

Resultados Preliminares de um Novo Protocolo de Estresse Farmacológico para Cintilografia de Perfusão Miocárdica

Comunicação
Preliminar

Preliminary Results of a New Pharmacologic Stress Protocol for Myocardial Perfusion Imaging

Luiz de Souza Machado, Andrea Rocha De Lorenzo, Marcos Pinto Pellini, Ronaldo de Souza Leão Lima

Resumo

Fundamentos: O estresse farmacológico é frequentemente realizado com agentes vasodilatadores, como o dipiridamol (Dip) ou inotrópicos, como a dobutamina (Dob).

Objetivo: Avaliar a segurança e os resultados obtidos com um novo protocolo, associando Dip, Dob e atropina (Dip-Dob) comparado ao protocolo tradicional com Dip.

Métodos: Dez pacientes foram submetidos à cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM). Tl-201 (2,5-3,0mCi) foi injetado em repouso e a imagem foi iniciada 10 minutos após. Dip foi administrado por infusão intravenosa (0,56mg/kg) durante quatro minutos e Tc-99m sestamibi (20-25mCi) foi injetado três minutos após. Em outro dia, foi administrada a mesma dose de Dip, imediatamente seguida da infusão da Dob (20µg/kg/min durante dois minutos e 40µg/kg/min nos dois minutos seguintes) e atropina (1mg) foi administrada entre as duas doses da Dob. Tc-99m sestamibi (20-25mCi) foi injetado três minutos após o Dip. As CPM foram iniciadas 40 minutos após o estresse.

Resultados: Nenhuma complicação grave ocorreu e queixas menores foram observadas com a mesma frequência (70%). Frequência cardíaca máxima (136,8±18,3bpm vs 91,5±9,5bpm, p<0,01) e do duplo-produto atingido (9056±4328 vs 12617±1727, p<0,01) foram maiores nos testes com Dip-Dob que com Dip. As CPM de estresse com Dip-Dob tiveram maior escore somado de estresse (SSS) (11,1±11,4 vs 8,1±10,4, respectivamente, p<0,05) e maior escore somado da diferença (SDS) (6,5±6,9 vs 4,4±5,8, respectivamente, p<0,05) que no protocolo com Dip.

Abstract

Background: Pharmacological stress is usually imposed through vasodilators such as dipyridamole (Dip) or inotropic agents such as dobutamine (Dob).

Objective: To assess the safety and findings of a new protocol associating Dip, Dob and atropine, compared to the traditional Dip protocol.

Methods: Ten patients underwent myocardial perfusion single photon emission computed tomography (MPS). Tl-201 (2.5-3.0mCi) was injected at rest and image acquisition began ten minutes later. Dip was administered intravenously (0.56mg/kg) at four minutes and Tc-99m sestamibi (20-25mCi) was injected three minutes later. On another day, patients received the same Dip dose, followed immediately by the infusion of Dob (20µg/kg/min for the first two minutes and 40µg/kg/min for the next two minutes, with atropine (1mg) administered during the interval between the two Dob doses) and Tc-99m sestamibi (20-25mCi) injected three minutes after the Dip injection. MPS imaging began forty minutes after stress.

Results: No serious complications occurred and minor complaints were observed with the same frequency (70%). Maximum heart rate (136.8±18.3 vs 91.5±9.5, p<0.01) and the double product (19056±4328 vs 12617±1727, p<0.01) were higher in the Dip-Dob tests compared to the Dip protocol. Stress studies with Dip-Dob had higher summed stress scores (SSS) (11.1±11.4 vs 8.1±10.4, respectively, p<0.05) and summed difference scores (SDS) than the Dip protocol (6.5±6.9 vs 4.4±5.8, respectively, p<0.05).

Conclusões: Dados preliminares sugerem que um estresse farmacológico com a associação de Dip, Dob em dose plena e atropina é seguro, podendo revelar defeitos reversíveis (miocárdio isquêmico) mais extensos.

Palavras-chave: Estresse farmacológico, Dipiridamol, Dobutamina, Isquemia miocárdica

Conclusions: Preliminary data suggest that pharmacological stress with the Dip+Dob association at full dose and atropine is safe, possibly demonstrating greater reversible defects (ischemic myocardium).

Keywords: Pharmacological stress, Dipyridamole, Dobutamine, Myocardial ischemia

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) aterosclerótica é a principal causa de morte na civilização ocidental¹. Os dois mais importantes fatores determinantes de risco de morte cardíaca futura ou infarto do miocárdio, em pacientes com DAC, são a função ventricular esquerda e a extensão do miocárdio isquêmico².

