

Preditores de Viabilidade em Pacientes com Resposta Negativa à Ecocardiografia de Estresse com Dobutamina de Baixa Dose

Predictors of Viability in Patients with Negative Low-dose Dobutamine Stress Echocardiography

Zainab Abdel-Salam e Wail Nammias

Cardiology Department, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo - Egito

Resumo

Fundamento: A ecocardiografia de estresse com dobutamina de baixa dose é um teste específico para prever disfunção de contratilidade reversível, mas mesmo assim, sua sensibilidade é menor do que ideal.

Objetivo: Avaliar os preditores de recuperação miocárdica contrátil após a revascularização, em pacientes sem viabilidade na ecocardiografia de estresse com dobutamina de baixa dose.

Métodos: Trinta pacientes foram selecionados consecutivamente, que apresentavam estenose coronariana/oclusão significantes, tratáveis através de revascularização, anormalidade de motilidade regional de parede na distribuição da artéria afetada e ausência de viabilidade na ecocardiografia de estresse com dobutamina de baixa dose. Os pacientes foram submetidos a estudo de imagem com ^{99m}Tc-sestamibi em repouso e então submetidos à revascularização coronariana bem sucedida. A ecocardiografia de seguimento foi realizada três meses depois. Os pacientes foram classificados em 2 grupos: grupo 1: com evidência de recuperação miocárdica contrátil após a revascularização na ecocardiografia de seguimento e grupo 2: sem evidência de recuperação miocárdica. Os dois grupos foram comparados em relação aos dados clínicos, ecocardiográficos e cintilográficos.

Resultados: A média da idade era 52,3 ± 5,9 anos e 97% eram do sexo masculino. A porcentagem de captação total de ^{99m}Tc-sestamibi foi significativamente mais alta no grupo 1 quando comparado ao grupo 2 (p < 0,01) e foi o preditor independente mais forte de recuperação miocárdica contrátil no seguimento de 3 meses na análise de regressão multivariada. A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) mostrou que um valor de corte da porcentagem de captação total do ^{99m}Tc-sestamibi uptake de 72%, foi o melhor preditor da recuperação miocárdica contrátil, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 95.7%.

Conclusão: Em pacientes sem evidência de viabilidade na ecocardiografia de estresse com dobutamina de baixa dose, a porcentagem de captação total do ^{99m}Tc-sestamibi prediz, de forma independente, a recuperação miocárdica contrátil após a revascularização coronariana. (*Arq Bras Cardiol* 2011;96(3):188-195)

Palavras-chave: Preditores, viabilidade, revascularização, ecocardiograma de estresse com dobutamina.

Abstract

Background: Low-dose dobutamine stress echocardiography is specific for predicting reversible contractility dysfunction, but its sensitivity is lower than ideal.

Objective: We sought to explore the predictors of myocardial contractile recovery following revascularization, in patients with no viability by low-dose dobutamine stress echocardiography.

Methods: We prospectively enrolled 30 consecutive patients with significant coronary stenosis/occlusion amenable for revascularization, regional wall motion abnormality in the distribution of the affected artery and absence of viability by low-dose dobutamine stress echocardiography. They underwent resting ^{99m}Tc-sestamibi imaging study, and then underwent successful coronary revascularization. Follow-up echocardiography was performed 3 months later. Patients were classified into 2 groups: group 1: with evidence of myocardial contractile recovery after revascularization at follow-up echocardiography and group 2: with no such evidence of recovery. The two groups were compared with respect to patients' clinical, echocardiographic and scintigraphic data.

Results: The mean age was 52.3 ± 5.9 years, with 97% being males. The percentage of total ^{99m}Tc-sestamibi uptake was significantly higher in group 1 as compared to group 2 (p < 0.01), and it was the strongest independent predictor of myocardial contractile recovery at 3-month follow-up by multivariate regression analysis. Receiver operating characteristics curve revealed that a cutoff value of the percentage of total ^{99m}Tc-sestamibi uptake of 72% best predicted myocardial contractile recovery, with a sensitivity of 100% and specificity of 95.7%.

Conclusion: In patients with no viability by low-dose dobutamine stress echocardiography, the percentage of total ^{99m}Tc-sestamibi uptake independently predicted myocardial contractile recovery following coronary revascularization. (*Arq Bras Cardiol* 2011;96(3):188-195)

Keywords: Predictors; viability; revascularization; dobutamine stress echocardiography.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Wail Nammias •

Cardiology Department, Faculty of Medicine, Ain Shams University - Abbassia - Cairo - Egito - P.O. 11381

E-mail: wnammas@hotmail.com

Artigo recebido em 07/02/10; revisado recebido em 15/09/10; aceito em 21/09/10.

Introdução

Com o enorme progresso no campo da revascularização miocárdica nas duas últimas décadas, a predição da presença de miocárdio viável adquiriu importância clínica suprema, particularmente em pacientes considerados para tratamento intervencional¹. A viabilidade do miocárdio representa a deficiência da função contrátil, que é potencialmente reversível se o fluxo sanguíneo for restaurado de forma adequada². Presumivelmente, a melhora no suprimento sanguíneo das regiões disfuncionais, mas viáveis, resulta em melhora subsequente da função ventricular esquerda regional e global, melhora nos sintomas de insuficiência cardíaca (IC), capacidade funcional e sobrevivência de longo prazo. Assim, uma importante consideração é se as áreas hipocinéticas ou acinéticas representam miocárdio viável com suprimento sanguíneo criticamente prejudicado, ou tecido cicatricial necrótico irreversivelmente danificado³. Esse cenário tem sido apoiado pelos resultados de vários estudos, onde somente pacientes com disfunção ventricular esquerda grave, que apresentavam miocárdio viável, beneficiavam-se da revascularização⁴.

