequados para interpretação. Na aquisição mais precoce o escore de motilidade parietal, a fração de ejeção e os volumes ventriculares se mostraram significativamente diferentes. Essa diferença persistiu no subgrupo de pacientes com isquemia, mas não foi verificada nos pacientes sem isquemia.

**Conclusão:** A aquisição mais precoce das imagens cintilográficas após estresse com dipiridamol mostrou-se factível em mais de 80% dos pacientes e identificou diferenças significativas em relação aos dados de função

### Abstract

**Background:** A ventricular function analysis by Gated SPECT presents well documented diagnostic and prognostic value. However, the delay of at least fifteen minutes before starting image acquisition after radiotracer injection might reduce the detection of transient myocardial contractile anomalies.

**Objectives:** To identify the percentage of patients in which early post stress acquisition results in images suitable for analysis of the ventricular function and to evaluate the additional value of this information for an analysis of the ventricular function conducted in the time usually recommended.

**Methods:** In 87 patients referred for Gated SPECT with tetrofosmin, two tomographic acquisitions were obtained: the first early post dipyridamole stress and the second 45 to 90 minutes later. The study adequacy was analyzed, as well as left ventricular volumes, the left ventricular ejection fraction and the wall motion score.

**Results:** Early and late acquisitions were performed at 11±4 minutes and 57±12 minutes after radiopharmaceutical injection, respectively. Sixteen early studies (18.4%) were rated as unsuitable for interpretation. For early acquisition, the wall motion score, left ventricular ejection fraction and ventricular volumes differed significantly. This difference persisted in the subgroup of patients with ischemia, but was not found in patients without ischemia.

**Conclusion:** Early acquisition of scintigraphic images post dipyridamole stress proved feasible for more than 80% of patients, identifying significant differences in relation to left ventricular function data obtained

<sup>1</sup> Serviço de Cardiologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

<sup>2</sup> Nuclear Diagnósticos - Hospital São Lucas - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

ventricular obtidos com a aquisição mais tardia e/ou em repouso, principalmente o escore de motilidade parietal.

**Palavras-chave:** Dipiridamol, Aquisição precoce, Tetrofosmina, Isquemia miocárdica, *Gated-SPECT*

through late acquisition and/or at rest, particularly the wall motion score.

**Keywords:** Dipyridamole, Early acquisition, Tetrofosmin, Myocardium ischemia, *Gated-SPECT*

## Introdução

A análise da função ventricular global e segmentar pós-estresse pelo *Gated-SPECT* (GS) tem comprovado valor diagnóstico<sup>1,2</sup>, principalmente em pacientes portadores de doença coronariana multivascular<sup>3-5</sup>, e valor prognóstico<sup>6</sup>.

Os agentes de perfusão miocárdica ligados ao Tecnécio-99m são os mais empregados nos dias atuais para a realização da cintilografia miocárdica<sup>7</sup>. Uma das suas principais características é a eliminação por via biliar. Esse fato exige que haja um intervalo de tempo entre a injeção do radiotraçador e a aquisição das imagens. Esse intervalo varia de 15 minutos (Tc99m-tetrofosmina durante exercício físico) até 60 minutos (Tc99m-sestamibi durante estresse farmacológico)<sup>7</sup>. Essa demora na aquisição das imagens provoca uma redução na capacidade de detectar alterações de contratilidade induzidas pelo estresse, conforme demonstrado para a ecocardiograma pós-esforço físico<sup>8</sup>. Entretanto, num estudo recente, foi demonstrado que a aquisição precoce após estresse com Tc99m-tetrofosmina não prejudica a interpretação da perfusão<sup>9</sup>. Nenhuma avaliação foi feita em relação à função ventricular.

## Objetivos

Identificar o percentual de pacientes no qual a aquisição mais precoce pós-estresse produz imagens passíveis de análise da função ventricular e avaliar o valor adicional dessa informação aos dados obtidos, considerando a análise da função ventricular realizada no tempo tradicionalmente recomendado.

