

## Valor Prognóstico da Cintilografia Miocárdica de Perfusão com Tetrofosmin Marcado com Tecnécio-99m Sincronizada com o Ciclo Cardíaco (“Gated SPECT”) na Avaliação de Pacientes com Diabetes Melito e Suspeita Clínica de Doença Arterial Coronariana

*Prognostic Value of Tc-99m Tetrofosmin Myocardial Perfusion Gated SPECT in Patients with Diabetes Mellitus and Suspected Coronary Artery Disease*

Márcia Maria Sales dos Santos, Mauricio da Rocha Pantoja, Eduardo Cwajg

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cintilab, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A doença cardiovascular é a principal causa de morte em diabéticos, tornando-se primordial a identificação dos indivíduos sob maior risco de eventos cardiovasculares.

**Objetivo:** Avaliar o valor prognóstico da cintilografia miocárdica de perfusão com “gated SPECT” em pacientes com diabetes melito (DM) e suspeita clínica de doença arterial coronariana.

**Métodos:** Estudo retrospectivo envolvendo 232 pacientes diabéticos submetidos à cintilografia miocárdica com “gated SPECT”. Foram avaliados os parâmetros da cintilografia de perfusão (escores e número de segmentos alterados) e da função ventricular (fração de ejeção, volumes e contratilidade do ventrículo esquerdo). Foram considerados eventos cardiovasculares futuros ocorrência de óbito cardíaco, síndrome coronariana isquêmica aguda, procedimentos de revascularização ou acidente vascular encefálico. Foi realizada a análise uni e multivariada pelo modelo de regressão logística múltipla ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Estiveram associados com desfechos futuros na análise univariada: idade ( $p=0,02$ ); angina de peito ( $p=0,01$ ); tratamento com insulina ( $p=0,02$ ); anormalidades na perfusão miocárdica ( $p<0,0001$ ); número de segmentos envolvidos ( $p=0,0001$ ); escores de perfusão ( $p=0,0001$ ); fração de ejeção ( $p=0,004$ ); volume sistólico final ( $p=0,03$ ) e achado de alteração segmentar na contratilidade do VE ( $p<0,0001$ ). Na análise multivariada, o sexo masculino ( $p=0,007$ ), a idade ( $p=0,03$ ), a angina ( $p=0,001$ ), o uso de insulina ( $p=0,007$ ) e o  $SDS \geq 3$  ( $p=0,0001$ ) e o número de segmentos alterados  $\geq 3$  ( $p=0,0001$ ) foram preditores de eventos.

**Conclusão:** A cintilografia miocárdica com “gated SPECT” adiciona informações independentes para a estratificação do risco de eventos cardiovasculares futuros em pacientes com diabetes melito e suspeita de doença arterial coronariana. (Arq Bras Cardiol 2008;90(1):2-10)

**Palavras-chave:** Diabetes melito, arteriosclerose coronária, tomografia computadorizada de emissão, prognóstico.

### Summary

**Background:** The cardiovascular disease is the main cause of death among diabetic patients, which makes it crucial to identify the individuals at higher risk of cardiovascular events.

**Objective:** To evaluate the prognostic value of scintigraphy with gated single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with diabetes mellitus (DM) and suspected coronary artery disease.

**Methods:** Retrospective study with 232 diabetic patients submitted to scintigraphy with gated SPECT. Perfusion Gated SPECT (scores and number of altered segments) as well as ventricular function parameters (ejection fraction, left ventricle (LV) volume and contractility) were evaluated. Cardiac death, acute ischemic coronary syndrome, revascularization procedures or encephalic vascular accident were considered future cardiovascular events. The uni- and multivariate analyses were carried out by the multiple logistic regression model ( $p < 0.05$ ).