A ecocardiografia sob estresse farmacológico tem sido aceita de forma ampla para a identificação de miocárdio viável, principalmente devido à sua viabilidade, segurança, acurácia diagnóstica e poder prognóstico⁵. O ecocardiograma de estresse com dobutamina (EED) tem se mostrado um método atraente e cada vez mais utilizado na identificação de miocárdio viável, através de sua capacidade de produzir um aumento na contratilidade miocárdica mediado por beta-adrenoreceptor. Descobriu-se que a motilidade de parede em resposta à dobutamina é específica para prever disfunção reversível da contratilidade, mas mesmo assim, sua sensibilidade é menor do que a ideal⁶. Em um estudo prospectivo, buscamos explorar os preditores de recuperação contrátil após revascularização, em pacientes com ausência de viabilidade no EED de baixa dose.

Métodos

Seleção de pacientes

Prospectivamente, selecionamos 30 pacientes consecutivos, encaminhados de nossos laboratórios de cateterização, com estenose/oclusão coronariana significativa, no período de Novembro 2006 a Outubro 2008. Os pacientes foram considerados elegíveis somente se apresentassem anormalidade regional de motilidade de parede na distribuição anatômica das artérias afetadas como explicado posteriormente, artérias afetadas tratáveis através de revascularização e ausência de viabilidade no EED de baixa dose. Estenose coronariana significativa foi definida como uma obstrução mínima de 70% em pelo menos uma artéria coronária de tamanho considerável, (medindo 2,5 mm ou mais em diâmetro), vista em dois cortes diferentes. Oclusão coronariana total foi definida como obstrução luminal de 100% com fluxo TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) grau 0 distal ao sítio de obstrução. Excluímos pacientes com infarto do miocárdio recente ou angina instável nas últimas 4 semanas, estenose significativa da artéria coronária principal

esquerda (definida como pelo menos 50% de obstrução luminal), IC descompensada, protrusão de trombo ventricular esquerdo recente, doença cardíaca valvar ou congênita significantes, qualquer doença miocárdica exceto isquemia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) > 40%, bloqueio de ramo, contra-indicação ao teste com dobutamina (por exemplo, histórico de arritmias ventriculares complexas, hipertensão não-controlada com pressão arterial > 180/110) e pacientes com expectativa de vida limitada devido a doença coexistente (por exemplo: malignidade). Antes da inclusão, o Termo de Consentimento Livre e Informado foi assinado por todos os pacientes, após receberem explicações sobre o protocolo do estudo, tipo de dados coletados, forma de processamento dos dados e o escopo da coleta de dados.

O protocolo do estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê Institucional de Pesquisas em Seres Humanos em nosso centro, em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki de 1964 e revisadas em 2002.

Definições dos fatores de risco

A presença de hipertensão foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, previamente registrada através de medidas não-invasivas obtidas no consultório, que levaram à alterações no estilo de vida ou terapia com medicamentos anti-hipertensivos. A presença de diabetes melito foi definida como níveis de glicemia de jejum no plasma ≥ 126 mg/dl, e/ou nível de glicemia 2 horas pós-carga ≥ 200 mg/dl, ou terapia específica medicamentosa anti-diabética. Dislipidemia foi definida como níveis de lipoproteína de baixa densidade (HDL-c) > 100 mg/dl, e/ou níveis de triglicérides séricos > 150 mg/dl, e/ou níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres.

Avaliação ecocardiográfica basal

A avaliação da função sistólica ventricular esquerda global e regional foi realizada em todos os pacientes através de ecocardiografia transtorácica em até 48 horas após a admissão. A ecocardiografia com Doppler foi realizada utilizando-se equipamento de ultrassom Hewlett Packard Sonos 5500 (Hewlett Packard, Andover, Massachusetts, EUA) equipado com imagem harmônica. Um transdutor de 2,5 MHz foi utilizado para obter imagens padrão 2D, modo M e Doppler. Os pacientes foram examinados na posição de decúbito lateral esquerdo, utilizando os cortes padrão paraesternal e apical. A função sistólica ventricular esquerda foi avaliada através do corte apical de 4 câmaras e 2 câmaras, usando o método de Simpson biplano modificado. A motilidade de parede regional foi avaliada de acordo com o modelo padrão de 16 segmentos recomendado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁷. Segmentos individuais foram então sub-agrupados com base na distribuição vascular conhecida em território descendente anterior esquerdo, território circunflexo esquerdo, território da artéria coronária direita e segmentos sobrepostos⁷. A motilidade de parede regional foi avaliada visualmente para cada segmento individualmente, considerando ambos a excursão endocárdica e o espessamento sistólico e cada segmento foi submetido a gradação de acordo com o

Artigo Original

sistema de escore semi-quantitativo descrito por Knudsen e cols.⁸. Segmentos com bordas endocárdicas mal definidas em 50% ou mais de seu comprimento foram considerados não-visualizados e receberam um escore igual a 0°. O espessamento de parede foi avaliado à uma distância de pelo menos 1 cm do segmento adjacente para minimizar o efeito da motilidade de segmentos adjacentes (*tethering*)¹⁰. A motilidade de parede em um território vascular foi considerado anormal se o espessamento da parede era anormal em pelo menos dois segmentos não-sobrepostos contíguos⁷. O índice do escore de motilidade de parede (IEMP) foi derivado ao dividir-se a soma dos escores dos segmentos individuais pelo número de segmentos interpretáveis.