Durante as últimas três décadas, a cintilografia de perfusão miocárdica (esforço e repouso) apresentou um crescimento gradual para se tornar o método de escolha na avaliação de doença coronariana³. O objetivo inicial era avaliar a presença e a extensão de DAC, mas se expandiu, tornando-se um determinante de prognóstico.

Embora o estresse físico, através do teste ergométrico, permaneça como opção preferencial, muitos pacientes com DAC suspeita ou confirmada não podem realizar o teste de esforço por condições diversas como artrite, doença vascular periférica, asma, insuficiência cardíaca congestiva, doenças musculoesqueléticas graves e outras doenças sistêmicas. Nesses casos, o estresse farmacológico é usado como opção ao exercício físico^{4,5}.

O estresse farmacológico é comumente realizado com agentes vasodilatadores ou agentes inotrópicos⁶. As duas drogas mais usadas como substituto do exercício físico são o dipiridamol (Dip) e a dobutamina (Dob)^{6,7}. Cada método de estresse farmacológico testa a reserva de fluxo coronariano por aumentar a demanda de oxigênio (Dob) ou por vasodilatação coronariana direta (Dip)⁶.

O objetivo do teste ergométrico, antes da injeção do radiofármaco, é estimular a diferença perfusional no miocárdio irrigadas pelas artérias coronárias. Normalmente, o exercício físico aumenta o fluxo coronariano em duas a três vezes, enquanto agentes vasodilatadores podem aumentar de três a quatro vezes o fluxo sanguíneo do miocárdio^{6,8}. O exercício físico também aumenta a frequência cardíaca (e o débito cardíaco), a extração de oxigênio e a pressão sanguínea, e diminui a resistência vascular periférica⁸.

Dados sugerem que a associação de exercício físico limitado (submáximo) com dipiridamol aumentaria ainda mais a demanda por oxigênio do miocárdio, o que poderia aumentar a chance de detecção de eventos isquêmicos⁶. No entanto, alguns pacientes são incapazes de realizar mesmo o exercício físico submáximo. Shehata e al.⁹ avaliaram a associação do efeito vasodilatador do Dip ao efeito inotrópico e cronotrópico da Dob (em dose moderada). Porém, até o momento, nenhum estudo avaliou a sensibilidade ou especificidade dessa combinação, nem avaliou o efeito da combinação de dose plena de ambas as drogas.

Objetivos

Avaliar a segurança e os resultados cintilográficos obtidos com um novo protocolo que associa Dip, Dob e atropina (Dip-Dob) comparado ao protocolo tradicional com Dip.

Metodologia

Pacientes com doença coronariana suspeita ou diagnosticada foram encaminhados ao Serviço de Medicina Nuclear para uma avaliação cintilográfica de perfusão miocárdica com estresse farmacológico. Foram submetidos ao protocolo-padrão com Dip e ao exame com Dip-Dob em dias separados. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Dez pacientes aceitaram participar do estudo e completaram o protocolo estabelecido. Os pacientes realizaram aquisição de imagens de repouso 10 minutos após administração venosa de tálio-201 (²⁰¹Tl) (2,5-3,0mCi). Imediatamente após as imagens em repouso, foi injetado o Dip em administração intravenosa, na dose de 0,56mg/kg durante quatro minutos com monitorização eletrocardiográfica (ECG) e hemodinâmica contínuas. ^{99m}Tc-MIBI (25mCi) foi administrado três minutos após o término da infusão de Dip. Aminofilina era injetada dois minutos após o radiotraçador, caso necessário.

Em outro dia, os pacientes receberam a mesma dose de Dip como descrita anteriormente, seguida imediatamente pela infusão de Dob, na dose de $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nos primeiros dois minutos, e $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nos dois minutos seguintes e administração venosa de 1mg de atropina no intervalo entre as duas doses de Dob (Figura 1). $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ (25mCi) foi administrado três minutos após o término da infusão de Dip.

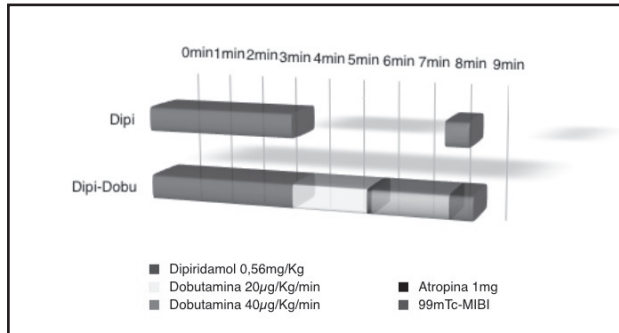


Figura 1

Esquema comparativo dos protocolos de estresse farmacológico padrão com dipiridamol (esquema superior) e o novo protocolo com dipiridamol-dobutamina-atropina (esquema inferior).