## Metodologia

O estudo foi realizado em Serviços de Medicina Nuclear localizados em dois hospitais, atendendo a pacientes internados e ambulatoriais. Em 87 pacientes encaminhados para a realização de GS com Tc99m-tetrofosmina, segundo o protocolo de dois dias, foram obtidas duas aquisições tomográficas na fase de estresse: a primeira, imediatamente após encerrado o estresse farmacológico, e a segunda 45-90 minutos depois. Sempre foi selecionado o primeiro paciente de

cada dia por questões operacionais, e para evitar viés de seleção.

## Protocolo de estresse com dipiridamol

Os pacientes foram orientados a não ingerir cafeína ou medicamentos com xantina 24 horas antes do teste. A utilização de outras medicações ficou a critério do médico assistente. O dipiridamol (0,56mg/kg) foi injetado intravenosamente em quatro minutos. Monitorização eletrocardiográfica contínua, nas derivações MC5, D2M, foi obtida durante a administração da medicação, e por mais 10 minutos após. A frequência cardíaca e pressão arterial foram medidas em repouso e depois a cada intervalo de dois minutos. Tc99m-tetrofosmina foi injetado sete minutos após o início da infusão do dipiridamol.

## Tomografia miocárdica de perfusão

As imagens foram adquiridas pela técnica tomográfica sob o protocolo de dois dias. A aquisição das imagens da fase de estresse e repouso foi realizada 30-60 minutos após a injeção do radioisótopo, com doses de 20-30mCi de Tc99m-tetrofosmina.

Os estudos foram adquiridos nas Gama-câmaras *Siemens Ecam* de detector único e *GE Millenium* de dois detectores, usados numa órbita semicircular de 180° (45° em oblíqua anterior direita a 45° em oblíqua anterior esquerda). Todos os estudos de cada paciente foram realizados no mesmo equipamento. As imagens foram armazenadas em sistema computadorizado especializado, utilizando a matriz de 64x64, com largura e profundidade do *pixel* de 0,6cm. O fotopico de energia do Tc99m foi centrado em 140KeV com uma janela de 20%. Não foi utilizado nenhum método de correção de movimento ou de atenuação. As imagens foram pré-filtradas pelo filtro *Hanning*, com a frequência de exclusão de 0,83 ciclos/cm para o início da reconstrução das imagens.

## Interpretação das imagens

Os exames foram processados utilizando-se o software QGS (*Cedars-Sinai*) para a avaliação da perfusão e

função. As imagens tomográficas de perfusão e de motilidade parietal foram analisadas independentemente, de forma visual semiquantitativa, por pelo menos dois observadores experientes que desconheciam se se tratava de imagens adquiridas imediatamente ou de forma padrão. Casos de discordância foram resolvidos por consenso.

O VE foi dividido em 17 segmentos<sup>10</sup>: quatro segmentos na região apical, seis segmentos na região médio-ventricular, seis segmentos na região basal, todos no eixo curto e um segmento apical na região médio-ventricular do eixo longo vertical. A quantificação da captação do Tc<sup>99m</sup>-tetrofosmina foi avaliada em cada segmento, graduada em uma escala de zero a quatro: 0=captção normal, 1=equivoco, 2=moderado, 3=grave, 4=ausente. Foi utilizado o escore somado de estresse (SSS) com a seguinte classificação: SSS <4=normal; 4-8=levemente anormal; 9-13=moderadamente anormal; >13=severamente anormal. O escore somado de repouso (SRS) foi obtido de forma similar com as imagens de repouso. Depois foi calculada a diferença dos dois escores (SSS - SRS) para a obtenção do escore somado de diferença (SDS).

Foram analisados a adequação do estudo, os volumes ventriculares esquerdos (VE), a fração de ejeção (FE) do VE e o escore de motilidade parietal (EMP) no mesmo modelo de 17 segmentos, graduado de 0 a 5: 0=normal, 1=hipocinesia leve, 2=hipocinesia moderada, 3=hipocinesia severa, 4=acinesia e 5=discinesia. O EMP só foi analisado para as aquisições pós-estresse precoce e tardia, mas não para as aquisições em repouso.