Protocolo de estresse ecocardiográfico

Todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma de estresse com dobutamina (EED) como descrito a seguir: dobutamina (Dobutrex®, Lilly, Eli & Cia, Indianapolis, EUA) foi administrada via infusão intravenosa, com dose inicial de 5 µg/kg/minute, que foi aumentada para 20 µg/kg/minuto, em estágios de 3 minutos. Os exames foram padronizados e realizados pelo mesmo operador. Os cortes-padrão foram registrados a nível basal e durante cada fase do protocolo de infusão, bem como durante a recuperação. As imagens foram digitalizadas em formato de cine-loop e salvas para avaliação e análise posteriores. Os cortes foram analisados por um único especialista em ecocardiografia (Z. A.), utilizando o software do aparelho de ecocardiografia. A análise de viabilidade foi realizada durante todas as fases do protocolo. A avaliação visual da motilidade e do espessamento de parede foi realizada como descrita anteriormente. A função sistólica ventricular esquerda global e o IEMP foram avaliados em repouso e ao final de cada estágio. A presença de viabilidade foi definida como melhora no escore de motilidade de parede regional de pelo menos 1 grau e em pelo menos dois segmentos não-sobrepostos contíguos, juntamente com uma redução de pelo menos 20% no IEMP global comparado com a avaliação basal¹⁰. O teste de estresse foi realizado com os pacientes recebendo a totalidade de seus medicamentos anti-iscêmicos e anti-insuficiência. Todos os pacientes recebiam beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, estatinas e aspirina.

Protocolo do estudo de imagem com ^{99m}Tc-sestamibi

Os pacientes foram submetidos a estudo de imagem com ^{99m}Tc-sestamibi, em repouso, com administração de trimetazidina, através da técnica de imagem padrão, em até 4 dias após a angiografia coronariana, contanto que nenhum evento isquêmico tivesse sido registrado no período entre a angiografia coronariana e o estudo de imagem com ^{99m}Tc-sestamibi. Trimetazidina (Vastarel®, Servier, França) foi administrada por via oral no dia anterior ao estudo (60 mg dividida em 3 doses iguais de 8 em 8 horas) e 1 hora antes do início da realização do estudo (60 mg em dose única). Uma injeção de 25 a 30 mCi de radiomarcador foi administrada 45 a 60 minutos antes da aquisição das imagens. As imagens foram adquiridas através de gama-câmara rotativa tipo detector único (GE Starcam 4000i, RU) equipada com colimadores de baixa energia de propósito geral. Janelas de

energia de 20% foram respectivamente centradas nos picos de 140-keV do ^{99m}Tc-sestamibi. Trinta e duas imagens foram obtidas em 180°, estendendo-se da projeção oblíqua anterior direita de 45° à oblíqua posterior esquerda de 45°. Todos os estudos foram submetidos à verificações de controle de qualidade e correções foram feitas, quando necessário, para não-uniformidade de câmera, desvios do centro de rotação, movimento do paciente, e o fenômeno de "upward creep"¹⁸.

Análise do estudo de imagem com ^{99m}Tc-sestamibi

Dois cardiologistas com experiência em cardiologia nuclear, cegos quanto aos dados clínicos, ecocardiográficos e angiográficos, analisaram as imagens do estudo com ^{99m}Tc-sestamibi. A designação vascular dos segmentos miocárdicos à distribuição vascular das grandes artérias coronárias foi realizada de acordo com os sistema de escore de 17 segmentos¹¹. A porcentagem de captação de ^{99m}Tc-sestamibi foi avaliada para cada segmento, individualmente. O valor médio da porcentagem de captação de ^{99m}Tc-sestamibi foi calculado para todos os segmentos ventriculares esquerdos (captação total de ^{99m}Tc-sestamibi), bem como separadamente, para cada território vascular individual.

Revascularização coronariana

Todos os pacientes foram submetidos à revascularização coronariana através de angioplastia coronariana percutânea ou revascularização do miocárdio, de acordo com a decisão do clínico responsável. A revascularização foi realizada em até 2 semanas após a angiografia coronariana inicial, contanto que nenhum evento isquêmico tivesse sido reportado no período compreendido entre a angiografia coronariana e a revascularização. A decisão foi baseada na apresentação clínica, anatomia coronariana e evidência de isquemia.

Seguimento ecocardiográfico

A avaliação ecocardiográfica de seguimento foi realizada 3 meses após a revascularização para avaliar a função sistólica ventricular esquerda global e regional, como descrito anteriormente. Todas as avaliações foram realizadas off-line pelo mesmo ecocardiografista (Z. A.) que estava cego quanto ao fato de imagens terem sido obtidas antes ou após a revascularização. A ocorrência de recuperação miocárdica contrátil foi definida como uma melhora no escore de motilidade regional de parede de pelo menos um grau em pelo menos dois segmentos não-sobrepostos contíguos, juntamente com uma redução de pelo menos 20% no IEMP global, quando comparado com a avaliação basal¹⁰. Durante o seguimento, os pacientes foram interrogados quanto à ocorrência de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva através de visitas clínicas, contatos telefônicos, revisões de prontuários médicos ou comunicação pessoal com o médico que fez o encaminhamento.