Foram considerados positivos os ECG que apresentaram infradesnivelamento do segmento ST (descendente ou horizontal) maior que 1mm. Os ECG foram interpretados por dois cardiologistas experientes e de forma independente.

A aquisição tomográfica (SPECT) teve início 40 minutos após a injeção de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ou 10 minutos após a injeção de ^{201}Tl (repouso). Todas as imagens foram adquiridas usando uma gama-câmera de dupla cabeça *Millenium MG (GE Medical Systems)*, usando colimadores de baixa energia e alta resolução. Foram adquiridas imagens tomográficas em arco semicircular de 180° , desde a projeção oblíqua posterior esquerda até a projeção oblíqua anterior direita; as imagens de estresse foram sincronizadas com os batimentos cardíacos.

As imagens foram interpretadas por três médicos experientes que avaliaram por consenso os segmentos de hipoperfusão, a gravidade da hipoperfusão e a reversibilidade, em relação ao repouso de cada protocolo de estresse farmacológico. As imagens cintilográficas em estresse convencional com dipiridamol e a associação dipiridamol e dobutamina foram pontuadas em um modelo de 17 segmentos em avaliação semiquantitativa em uma escala de 0 a 4 (0=normal, 1=leve ou duvidoso, 2=moderado, 3=grave, 4=ausência de perfusão). Valores de somatório da pontuação do estresse (SSS) e do repouso (SRS) foram determinados pela soma da pontuação dos 17 segmentos. A subtração da pontuação de

estresse da pontuação de repouso foi usada para determinar a pontuação de reversibilidade (SDS).

As variáveis contínuas foram comparadas através do teste t de Student para dados pareados, e as categóricas através do teste do qui-quadrado. Um $p<0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Neste trabalho relata-se uma experiência inicial com 10 pacientes em investigação ou avaliação de DAC. Não ocorreram complicações graves em nenhum dos pacientes independente do protocolo empregado. As queixas menores foram observadas com a mesma frequência em ambos os protocolos de estresse (70%), mas dor precordial foi mais encontrada durante o protocolo de Dip-Dob (20% vs 70%, $p<0,05$).

A frequência cardíaca (FC), a pressão arterial (PA) sistólica e diastólica e o produto da FC e PA sistólica basais foram semelhantes em ambos os protocolos (Tabela 1).

A FC máxima e o produto da FC e PA sistólica máximos (duplo-produto) tiveram aumento significativo com o protocolo Dip-Dob. A FC máxima foi 47%, em média, mais elevada no protocolo de estresse com Dip-Dob ($p<0,001$), e o duplo-produto apresentou um incremento em média de 51% ($p<0,01$).

Mais pacientes apresentaram alteração eletrocardiográfica com o protocolo de estresse com Dip-Dob (n=6) que com o protocolo-padrão com Dip isolado (n=3), embora essa diferença não seja estatisticamente significativa. Os pacientes que apresentaram alteração no ECG no exame com dipiridamol (n=3) também apresentaram alteração no ECG no protocolo Dip-Dob, sendo que neste último o infradesnivelamento foi maior.

Quatro pacientes apresentaram pontuação considerada normal ($\text{SSS}<4$) após estresse com dipiridamol e seis deram resultado alterado; um desses pacientes apresentou $\text{SSS}=8$ e $\text{SDS}=5$ após o protocolo proposto. Uma paciente apresentou cintilografia duvidosa quanto à atenuação mamária após estresse com Dip, a qual se mostrou com padrão isquêmico após estresse com Dip-Dob - $\text{SDS}_{\text{dip}}=7$ e $\text{SDS}_{\text{dip-dob}}=12$; essa alteração foi confirmada por cineangiocoronariografia (Figura 2).

Os exames após estresse com Dip-Dob apresentaram SSS maior que no exame com Dip ($11,1\pm 11,4$ e $8,1\pm 10,4$, respectivamente, $p<0,05$). O SDS também foi maior no exame com Dip-Dob que no exame com Dip isolado ($6,5\pm 6,9$ e $4,4\pm 5,8$, respectivamente, $p<0,05$).