Para a adequação do exame foram adotados os seguintes critérios: incapacidade do *software* de gerar imagens em 3D devido à presença de captação extracardíaca próxima ao coração ou decisão do avaliador como reconstrução inadequada.

## Análise Estatística

O teste de Kolmogorov-Sminorv foi utilizado para testar a distribuição normal das variáveis numéricas. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t pareado e ANOVA, e as categóricas por meio do teste qui-quadrado. Um  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Utilizou-se o pacote estatístico *SPSS* (versão 11.0). O gráficos de Bland-Altman foram realizados usando o *MedCalc* (versão 6.0).

## Resultados

A aquisição precoce do GS pós-estresse permitiu a avaliação adequada da função ventricular em 71 (81,6%) dos casos estudados (Figuras 1A e 1B). O intervalo médio para a aquisição precoce foi de  $11 \pm 4$  min, e de  $57 \pm 12$  min para a aquisição tradicional ( $p < 0,0001$ ). A Tabela 1 apresenta os dados demográficos dos pacientes estudados. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos.

Entre os exames adequados para interpretação, 30 (42,3%) foram classificados como normais. Na Tabela 2, apresentam-se os resultados e os escores da perfusão.

**Tabela 2**  
Percentual de cada tipo de laudo de perfusão e os escores

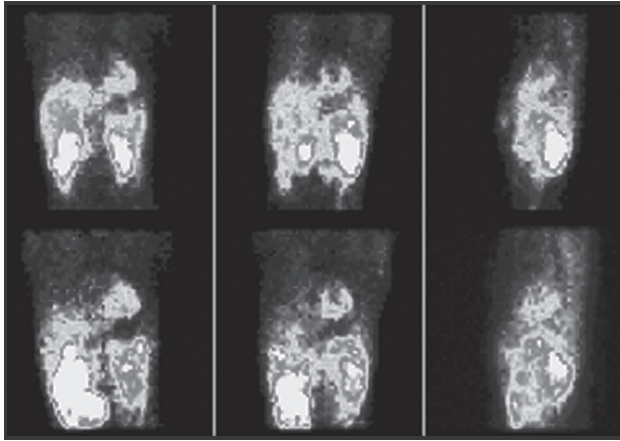
Laudos e Escores	n=71	(100%)
Normal	30	(42,3%)
Isquemia	20	(28,2%)
Fibrose	7	(9,9%)
Fibrose associada à isquemia	14	(19,7%)
SSS	9,7±9,6	
SRS	5,4±6,5	
SDS	3,5±5,7	

SSS=escore somado de estresse; SRS=escore somado de repouso; SDS=escore somado de diferença

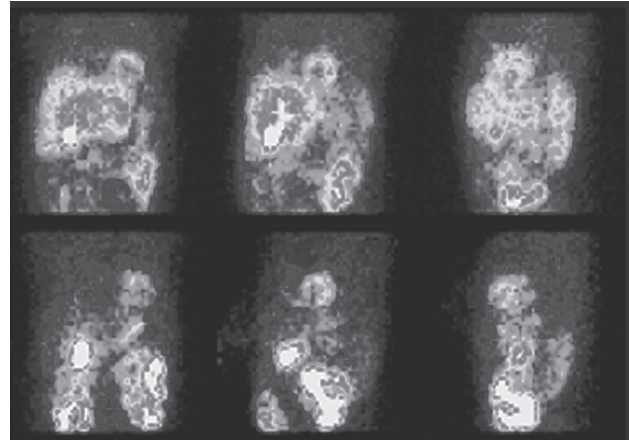
**Tabela 1**  
Dados demográficos da população estudada