**Results:** At the univariate analysis, age ( $p=0.02$ ), chest angina ( $p=0.01$ ), insulin therapy ( $p=0.02$ ), myocardial perfusion abnormalities ( $p<0.0001$ ), the number of segments involved ( $p=0.0001$ ), the perfusion scores ( $p=0.0001$ ), the ejection fraction ( $p=0.004$ ), the final systolic volume ( $p=0.03$ ) and the finding of segmental alteration at the left ventricle contractility ( $p<0.0001$ ) were associated with future events at the univariate analysis. At the multivariate analysis, the male sex ( $p=0.007$ ), age ( $p=0.03$ ), angina ( $p=0.001$ ), insulin therapy ( $p=0.007$ ) and the  $SDS \geq 3$  ( $p=0.0001$ ) and the number of altered segments  $\geq 3$  ( $p=0.0001$ ) were predictors of cardiovascular events.

**Conclusion:** The myocardial scintigraphy with gated SPECT adds independent information to the stratification of the risk of future cardiovascular events in patients with DM and suspected coronary artery disease. (Arq Bras Cardiol 2008;90(1):2-10)

**Key words:** Diabetes Mellitus; coronary arteriosclerosis; tomography, emission-computed; prognosis.

Full English text available from [www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

Correspondência: Márcia Maria Sales dos Santos •

Rua Barão de Lucena, 43/102 - Botafogo -22260-020 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: [mmsales@oi.com.br](mailto:mmsales@oi.com.br)

Artigo recebido em 24/10/06; revisado recebido em 22/5/07; aceito em 16/8/07.

## Introdução

Na atualidade, existe uma epidemia mundial de diabetes melito (DM) abrangendo cerca de 200 milhões de pessoas, e esse número tende a aumentar<sup>1,2</sup>.

A American Heart Association (AHA) considera que o diabetes é um fator de risco maior para doença cardiovascular<sup>3,4</sup>.

A doença cardiovascular, sobretudo a doença arterial coronariana (DAC), é a principal causa de morte em indivíduos diabéticos<sup>2,5</sup>. Além disso, alguns estudos afirmam que o risco de morte cardíaca entre portadores de diabetes mellitus na ausência de doença cardiovascular conhecida é semelhante ao não-diabético com DAC estabelecida<sup>2,3,6-8</sup>.

O cenário adverso dessa doença reforça a necessidade de detectar e estratificar precocemente a presença de doença arterial coronariana. Existem vários métodos não-invasivos para estratificação de DAC, dentre eles, a cintilografia miocárdica de perfusão.

A cardiologia nuclear, nos seus 30 anos de experiência em uso clínico, tornou-se uma ferramenta segura e eficaz na avaliação diagnóstica e prognóstica da doença arterial coronariana.

Na literatura, entretanto, existem poucos dados disponíveis a respeito do papel da imagem de perfusão miocárdica sincronizada ao eletrocardiograma ("gated SPECT") em diabéticos.

O objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico da cintilografia miocárdica de perfusão com "gated SPECT" e tetrofosmin marcado com Tecnécio-99m (tetrofosmin-99m Tc) em uma população de nosso universo com DM e suspeita clínica de DAC.

## Métodos

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Trata-se de um estudo retrospectivo, formulado a partir do banco de dados do Laboratório de Cardiologia Nuclear Cintilab, Rio de Janeiro.

No período de fevereiro de 2000 a abril de 2002, foram realizadas 5.967 cintilografias miocárdicas tomográficas de perfusão, das quais 583 em diabéticos sem diagnóstico prévio de DAC.

No momento da realização do exame, foram colhidos e cadastrados dados como: data da realização da cintilografia; idade; sexo; peso; altura; índice de massa corporal; história de fatores de risco para DAC; história de sintomas cardíacos; tipo de estresse realizado; laudo da cintilografia; dados de história clínica; exames laboratoriais; e uso de medicamentos de cada paciente.