Tabela 1

Resposta hemodinâmica e alterações eletrocardiográficas durante os testes de estresse farmacológico com dipiridamol e com dipiridamol-dobutamina-atropina

Variáveis	Dipiridamol	Dipi-Dobu	Valor de p
Basal			
FC (bpm)	69 ± 10	73 ± 11	ns
PAS (mmHg)	134 ± 17	126 ± 15	ns
PAD (mmHg)	77 ± 9	76 ± 10	ns
FCxPA sistólica	9327 ± 2611	9253 ± 2096	ns
Máximo			
FC (bpm)	92 ± 10	137 ± 18	<0,001
PAS (mmHg)	138 ± 14	139 ± 20	ns
PAD (mmHg)	83 ± 14	77 ± 8	ns
FCxPA sistólica	12617 ± 1727	19056 ± 4328	<0,01
FCMI (%)	59 ± 6	86 ± 10	<0,001
ECG positivo	3	6	ns

bpm=batimentos por minuto; ECG=eletrocardiograma; FC=frequência cardíaca; FCMI=frequência cardíaca máxima calculada para a idade; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; Dipi-Dobu=dipiridamol-dobutamina-atropina; ns= não significativo

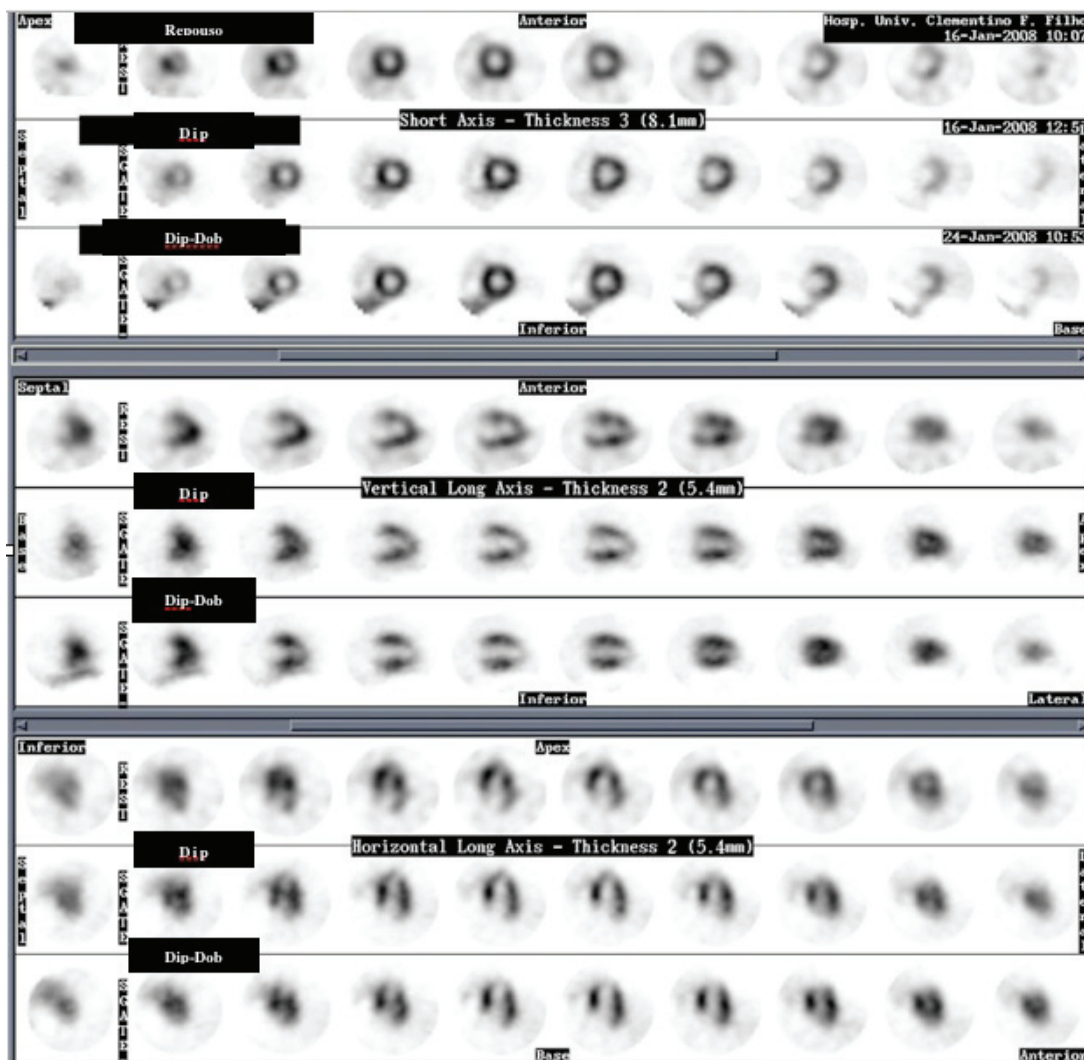


Figura 2

Paciente feminina, 58 anos, em avaliação para DAC: apresentou exame-padrão com discreta isquemia ântero-apical, que se torna evidente ao exame com Dip-Dob confirmado por cineangiogramia.