Dados demográficos	Exames adequados n=71 (100%)	Exames inadequados n=16 (100%)	Valor p
Idade	64,6 ± 10,7	60,1±8,1	NS
Sexo (masculino)	29 (40,8%)	7 (43,7%)	NS
Hipertensão arterial	57 (80,3%)	12 (75,0%)	NS
Diabetes mellitus	27 (38,0%)	5 (31,2%)	NS
Dislipidemia	19 (26,8%)	5 (31,2%)	NS
Tabagismo	13 (17,3%)	4 (20,0%)	NS
IAM prévio	14 (19,7%)	4 (20,0%)	NS
Dor precordial	30 (42,2%)	7 (43,7%)	NS

IAM= infarto agudo do miocárdio

**Figura 1A**

Exemplo de exame realizado 13min após a injeção do MIBI após DIP (imagens superiores) e 55min após (inferiores). Ambas as aquisições foram julgadas como adequadas.

**Figura 1B**

Exemplo de exame realizado 19min após a injeção do MIBI após DIP (imagens superiores) e 49min após (inferiores). A aquisição imediata foi julgada como inadequada.

Na Tabela 3, são apresentados os resultados da avaliação da função ventricular pelo GS das aquisições pós-estresse com dipiridamol, imediatamente e mais tardias, e em repouso. Essa comparação também foi realizada em dois subgrupos: pacientes com e sem isquemia. Os volumes ventriculares, a FEVE e o EMP foram significativamente diferentes quando se comparou a primeira aquisição pós-estresse com a aquisição mais tardia e com a de repouso. Essas diferenças não foram observadas entre os pacientes que não apresentavam isquemia, porém ainda estavam

presentes no subgrupo com isquemia (Figura 2). Quando comparadas com a aquisição em repouso, apenas o VSF e a FEVE foram significativamente diferentes.

Os gráficos de Bland-Altman, apresentados nas Figuras 3A e 3B, comparam as medidas da FEVE e do EMP obtidos com as aquisições precoce e tardia, separando os subgrupos com e sem isquemia. Os EMP obtidos nos pacientes isquêmicos com a aquisição precoce são significativamente diferentes daqueles obtidos com a aquisição tradicional.