Análise estatística

Todas as variáveis contínuas foram apresentadas como média ± DP, se apresentassem distribuição normal. Os dados foram testados para distribuição normal utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis categóricas foram descritas

com frequências (porcentagens) absolutas e relativas. De acordo com a definição acima de recuperação miocárdica contrátil, os pacientes foram classificados em 2 grupos: grupo 1 com evidência de recuperação miocárdica contrátil verdadeira após a revascularização na ecocardiografia de seguimento; e grupo 2, sem evidência de recuperação. Os dois grupos foram comparados em relação às características clínicas, ecocardiográficas, cintilográficas e angiográficas dos pacientes através do teste *t* não-pareado para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas. A análise de regressão multivariada foi realizada para identificar os preditores independentes de recuperação miocárdica contrátil após a revascularização, na qual a variável dependente era a variável de interesse de desfecho, enquanto os fatores adicionados ao modelo incluíam o valor médio da porcentagem de captação de ^{99m}Tc-sestamibi por todos os segmentos ventriculares esquerdos (captação total de ^{99m}Tc-sestamibi), bem como aquele avaliado separadamente, para cada território vascular individual, a FEVE média de repouso e o IEMP antes da revascularização. Eventualmente, uma curva ROC (*receiver-operating characteristics*) foi gerada para identificar o valor do ponto de corte da porcentagem de captação total de ^{99m}Tc-sestamibi que melhor predizia a recuperação miocárdica contrátil após a revascularização. O valor de corte ideal foi definido como o valor que resultava na maior área sob a curva (AUC). Finalmente, 20 casos foram selecionados ao acaso para análise de variabilidade intra-observador. A avaliação da variabilidade foi realizada através de análise de regressão linear. Todas as análises foram bilaterais e um valor de probabilidade de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas com o *software* estatístico SPSS versão 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Características demográficas basais

De um total de 61 pacientes com estenose/oclusão coronariana significativa, tratável por revascularização e anormalidade de motilidade de parede regional na distribuição anatômica das artérias afetadas, durante o período do estudo, 31 apresentaram evidência de viabilidade pelo EED de baixa dose, enquanto 30 não apresentaram evidência. Todos os pacientes com viabilidade positiva no EED de baixa dose foram submetidos à revascularização coronariana. De acordo com a definição anteriormente mencionada de recuperação miocárdica contrátil na ecocardiografia de seguimento de 3 meses, havia 27 pacientes (87,1%) com evidência de recuperação miocárdica contrátil após a revascularização e 4 (12,9%) sem evidência de recuperação. Um total de 30 pacientes consecutivos sem evidência de viabilidade no EED de baixa dose foi incluído no estudo atual, que foram submetidos à revascularização coronariana para estenose/oclusão coronariana significativa. Todos os pacientes completaram o período de seguimento de 3 meses e nenhum paciente relatou qualquer evento clínico durante o período da revascularização à avaliação ecocardiográfica de seguimento. De acordo com a definição anteriormente mencionada de recuperação miocárdica contrátil na

ecocardiografia de seguimento, havia 7 pacientes (23,3%) com evidência de recuperação miocárdica contrátil após a revascularização (grupo 1), e 23 (76,7%) sem evidência de recuperação (grupo 2). Da amostra total (61 pacientes), o EED de baixa dose predisse a recuperação miocárdica contrátil após a revascularização com uma sensibilidade de 79,4% e especificidade de 85,2%¹¹.

A revascularização foi bem sucedida e completa em todos os pacientes. Todos os pacientes no grupo 1 foram revascularizados através de revascularização coronariana, enquanto no grupo 2, 5 pacientes (21,7%) foram tratados através de angioplastia coronariana percutânea e 18 (78,3%) por revascularização coronariana ($p > 0,05$). As características demográficas de toda a amostra, bem como dos dois grupos individuais são mostradas na Tabela 1. A média da idade era $52,3 \pm 5,9$ anos, e 97% dos pacientes eram do sexo masculino. Diabetes melito era mais frequente no grupo 2, em comparação com o grupo 1 (69,6% versus 28,6% respectivamente, $p < 0,05$). De outro modo, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os dois grupos, em relação a qualquer característica demográfica.

Dados ecocardiográficos

A Tabela 2 mostra os dados do EED de toda a amostra, bem como dos 2 grupos individuais. A nível basal, a FEVE média da amostra como um todo era $24 \pm 4\%$, enquanto o IEMP médio era $2,7 \pm 0,15$. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os dois grupos em relação a qualquer dado do EED (Tabela 2). No seguimento de 6 meses, a FEVE média era de $30 \pm 4\%$ versus $24 \pm 4\%$, enquanto o IEMP médio era $2,3 \pm 0,07$ versus $2,6 \pm 0,24$, no grupo 1 quando comparado ao grupo 2, respectivamente ($p < 0,05$ para ambos).