Estes são os resultados iniciais de experimento clínico em curso no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, com previsão de término em dezembro de 2008.

Discussão

Este é o primeiro estudo a avaliar o efeito da associação de Dip com Dob em dose plena e atropina num protocolo de estresse farmacológico de CPM. Em estudo semelhante, Shehata et al.⁹ avaliaram o impacto da associação de Dip e Dob (em dose moderada) e encontraram aumento do defeito e da reversibilidade nas imagens com ^{99m}Tc-MIBI, além de demonstrarem a segurança e a facilidade de administração da combinação. No entanto, além de terem usado doses menores de Dob, a administração do radiofármaco se deu no nono minuto (no protocolo de associação Dip-Dob) o que, teoricamente, está fora do tempo de administração ideal do ^{99m}Tc-MIBI quando se usa o Dip isolado, como os próprios autores referidos fizeram no protocolo-padrão. No presente experimento, a administração do radiofármaco se deu sempre no sétimo minuto, tanto no protocolo-padrão como na associação Dip-Dob (Figura 1). Num estudo anterior, Picano et al.¹⁰ sugerem que o uso da combinação de doses baixas de dobutamina associadas a subdoses de dipiridamol, durante a ecocardiografia de estresse, aumentaria a sensibilidade de detecção de doença coronariana, principalmente univascular.

Os dados preliminares aqui encontrados sugerem que a administração de Dob em dose plena associada à atropina, após a infusão de dipiridamol, é segura. O protocolo proposto Dip-Dob pode induzir a alterações eletrocardiográficas mais frequentes. Embora o percentual de pacientes com queixas tenha sido semelhante em ambos os protocolos, o percentual de dor precordial foi maior no Dip-Dob.

Quanto à pontuação de estresse (SSS) e de reversibilidade (SDS), nota-se uma tendência a uma pontuação maior na determinação do miocárdio em risco nos exames de Dip-Dob, porém é necessário um maior número de pacientes para confirmar os dados sugeridos nesta fase de avaliação desse novo protocolo de estresse farmacológico. Em seu estudo, Shehata et al.⁹ não encontraram diferença significativa dos valores de SSS e SDS em pacientes com ou sem uso de β -bloqueador tanto no protocolo de Dip quanto no protocolo combinado Dip-Dob. No presente estudo, o uso de β -bloqueador foi suspenso 24 a 48 horas antes do estresse farmacológico.

Conclusão

Dados preliminares deste trabalho sugerem que um protocolo de estresse farmacológico com associação de Dip, Dob (dose plena) e atropina é seguro, fácil de administrar e possibilita evidenciar defeitos maiores e com mais reversibilidade. Um maior número de pacientes é necessário para a confirmação dos dados obtidos nessa fase preliminar do experimento.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. American Heart Association (AHA). Heart disease and stroke statistics - 2004 update. Dallas, Texas; 2003.
2. Fuster V. Aterosclerose, trombose e biologia vascular. In: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil: Tratado de medicina interna. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005:442-48.
3. Williams KA. Clinical applications of myocardial perfusion imaging. In: Henkin RE, Boya B, Dillehay GL, et al. (eds). Nuclear medicine. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2006:655-701.
4. Beller GA. Cardiologia nuclear e tomografia computadorizada. In: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil: Tratado de medicina interna. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005:323-28.
5. Pennel DF. Cardiac stress. In: Murray IPC, Ell PJ (eds). Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998:1369-386.
6. Verani MS. Pharmacologic stress testing and other alternative techniques in the diagnosis of coronary artery disease. In: Iskandrian AE, Verani MS (eds). Nuclear cardiac imaging and principles applications. New York: Oxford University Press; 2003:164-89.
7. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1318-333.
8. Wackers FJTh. Myocardial perfusion imaging. In: Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, et al. (eds). Diagnostic nuclear medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:273-318.
9. Shehata AR, Ahlberg AW, White MP, et al. Dipyridamole-dobutamine stress with Tc-99m sestamibi tomographic myocardial perfusion imaging. Am J Cardiol. 1998;82:520-23.
10. Picano E, Ostojic M, Varga A, et al. Combined low dose dipyridamole-dobutamine stress echocardiography to identify myocardial viability. J Am Coll Cardiol. 1996;27(6):1422-428.