Consideraram-se como critérios de exclusão os pacientes com: bloqueio de ramo esquerdo de terceiro grau; história de síndrome coronariana isquêmica aguda ou crônica; intervenção coronariana percutânea ou de cirurgia de revascularização miocárdica; estresse físico com frequência cardíaca máxima do esforço inferior a 85% da frequência cardíaca prevista para a faixa etária; exame cintilográfico de perfusão sincronizada ao ECG de qualidade técnica

insatisfatória; e exame cintilográfico de perfusão com uso de tálio-201 e ou sestamibi marcado com Tecnécio-99m. Esses critérios foram estabelecidos para minimizar possíveis interferências na avaliação da imagem cintilográfica.

Todos os pacientes foram submetidos a uma cintilografia miocárdica de perfusão sincronizada ao ciclo cardíaco "gated SPECT" de estresse (físico ou farmacológico com dipiridamol) e repouso, em dias separados, com tetrofosmin-99m Tc.

A fase de estresse foi feita com o estresse físico ou com estresse farmacológico com dipiridamol, de acordo com a solicitação do médico assistente. Os pacientes foram orientados a suspender cafeína e medicações de ação cardiovascular 48 horas antes do exame. De início, foram realizadas punção venosa periférica em um dos membros superiores, a monitorização da frequência cardíaca, a pressão arterial e do eletrocardiograma (ECG). Para cada fase do exame os pacientes receberam uma dose de 555 a 740 MBq de tetrofosmin-99m Tc e as imagens iniciadas 45-90 minutos após.

O estresse físico foi realizado por meio de teste ergométrico com o protocolo de Bruce. Os critérios para interrupção do teste foram os seguintes: exaustão muscular; surgimento de angina do peito ou equivalente anginoso; presença de arritmia cardíaca grave e ou declínio da pressão arterial sistêmica superior a 10 mmHg de um estágio do teste para outro. Os achados eletrocardiográficos do teste ergométrico foram classificados em negativo (sem alteração do segmento ST), positivo (infradesnívelamento do segmento ST igual ou maior que um milímetro a 80 milissegundos do ponto J) e inconclusivo (eletrocardiograma basal alterado).

O estresse farmacológico foi feito com dipiridamol na dose de 0,56 mg/kg em administração endovenosa durante quatro minutos, com injeção do radiotraçador quatro minutos após o término da infusão do agente de estresse. Caso o paciente apresentasse reação adversa ao dipiridamol eram infundidos 240 mg de aminofilina.

As imagens cintilográficas foram realizadas em duas gama câmara tomográficas Starcam 3200 e Millenium VG GE Medical Systems com um arco de rotação de 180 graus. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, entre os dois equipamentos disponíveis no serviço. As imagens de estresse foram adquiridas sincronizadas ao ECG do paciente.

O processamento das imagens foi feito com a retroprojeção filtrada utilizando filtro de "Hanning" ordem 0.83 (esforço e repouso) gerando três planos de corte tomográficos do ventrículo esquerdo: o curto eixo, o longo eixo vertical e o longo eixo horizontal<sup>9</sup>.

A imagem da fase de esforço foi dividida em oito quadros baseados no intervalo R-R do eletrocardiograma. As imagens de cada quadro eram somadas e reconstruídas usando a retroprojeção filtrada e utilizando filtro "Butterworth" ordem 5 para as imagens sincronizadas ao ECG. Na imagem reconstruída era então aplicado o programa do Cedars Quantitative "Gated SPECT"<sup>®</sup>.

A interpretação das imagens da cintilografia de perfusão foi realizada de modo qualitativo e quantitativo, por mais de um observador experiente, de acordo com as recomendações da American Society of Nuclear Cardiology (ASNC)<sup>9</sup>.

Para a quantificação da cintilografia de perfusão, denominou-se subjetivamente (visual) um valor numérico para cada um dos 17 segmentos em ambas as fases que variava de 0 (captação homogênea), 1 (hipocaptação leve), 2 (hipocaptação moderada), 3 (hipocaptação acentuada) e 4 (ausência de captação). A soma dos escores atribuídos aos 17 segmentos na fase de estresse (SSS) e repouso (SRS) permite a avaliação semiquantitativa da intensidade e extensão da doença coronariana<sup>9</sup>. A diferença entre os escores de estresse e repouso (SDS) representa o grau de reversibilidade do defeito de captação.