O protocolo do EED foi bem tolerado por todos os pacientes, sem grandes efeitos colaterais durante ou após o teste.

Dados cintilográficos

A Tabela 3 mostra os dados da cintilografia com ^{99m}Tc-sestamibi da amostra como um todo, bem como dos dois grupos individuais. A porcentagem de captação total de ^{99m}Tc-sestamibi

Tabela 1 - Características clínicas basais da amostra total e de dois grupos individuais

	Amostra total (n = 30)	Grupo 1 (n = 7)	Grupo 2 (n = 23)
Idade (anos)	$52,3 \pm 5,9$	$52,3 \pm 3,7$	$52,3 \pm 6,6$
Sexo masculino	29 (97)	6 (85,7)	18 (78,3)
Diabetes melito	18 (60)	2 (28,6)	16 (69,6) *
Hipertensão	18 (60)	4 (57,1)	14 (60,9)
Fumante	25 (83,3)	5 (71,4)	20 (86,9)
Dislipidemia	7 (23,3)	2 (28,6)	5 (21,7)

Variáveis contínuas são apresentadas como média \pm DP, enquanto variáveis categóricas são apresentadas como números (porcentagem). DCI indica doença cardíaca isquêmica. * indica $p < 0,05$.

Artigo Original

Tabela 2 - Dados ecocardiográficos da amostra total e de dois grupos individuais

	Amostra total (n=30)	Grupo 1 (n=7)	Grupo 2 (n=23)
FEVE (%) basal	24 ± 4	24 ± 3	24 ± 4
ICS basal	2.7 ± 0.16	2.7 ± 0.06	2.6 ± 0.25
FEVE (%) com dobutamina de baixa dose	24 ± 4	24 ± 4	24 ± 4
PAS basal	119 ± 14	115 ± 16	123 ± 12
PAS com dobutamina de baixa dose	125 ± 14	122 ± 14	128 ± 14
PAD basal	86 ± 8	89 ± 9	83 ± 7
PAD com dobutamina de baixa dose	82 ± 6	84 ± 6	79 ± 6
FC basal	71 ± 9	73 ± 10	69 ± 9
FC com dobutamina de baixa dose	77 ± 9	79 ± 10	75 ± 9

Todas as variáveis são apresentadas como média ± DP. FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICS - índice de contratilidade segmentar; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; FC - frequência cardíaca.

foi significativamente mais alta no grupo 1, quando comparada ao grupo 2 (78 ± 3% versus 64 ± 9% respectivamente, $p < 0,01$). De forma similar, a porcentagem de captação de ^{99m}Tc -sestamibi pelos segmentos no território da artéria coronária descendente anterior esquerda foi significativamente mais alta no grupo 1, quando comparado ao grupo 2 (90 ± 12% versus 78 ± 19% respectivamente, $p < 0,01$).

Preditores independentes de recuperação contrátil

A análise de regressão multivariada mostrou que a porcentagem de captação total de ^{99m}Tc -sestamibi e da captação pelos segmentos no território da artéria coronária descendente anterior esquerda foram preditores independentes da recuperação miocárdica contrátil no seguimento de 3 meses após a revascularização, com o primeiro valor sendo o preditor independente mais forte (Tabela 4).

Tabela 3 - Dados cintilográficos data de dois grupos de estudo individuais

	Grupo 1 (N=7)	Grupo 2 (N=23)
% total de captação do ^{99m}Tc -sestamibi	77.6 ± 2.6	64.4 ± 8.9 *
% de captação de ^{99m}Tc -sestamibi pelos segmentos da ADA	90 ± 12.4	78.2 ± 19 *
% captação de ^{99m}Tc -sestamibi pelos segmentos da ACx	86 ± 5.9	89.2 ± 14.3
% captação de ^{99m}Tc -sestamibi pelos segmentos da ACD	62.1 ± 17.8	48.7 ± 20.7

Todas as variáveis são apresentadas como média ± DP. ADA indica artéria descendente anterior esquerda; ACx, artéria circunflexa esquerda; ACD, artéria coronária direita. * indica $p < 0,05$.

Tabela 4 - Modelo de regressão linear multivariado demonstrando os preditores independentes de recuperação miocárdica contrátil no seguimento de 3 meses após a revascularização

	Coefficiente B	Valor de P
% captação total de ^{99m}Tc -sestamibi	2.5	0.003
% de captação de ^{99m}Tc -sestamibi pelos segmentos da ADA	1.6	0.042
% captação de ^{99m}Tc -sestamibi pelos segmentos da ACx	0.4	0.626
% captação de ^{99m}Tc -sestamibi pelos segmentos da ACD	-0.02	0.959
FEVE (%) basal	-0.08	0.276
ICS basal	-0.2	0.290

ADA - artéria descendente anterior esquerda; ACx - artéria circunflexa esquerda; ACD - artéria coronária direita; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICS - índice de contratilidade segmentar.

Valor de corte como preditor de recuperação miocárdica contrátil

A curva ROC (receiver operating characteristic) revelou que um valor de corte da porcentagem de captação total de ^{99m}Tc -sestamibi de 72% foi o melhor preditor de recuperação miocárdica contrátil aos 3 meses após a revascularização, com uma área sob a curva (AUC) = 0,957 (IC95% = 0,812 a 0,994, $p < 0,001$). Utilizando esse valor de corte de 72%, a porcentagem de captação total de ^{99m}Tc -sestamibi apresentou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 95,7%, para prever recuperação miocárdica contrátil após a revascularização (Figura 1).