**Tabela 3**

**Comparação dos dados de função ventricular das diferentes aquisições realizadas e nos subgrupos com e sem isquemia**

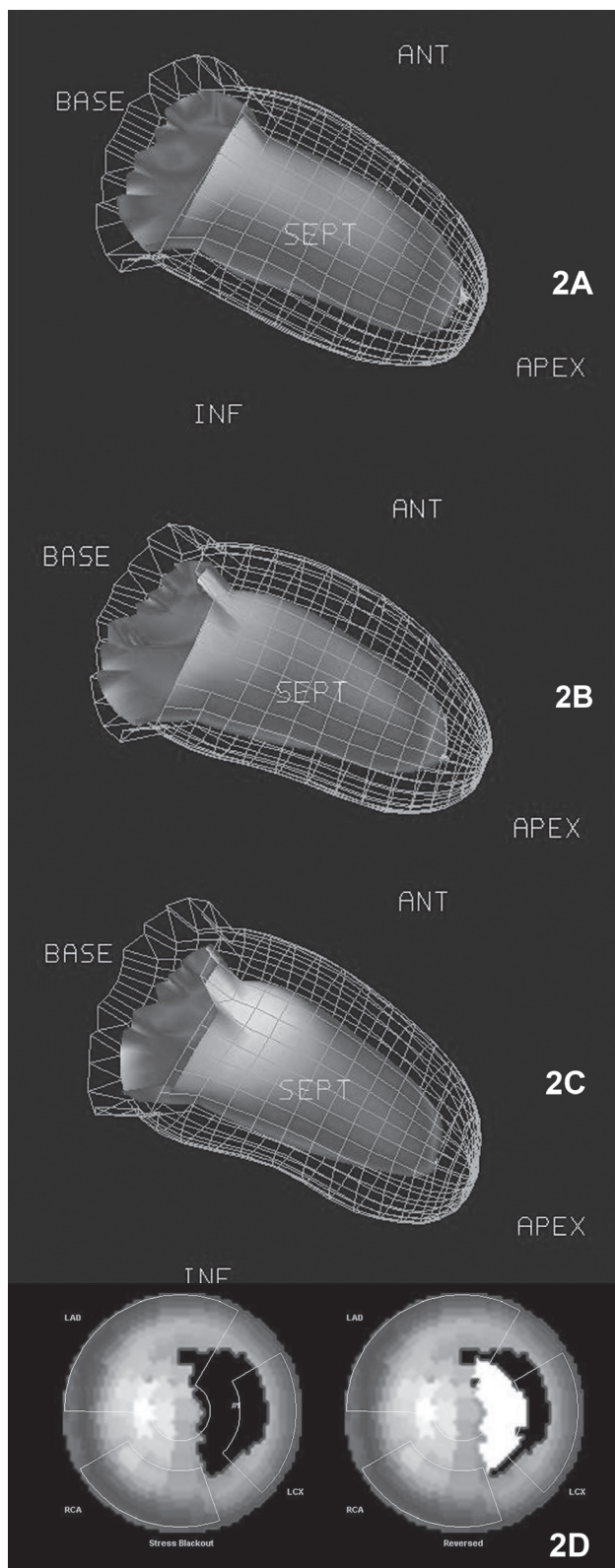
Variável	Pós-estresse precoce	Pós-estresse tardio	Repouso	p valor
VSF (ml)	49±38	46±38	47±38	<0,05*
VDF (ml)	96±44	93±45	97±45	<0,01†
FEVE(%)	54±14	57±14	57±14	<0,01*
EMP	7,2±8,4	6,2±8,2	NA	<0,05†
VSF (ml) (não-isquêmicos)	38±23	37±26	37±24	NS
VDF (ml) (não-isquêmicos)	87±37	88±37	88±35	NS
FEVE (%) (não-isquêmicos)	60±12	61±13	60±13	NS
EMP (não-isquêmicos)	4,1±6	4,3±6,5	NA	NS
VSF (ml) (isquêmicos)	60±46	55±46	56±46	<0,05*
VDF (ml) (isquêmicos)	104±52	100±52	106±53	<0,05†
FEVE (%) (isquêmicos)	47±13	52±14	52±14	<0,01*
EMP (isquêmicos)	10,5±9,4	8,3±9,4	NA	<0,01†

EMP=escore de motilidade parietal; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo;

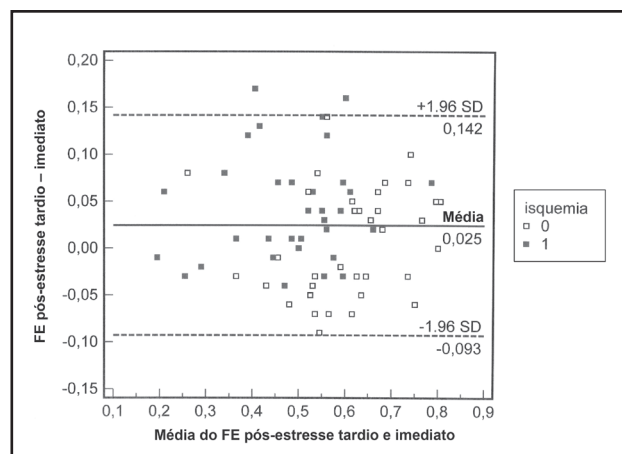
VDF=volume diastólico final; VSF=volume sistólico final

\* pós-estresse precoce vs pós-estresse tardio ou repouso; † pós-estresse precoce vs pós-estresse tardio