A fim de quantificar a extensão da hipocaptação em relação ao volume do ventrículo esquerdo (*Perfusion Defect Size*- PDS) foi utilizado um programa denominado "CEqual"<sup>®9</sup>.

Ao fim do processamento do "gated SPECT", eram apresentados os resultados dos volumes diastólico (VDF) e sistólico final (VSF) do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção (FEVE) do ventrículo esquerdo. Admitiram-se como valores dentro dos limites da normalidade: um VDF até 140 ml, VSF até 70 ml e FEVE superior a 45%<sup>10</sup>.

As imagens sincronizadas ao ECG foram avaliadas subjetivamente com relação à sua contratilidade (movimentação e espessamento sistólico), sendo cada segmento classificado qualitativamente quanto à sua movimentação em normal, hipocinético, acinético e discinético.

Consideraram-se normais aqueles exames que mostraram distribuição homogênea do radiotraçador por todo o miocárdio do ventrículo esquerdo nas imagens de estresse e repouso e com movimentação e espessamento sistólico normal. Os defeitos de perfusão fixos, presentes em ambas as imagens, e com déficit contrátil segmentar e com espessamento sistólico reduzido foram interpretados como fibrose. Os defeitos de perfusão ditos transitórios, presentes no estresse e ausentes no repouso, com amplitude de movimento e espessamento normal como isquemia. Quando a recuperação desses defeitos era apenas parcial e com déficit contrátil, configurava-se a existência simultânea de fibrose e isquemia.

A fim de afastar a possível influência do laudo do exame na conduta médica, o início do acompanhamento ocorreu seis meses após a inclusão do último paciente. Os pacientes foram acompanhados conforme orientação do médico responsável, não ocorrendo nenhuma interferência na terapêutica adotada ou na realização de exames.

Os dados demográficos, de história clínica e da cintilografia foram obtidos retrospectivamente mediante revisão do banco de dados do serviço.

Com o propósito de avaliar o prognóstico dessa população foram considerados como eventos cardiovasculares história de morte cardíaca súbita ou não; síndrome coronariana isquêmica aguda (SCIA) com ou sem supradesnivelamento do segmento ST; cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) ou intervenção coronariana percutânea (ICP) e de acidente vascular encefálico (AVE). Apenas o primeiro evento ocorrido foi incluído para análise.

O seguimento da amostra foi feito mediante o contato telefônico com o paciente, o familiar ou com o médico assistente. Durante o contato, pesquisava-se por meio de um questionário a ocorrência de eventos cardiovasculares após a cintilografia.

As variáveis categóricas foram expressas por porcentagens e comparadas utilizando-se o teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A idade foi expressa pela média e mediana. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar a média de idade entre os grupos com cintilografia normal ou anormal.

Na análise univariada, foram estipuladas como estatisticamente significativas as variáveis com um valor de  $p < 0,05$  e como tendência o valor  $0,05 \leq p \leq 0,1$ . A análise multivariada foi efetuada pelo modelo de regressão logística múltipla. A seleção das co-variáveis do modelo foi feita de acordo com a significância estatística, a partir do valor de *p* obtido na análise univariada. Para o modelo de análise de regressão logística foi adotado um nível de significância estatística de 10%. Para cada variável, determinaram-se o coeficiente, o erro padrão, *p* valor, a razão de chance e o intervalo de confiança (95%). Com esses objetivos, um valor de  $p < 0,05$  foi estatisticamente significativo e  $0,05 \leq p \leq 0,1$  considerado como tendência.

Calcularam-se a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo da cintilografia para prever eventos cardíacos.