A análise de variabilidade intra-observador revelou uma correlação próxima entre avaliações repetidas de motilidade de parede regional por um único operador, com um coeficiente de correlação $r = 0,92$.

Discussão

A avaliação da viabilidade miocárdica é uma das áreas mais desafiantes da cardiologia moderna. O padrão-ouro para a presença de viabilidade é a melhora na contratilidade global e/ou regional após a revascularização miocárdica¹². Entretanto, a triagem de um paciente para revascularização depende da consequente “esperada” recuperação da função contrátil na área comprometida. Em relação a isso, a capacidade da dobutamina de baixa dose de produzir uma resposta contrátil em segmentos miocárdicos disfuncionais, mas viáveis, que são supridos por artérias com oclusão ou gravemente estenosadas tem sido uma questão controversa. Alguns estudos anteriores relataram a capacidade limitada de até mesmo doses baixas da dobutamina de revelar a presença de miocárdio viável na presença de estenose coronariana grave ou oclusão total, onde o fluxo coronariano de reserva está esgotado e a perfusão miocárdica de repouso está gravemente reduzida¹³. Uma meta-análise de seis estudos (287 pacientes) que utilizaram

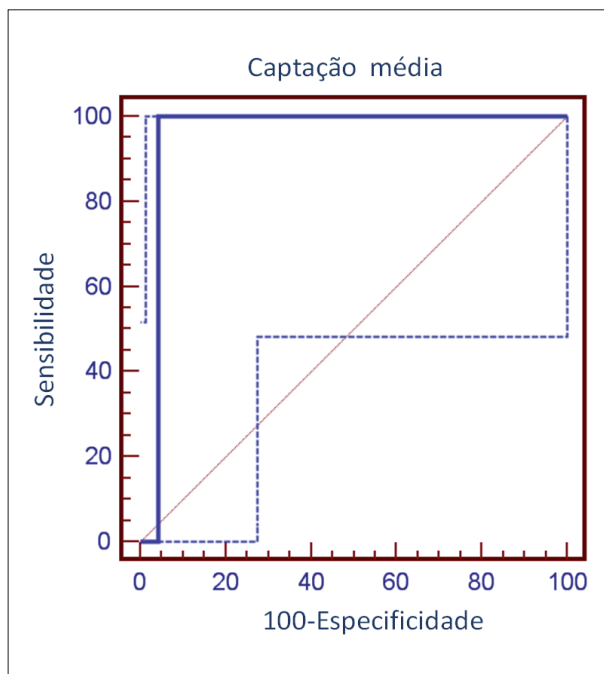


Fig. 1 - Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) demonstrando que a valor de corte da porcentagem de capturação total do ^{99m}Tc -sestamibi de 72%, apresentou o melhor valor preditivo de recuperação miocárdica contrátil 3 meses após a revascularização, com área sob a curva (AUC) de = 0,957 (intervalo de confiança de 95% = 0,812 a 0,994, $p < 0,001$). Linha contínua - curva para porcentagem de capturação de ^{99m}Tc -sestamibi.

o EED para prever a melhora da função sistólica ventricular esquerda após a revascularização mostrou sensibilidade e especificidade ponderada média de 57 e 73%, com VPP e VPN de 63 e 68%¹⁴.

Alterações estruturais complexas ocorrem em miocárdio disfuncional viável no nível de cardiomiócitos e matriz extracelular¹⁵, o que inclui anormalidades ultra-estruturais vistas através de microscopia eletrônica¹⁶. Além disso, marcadores indiretos de apoptose têm sido recentemente demonstrados em mais miócitos cardíacos hibernados gravemente comprometidos¹⁷. Além disso, a redução na área de junções gap no miocárdio hibernado pode interferir com a coordenação local da contração miocárdica¹⁸. Outras alterações patofisiológicas no miocárdio disfuncional - mas viável - incluem depleção de energia¹⁹ e diminuição da responsividade ao cálcio²⁰. De modo geral, eles podem atrapalhar a resposta contrátil à dobutamina de baixa dose, com uma subsequente grande proporção de resultados falso-negativos ao EED e uma sensibilidade resultante sub-ótima⁶.

A questão de predição da recuperação miocárdica contrátil após a revascularização tem sido controversa por longo tempo. Estudos anteriores na literatura não forneceram dados consistentes para determinar os preditores específicos da recuperação contrátil potencial. Alguns estudos destacaram a importância das colaterais coronárias ao território arterial relacionado ao infarto como um preditor da presença de viabilidade miocárdica subjacente e potencial recuperação miocárdica contrátil após a revascularização^{21,22}. Em termos gerais, é sempre recomendado buscar miocárdio viável antes da

revascularização de uma artéria coronária ocluída; entretanto, ainda não há método prático e ao mesmo tempo sensível para avaliar a viabilidade miocárdica no laboratório de cateterismo²¹.

Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro na literatura em reportar que a porcentagem de capturação total de ^{99m}Tc -sestamibi, e a porcentagem de capturação pelos segmentos no território da artéria coronária descendente anterior esquerda, foram preditores independentes da “real” recuperação miocárdica contrátil no seguimento de 3 meses após a revascularização, em um grupo muito específico de pacientes com ausência de viabilidade no EED de baixa dose. Adicionalmente, um valor de corte de 72% da porcentagem de capturação predisse a recuperação contrátil, com excelente sensibilidade e especificidade. Entretanto, o presente estudo não compara os dois métodos (EED de baixa dose e estudo de imagem com ^{99m}Tc -sestamibi) e uma suposta superioridade do estudo de imagem com ^{99m}Tc -sestamibi sobre o EED de baixa dose não pode ser defendida. Além disso, mesmo quando a função sistólica de repouso não mostra recuperação após a revascularização, a presença de viabilidade parcial é provavelmente benéfica para a reserva contrátil, tolerância à exercício, prevenção de remodelação e sobrevivência; a revascularização ainda pode ser benéfica nesse grupo de pacientes²³.

No presente estudo, empregamos um protocolo de estudo de imagem de repouso com ^{99m}Tc -sestamibi após a administração oral de trimetazidina.

Evidências sólidas indicam que o ^{99m}Tc -sestamibi de repouso pode ser um bom marcador de viabilidade²⁴⁻²⁶. A trimetazidina e o ^{99m}Tc -sestamibi compartilham o mesmo alvo intracelular: a mitocôndria. Como existe reserva metabólica no estado de hibernação, a trimetazidina pode explorar essa reserva através do aumento do metabolismo mitocondrial. Um estudo demonstrou que a trimetazidina estava associada com um aumento na capturação de ^{99m}Tc -sestamibi em áreas miocárdicas infartadas, mas viáveis, e declarou que esse aumento estava provavelmente relacionado à melhora no metabolismo oxidativo mitocondrial, que é essencial para a retenção do ^{99m}Tc -sestamibi. Eles concluíram que a associação da administração de trimetazidina com cintilografia de perfusão com ^{99m}Tc -sestamibi pode representar uma forma melhor de detecção de miocárdio viável²⁷.

Nossos resultados sugerem que a ausência de diabetes melito também foi capaz de prever a presença de viabilidade, embora não tenha sido um preditor independente na análise de regressão multivariada. Um estudo anterior realizado por Auerbach e cols.²⁸ relatou que, além dos sintomas anginosos, nenhuma relação estatisticamente significativa foi encontrada entre a presença de viabilidade (detectada pela tomografia de emissão de pósitrons) e qualquer das características clínicas, incluindo diabetes²⁸. Achados inconsistentes refletiriam a natureza heterogênea da doença de base, a falta de uniformidade na seleção de pacientes e protocolos de estudo entre os diferentes estudos.

Limitações do estudo

Nossos achados foram baseados em um único centro de estudo com uma amostra relativamente pequena de pacientes,

Artigo Original

um fato que torna difícil generalizar nossos resultados para todos os pacientes sendo submetidos à estratificação de risco a fim de prever a recuperação contrátil após a revascularização. Estudos multicêntricos utilizando o mesmo protocolo e com um número maior de pacientes são necessários.

Adicionalmente, o número de pacientes que recuperou a contratilidade adequada foi muito pequeno; dessa forma, os resultados do presente estudo deveriam ser considerados com cautela. Além disso, o período de seguimento de três meses pode ter sido inadequado para permitir a recuperação de alguns segmentos dissinérgicos, mas viáveis, o que poderia ser traduzido como uma melhor taxa de recuperação miocárdica contrátil. O atraso na recuperação pode ainda ocorrer em um número significativo de segmentos até uma mediana de 14 meses após a revascularização, um fato que exige avaliações repetidas após períodos mais longos de seguimento. O fato de que todos os pacientes estavam recebendo beta-bloqueadores antes do teste de estresse com dobutamina pode ter contribuído para uma proporção significativa de resultados falso-negativos, já que é sabido que esse medicamento interfere com a sensibilidade do teste de estresse com dobutamina. Uma possível limitação do presente estudo é que ele não fornece uma comparação direta entre o teste de estresse com dobutamina e a cintilografia de perfusão com ^{99m}Tc-sestamibi. Levando em consideração o fato que o teste de imagem por ressonância magnética é considerado o padrão-ouro para detecção de viabilidade, o fato de que os pacientes não foram submetidos à essa modalidade de avaliação pode constituir outra limitação. Outra limitação do estudo é a falta de métodos quantitativos para medir o espessamento sistólico; ao invés disso, o operador adotou apenas a avaliação visual. Entretanto, o problema da variabilidade intra-observador pode ser minimizado por forte aderência à padrões metodológicos novos e comuns.

Finalmente, a angiografia coronariana de seguimento não foi realizada, de forma que re-estenose ou re-oclusão não podem ser excluídas de forma definitiva, algo que prejudicaria a recuperação contrátil inicialmente obtida. Entretanto, nenhum paciente reportou quaisquer eventos clínicos durante o período da revascularização à avaliação ecocardiográfica de seguimento.

Conclusão

Nossos dados sugerem que a recuperação miocárdica contrátil após a revascularização em pacientes sem evidência de viabilidade na ecocardiografia de estresse com dobutamina (EED) pode ser prevista de forma independente pela porcentagem de captação total de ^{99m}Tc-sestamibi e da captação pelos segmentos no território da artéria descendente anterior (ADA) esquerda. Um valor de corte da porcentagem de captação total de ^{99m}Tc-sestamibi de 72% foi o melhor preditor da recuperação miocárdica contrátil três meses após a revascularização.