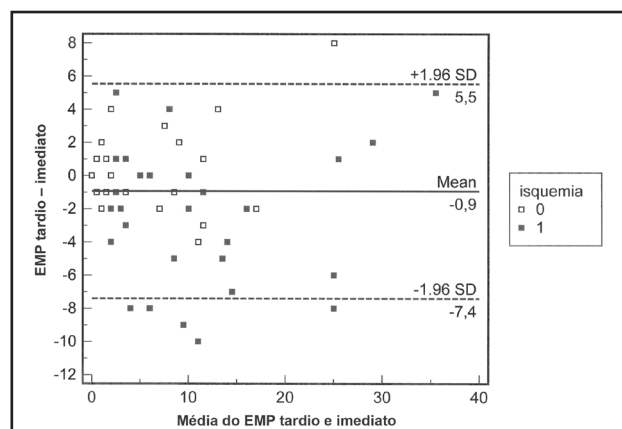




**Figura 2 A-D**  
*Gated-SPECT* revelando hipoccontratilidade ântero-apical presente nas imagens adquiridas no pós-estresse imediato (Figura 2A), mas ausente no pós-estresse tardio (Figura 2B) e em repouso (Figura 2C). A Figura 2D mostra o mapa polar da perfusão pós-estresse e em repouso com defeito reversível ântero-apical, ântero-lateral e látero-apical.



**Figura 3A**  
Gráfico de Bland-Altman para a fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FE), obtida através da aquisição precoce (imediate) e tardia (pós-estresse) nos subgrupos com e sem isquemia. SD=desvio-padrão



**Figura 3B**  
Gráfico de Bland-Altman para o escore de motilidade parietal (EMP) obtida através da aquisição precoce e tardia nos subgrupos com e sem isquemia. SD=desvio-padrão

## Discussão

A utilização do GS ampliou a capacidade diagnóstica da cintilografia miocárdica<sup>1-5</sup>. Além da já tradicional possibilidade de avaliar a perfusão, permitiu a avaliação da função ventricular. Diferenças entre a avaliação da função pós-estresse e em repouso já foram amplamente investigadas<sup>11,12</sup>. No entanto, o impacto do retardo no início da aquisição das imagens, principalmente após o estresse farmacológico, na capacidade de detectar as alterações transitórias de contratilidade isquemia-induzida ainda não foi determinado.

Recentemente, Giorgetti et al.<sup>9</sup> demonstraram, num estudo multicêntrico, que a aquisição mais precoce das

imagens com Tc99m-tetrofosmina pós-estresse físico ou farmacológico era possível num percentual elevado de pacientes, e permitiria detectar defeitos de perfusão mais extensos. Entretanto, nada foi mencionado a respeito da função ventricular pelo GS.

No presente estudo, o percentual de exames considerados inadequados foi maior do que o estudo de Giorgetti et al., porém todos os pacientes foram submetidos a estresse farmacológico. A opção por avaliar essa modalidade de estresse deveu-se ao fato de se reconhecer que o estresse físico permite uma aquisição precoce, principalmente com Tc99m-tetrofosmina, e por esse motivo seria difícil obter uma diferença de tempo, entre as duas aquisições, clinicamente relevante.

Além de estatisticamente significativas, as diferenças encontradas na função ventricular com aquisição mais precoce se mostraram relevantes, principalmente no EMP de pacientes isquêmicos, como demonstrado no gráfico de Bland-Altman. Esse fato parece ser bem mais significativo do que eventuais variações de medidas repetidas da FEVE e dos volumes ventriculares.

Pode-se observar que as diferenças encontradas entre as duas aquisições pós-estresse na população do estudo e no subgrupo com isquemia não foram identificadas no subgrupo de pacientes sem isquemia. Portanto, parece razoável concluir que a aquisição mais precoce aumenta a chance de identificar as alterações transitórias de contratilidade miocárdica induzida pela isquemia. Esse recurso poderia ser sempre utilizado desde que não prejudicasse a qualidade do exame.

Vitola et al.<sup>13</sup> demonstraram que a associação de atividade física com baixa carga ao estresse farmacológico com dipiridamol reduz os efeitos colaterais da droga e melhora a qualidade da imagem. No presente estudo, essa técnica não foi usada, pois não pôde ser empregada em todos os pacientes (por ex: portadores de seqüelas de um acidente vascular encefálico) o que provocaria uma heterogeneidade na amostra. Entretanto, acredita-se que essa possa ser uma perspectiva para as aquisições mais precoces.