Foi compilada uma curva de sobrevida atuarial pelo método de Kaplan-Meier. A diferença entre as curvas de sobrevida para os diferentes subgrupos foi estaticamente baseada na avaliação pelo "log rank".

## Resultados

Dos 583 pacientes diabéticos, foram excluídos 310 pacientes. Da amostra final com 273 diabéticos com suspeita clínica de doença arterial coronariana submetidos à cintilografia miocárdica obteve-se o seguimento de 232 pacientes (85,0%).

A população contatada e de fato estudada foi então constituída de 121 mulheres (52,2%) e 111 homens (47,8%), com média e mediana da idade, respectivamente, de 62 e 63 anos (36 a 90 anos) representados na tabela 1.

Os fatores de risco para doença cardiovascular apresentaram a seguinte distribuição: 74,1% de hipertensão arterial sistêmica; 59,2% de dislipidemia; 10,4% de tabagismo; e 61,5% de história familiar para doença coronariana.

Na ocasião da cintilografia, 34 tinham história de angina típica; 63, de angina atípica; e 135 pacientes não tinham angina. Apenas 29 pacientes (12,5%) faziam uso de insulina.

A fase de estresse foi feita com o estresse físico em 138 pacientes (59,5%) e com estresse farmacológico com dipiridamol em 94 pacientes (40,5%). Dos 138 pacientes submetidos ao teste ergométrico, 50 tinham o ECG de esforço negativo para isquemia, 69, positivo e 19, inconclusivo.

A cintilografia foi anormal em 18,1% dos pacientes, e desses, apenas 22 eram assintomáticos (16,4%). O aspecto de imagem encontrado foi de isquemia em 30 doentes, isquemia com fibrose em 11, e fibrose em 1.

A FEVE variou de 19% a 94%, com valor médio de 61,1%. A contratilidade global e segmentar do VE foi considerada normal em 90,9 % dos exames.

As tabelas 1 e 2 expõem o perfil das principais variáveis numéricas e categóricas analisadas nessa população.

Tabela 1 - Análise descritiva das variáveis numéricas dos 232 pacientes

Característica	Média	D.P.	Mínimo	Máximo
Idade	62,1	10,8	36	90
Peso	78,2	16,2	45	139
Altura	165,5	9,7	143	192
Índice de Massa Corporal	28,4	4,7	18,8	48,1
Número de segmentos alterados	0,8	2,1	0	12
Summed Stress Score (SSS)	2,8	6,1	0	38
Summed Rest Score (SRS)	1,6	3,6	0	24
Summed Difference Score (SDS)	1,2	3,1	0	17
Perfusion Defect Size (PDS)	3,7	9,9	0	51
FEVE Esforço	61,1	12,8	19	94
VDF Esforço	78,4	33,1	20	239
VSF Esforço	34,6	27	2	194
FEVE <sub>j</sub>	33,7	9,4	8	63

FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDF - volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSF - volume sistólico final ventrículo esquerdo; FEVE<sub>j</sub> - ajustada pelo índice de superfície corporal.

Tabela 2 - Análise descritiva das variáveis categóricas da amostra

Características	Amostra n (%)	
Sexo masculino	111(47,8)	
Angina	97(41,9)	
HAS	172(74,1)	
Dislipidemia	129(59,2)	
História familiar	139(61,5)	
Tabagismo	24(10,4)	
Perfusão negativa	190(81,9)	
	Isquemia	30(13)
Perfusão positiva	Fibrose+Isquemia	11(4,8)
	Fibrose	1(0,4)
Atenuação (mama)	50(21,6)	
Atenuação (diafragma)	54(23,3)	
Atenuação (musculatura)	4(1,7)	
Afilamento apical	28(12,1)	
Nº de segmentos alterados	42(18,1)	
Aumento do VE	10(4,3)	
Contratilidade miocárdica	Alteração segmentar	12(5,2)
	Hipocinesia difusa	9(3,9)

HAS - hipertensão arterial sistêmica; VE - ventrículo esquerdo.