Implicações clínicas

Pacientes com disfunção ventricular isquêmica esquerda, cujas artérias coronárias são tratáveis através de revascularização e que não apresentam evidência de viabilidade no EED, podem ainda ter alguma esperança de obter recuperação miocárdica contrátil significativa após a revascularização, se apresentarem uma “ampla” porcentagem de captação total de ^{99m}Tc-sestamibi, especialmente na ausência de diabetes melito. O oposto também é verdade, entretanto: devido à relativamente baixa especificidade da cintilografia de perfusão para detectar a viabilidade, o EED pode ser realizado em pacientes com viabilidade positiva através da cintilografia de perfusão. Ainda assim, o uso rotineiro de ambas as modalidades conjuntamente em todos os pacientes não pode ser recomendado, pois não seria custo-efetivo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation*. 1993;87(1):1-20.
2. Hoffmann R. Stress echocardiography before and after interventional therapy. In: Marwick TH (ed.) *Cardiac stress testing and imaging: a clinician's guide*. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 355-67.
3. Beller GA. Comparison of 201Tl scintigraphy and low-dose dobutamine echocardiography for the noninvasive assessment of myocardial viability. *Circulation*. 1996;94(11):2712-9.
4. Jiménez Borreguero LJ, Ruiz-Salmerón R. Assessment of myocardial viability in patients before revascularization. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(7):721-33.
5. Marwick TH. Stress echocardiography. *Heart*. 2003;89(1):113-8.
6. Grayburn PA. Defining the threshold of myocardial viability by dobutamine echocardiography. *Int J Cardiol*. 2003;90(1):31-2.
7. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(5):358-67.
8. Knudsen AS, Darwish AZ, Nørgaard A, Gøtzsche O, Thygesen K. Time course of myocardial viability after acute myocardial infarction: an echocardiographic study. *Am Heart J*. 1998;135(1):51-7.
9. Chaudhry FA, Singh B, Galatro K. Reversible left ventricular dysfunction. *Echocardiography*. 2000;17(5):495-506.

10. Meluzín J, Cerný J, Frélich M, Stetka F, Spinarová L, Popelová J, et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Investigators of this Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):912-20.
11. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
12. Hendel RC, Chaudhry FA, Bonow RO. Myocardial viability. *Curr Probl Cardiol*. 1996;21(3):145-221.
13. Bonow RO. Contractile reserve and coronary blood flow reserve in collateral-dependent myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):705-7.
14. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32(7):375-410.
15. Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx G, Depré C, Flameng W, et al. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation*. 1997;95(7):1961-71.
16. Ausma J, Cleutjens J, Thoné F, Flameng W, Ramaekers F, Borgers M. Chronic hibernating myocardium: interstitial changes. *Mol Cell Biochem*. 1995;147(1-2):35-42.
17. Valen G. The basic biology of apoptosis and its implications for cardiac function and viability. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):S656-60.
18. Saffitz JE, Yamada KA. Do alterations in intercellular coupling play a role in cardiac contractile dysfunction? *Circulation*. 1998;97(7):630-2.
19. Elsässer A, Müller KD, Skwara W, Bode C, Kübler W, Vogt AM. Severe energy deprivation of human hibernating myocardium as possible common pathomechanism of contractile dysfunction, structural degeneration and cell death. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1189-98.
20. Heusch G, Rose J, Skyschally A, Post H, Schulz R. Calcium responsiveness in regional myocardial short-term hibernation and stunning in the in situ porcine heart. Inotropic responses to postextrasystolic potentiation and intracoronary calcium. *Circulation*. 1996;93(8):1556-66.
21. Kumbasar D, Akyürek O, Dincer I, Atmaca Y, Kiliçkap M, Erol C, et al. Good collaterals predict viable myocardium. *Angiology*. 2007;58(5):550-5.
22. Abdel-Salam Z, Nammas W. Predictors of myocardial contractile recovery after coronary revascularization in patients with prior myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2010;11(1):2-7.
23. Balcells E, Powers ER, Lepper W, Belcik T, Wei K, Ragosta M, et al. Detection of myocardial viability by contrast echocardiography in acute infarction predicts recovery of resting function and contractile reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):827-33.
24. Kauffman GJ, Boyne TS, Watson DD, Smith WH, Beller GA. Comparison of rest thallium-201 imaging and rest technetium-99m sestamibi imaging for assessment of myocardial viability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1592-7.
25. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, Quyyumi AA, Alavi K, Bacharach SL, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: comparison of 99mTc-sestamibi with thallium reinjection and (18F) fluorodeoxyglucose. *Circulation*. 1994;89(2):578-87.
26. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, Pandian NG, Gomez AR, Griffith JL, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc-sestamibi. *Circulation*. 1994;89(6):2552-61.
27. Ciavolella M, Greco C, Tavolaro R, Tanzilli G, Scopinaro F, Campa PP. Acute oral trimetazidine administration increases resting technetium 99m sestamibi uptake in hibernating myocardium. *J Nucl Cardiol*. 1998;5(2):128-33.
28. Auerbach MA, Schöder H, Hoh C, Gambhir SS, Yaghoubi S, Sayre JW, et al. Prevalence of myocardial viability as detected by positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;99(22):2921-6.