Outra perspectiva para isso seria o desenvolvimento de agentes ligados ao Tc99m que permitissem a aquisição imediata. Hatada et al.<sup>14-15</sup> apresentaram um novo agente radiotraçador, em modelos animais, que possui características que podem possibilitar aquisições mais precoces. Se aprovado seu uso em humanos, esse novo agente abriria um novo horizonte na avaliação da função ventricular pelo GS.

## Limitações do estudo

A ausência de informações angiográficas que comprovem o valor das informações obtidas através do GS é a maior limitação do estudo. Entretanto, acredita-se que o valor da identificação de alterações contráteis transitórias já possua vasta comprovação, tanto do ponto de vista de diagnóstico quanto de prognóstico.

Como o objetivo desse estudo era identificar as diferenças transitórias induzidas pela isquemia através da aquisição mais precoce, o EMP só foi quantificado pós-estresse. Entretanto, quase um terço dos pacientes apresentou defeitos fixos ou parcialmente reversíveis, cujo EMP do repouso poderia ter acrescentado informações.

## Conclusão

A aquisição mais precoce de imagens cintilográficas mostrou-se factível em mais de 80% dos pacientes estudados em relação aos protocolos de estresse farmacológico com dipiridamol. Nenhuma diferença clínica identificou os pacientes que apresentaram imagens inadequadas.

A aquisição pós-estresse mais precoce mostrou diferenças significativas dos dados de função ventricular obtidos com a aquisição mais tardia e/ou em repouso. Esse aspecto se mostrou mais relevante nos pacientes com defeitos reversíveis, principalmente em relação ao escore de motilidade parietal.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Referências

1. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, et al. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1687-692.
2. 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.
3. Lima RSL, Watson DD, Goode AR, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:64-70.

4. Sharir T, Bacher-Stier C, Dhar S, et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by postexercise regional wall motion abnormalities in Tc-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol.* 2000;86:1171-175.
5. Yamagishi H, Shirai N, Yoshiyama M, et al. Incremental value of left ventricular ejection fraction for detection of multivessel coronary artery disease in exercise (201)Tl gated myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 2002;43:131-39.
6. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 1999;100:1035-1042.
7. American Society of Nuclear Cardiology. Updated Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures, part 1. *J Nucl Cardiol.* 2001;8(1):G5-G58.
8. Hecht HS, DeBord L, Sotomayor N, et al. Supine bicycle stress echocardiography: peak exercise imaging is superior to postexercise imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 1993;6:265-71.
9. Giorgetti A, Rossi M, Stanislao M, et al. on behalf of the Myoview Imaging Optimization Group Feasibility and Diagnostic Accuracy of a Gated SPECT Early-Imaging Protocol: A Multicenter Study of the Myoview Imaging Optimization Group. *J Nucl Med.* 2007;48:11-12.
10. American Heart Association: Scientific Statement. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation.* 2002;105:539-42.
11. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, et al. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1641-648.
12. Emmett L, Iwanochko RM, Freeman MR, et al. Reversible regional wall motion abnormalities on exercise technetium-99m-gated cardiac single photon emission computed tomography predict high-grade angiographic stenoses. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:991-98.
13. Vitola JV, Brambatti JC, Caligaris F, et al. Exercise supplementation to dipyridamole prevents hypotension, improves electrocardiogram sensitivity, and increases heart-to-liver activity ratio on Tc-99m sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol.* 2001;8(6):652-59.
14. Hatada K, Ruiz M, Riou LM, et al. Organ biodistribution and myocardial uptake, washout, and redistribution kinetics of Tc-99m N-DBODC5 when injected during vasodilator stress in canine models of coronary stenoses. *J Nucl Cardiol.* 2006;13(6):779-90.
15. Hatada K, Riou LM, Ruiz M, et al. 99mTc-N-DBODC5, a new myocardial perfusion imaging agent with rapid liver clearance: comparison with 99mTc-sestamibi and 99mTc-tetrofosmin in rats. *J Nucl Med.* 2004;45(12):2095-101.