O período médio de acompanhamento foi de  $28,9 \pm 6,9$  meses (variando de 10,9 a 45,9 meses).

Ao se analisar o tipo de laudo da cintilografia (normal x anormal) observou-se que o grupo com perfusão anormal apresentou média da idade ( $p=0,04$ ) significativamente maior que o grupo com perfusão normal.

Aconteceram 32 eventos cardiovasculares (14% da amostra) ilustrados na gráfico 1: um óbito cardíaco; seis síndromes coronarianas isquêmicas agudas; 12 intervenções coronarianas percutâneas; 11 cirurgias de revascularização miocárdica; e dois acidentes vasculares encefálicos.

Dos 32 pacientes com eventos cardiovasculares, 20 (62,5%) foram do sexo masculino ( $p=0,07$ ) e 12 (37,5%), do sexo feminino. A média da idade do grupo com eventos cardíacos foi de 66 anos ( $p=0,02$ ). No grupo de pacientes com eventos, apenas 37,5% dos pacientes eram assintomáticos e 62,5% tinham queixas anginosas ( $p=0,01$ ). A presença de angina ( $p=0,01$ ) e o uso de insulina ( $p=0,01$ ) tiveram associação com evento cardíaco (graf. 2).

A proporção de cintilografia anormal no grupo com evento cardíaco foi significativamente maior que no grupo sem evento. Dos 190 pacientes com cintilografia normal, apenas 14 apresentaram eventos cardíacos. Observou-se que no grupo com evento cardíaco os parâmetros da cintilografia de perfusão eram compatíveis com doença coronariana mais grave e extensa. A graf. 2 representa esses achados.

As proporções de alteração na contratilidade ventricular e nos volumes do VE foram significativamente maiores no grupo de pacientes com evento cardiovascular como descrito na tabela 3 (ambos com valor  $p<0,0001$ ).

Foram preditores independentes de eventos cardiovasculares: o  $SDS \geq 3$ ; a presença de angina; o sexo masculino; os diabéticos em uso de insulina; e a idade crescente. Com base em informações de tirocínio clínico incluiu-se no modelo para análise de regressão logística o número de segmentos alterados na imagem de perfusão  $\geq 3$  segmentos. Observou-se assim que o número de segmentos alterados  $\geq 3$ , o uso de insulina, a presença de angina, o sexo masculino e idade crescente também foram estatisticamente significantes para predizer eventos cardíacos. As curvas de sobrevivência livres de evento

## Artigo Original

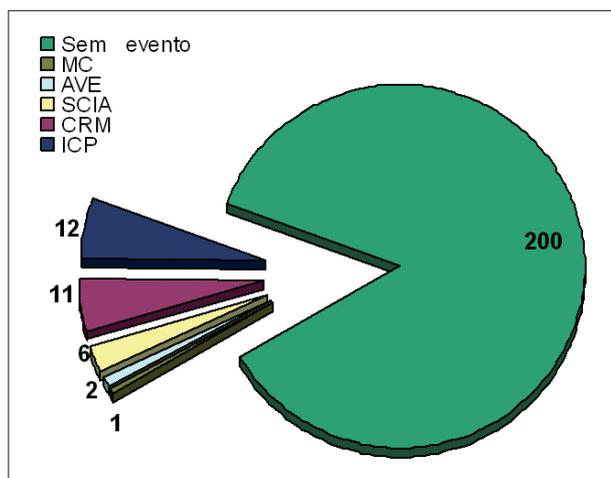


Gráfico. 1 - Distribuição dos eventos cardíacos. \*MC - morte cardíaca; AVE - acidente vascular encefálico; SCIA - síndrome coronariana isquêmica aguda; CRM - cirurgia de revascularização miocárdica; ICP - intervenção coronariana percutânea.

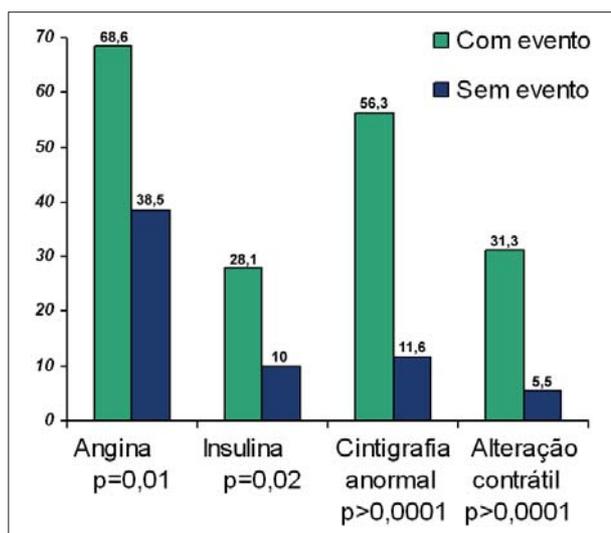


Gráfico. 2 - Demonstração das variáveis categóricas relacionadas com evento.

segundo o SDS  $\geq 3$ , sexo, número de segmentos alterados  $\geq 3$ , uso de insulina e a presença de angina se encontram nas graf. 3, 4 e 5.

Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e negativo e a acurácia para a ocorrência de eventos cardiovasculares, que foram, respectivamente, de 56,3%, 88,4%, 43,9%, 92,6% e 84%. Nessa amostra salientou-se o alto valor preditivo negativo da cintilografia miocárdica de perfusão com "gated SPECT".

## Discussão

O diabetes melito (DM) é uma doença metabólica sistêmica que acomete aproximadamente cerca de 5% a 8% da população mundial<sup>11,12</sup>. Existe uma epidemia mundial da

doença e estima-se que ao final de 2030 haverá 360 milhões de diabéticos no mundo<sup>12,14</sup>.

O DM pode ser definido como um conjunto de alterações metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante do déficit de secreção associado ou não a resistência à ação da insulina<sup>12</sup>. Já foram descritos vários processos etiopatogênicos para o desenvolvimento da doença, desde destruição auto-imune, infecciosa e medicamentosa das células pancreáticas produtoras de insulina até redução da resposta tissular à ação da insulina. Frequentemente, coexistem os déficits de produção e da ação da insulina, prejudicando a identificação da causa primária da hiperglicemia<sup>12</sup>.

Aproximadamente 65% a 70% das mortes em diabéticos ocorrem por doença cardiovascular. O DM aumenta o risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana em até quatro vezes<sup>15,16</sup>. Os diabéticos sem doença arterial coronariana têm o mesmo risco futuro de morte cardíaca que um não-diabético com infarto prévio<sup>8,17</sup>. Entre os pacientes com doença coronariana estabelecida, o diabetes também aumenta o risco de eventos cardíacos isquêmicos e morte cardíaca<sup>8,15</sup>.

Esses dados nos possibilitam afirmar que o diabetes é uma doença cardiovascular<sup>4</sup>.

A gênese da doença aterosclerótica nos diabéticos é multifatorial, englobando anormalidades no endotélio, na célula muscular lisa e nas plaquetas. Os principais mecanismos incluem distúrbios de metabolismo, do estresse oxidativo, da função endotelial, da coagulação e da resposta inflamatória<sup>3</sup>.

A cardiologia nuclear dispõe de reconhecida experiência e tem sua contribuição quanto à avaliação diagnóstica e prognóstica da doença arterial coronariana bem estabelecida. A principal razão de realizar o presente estudo surgiu ao se constatar a escassez de publicações envolvendo a cardiologia nuclear, em especial com a técnica de "gated SPECT" e o prognóstico do paciente diabético. As referências bibliográficas sobre o tema abrangem estudos em pacientes com várias características diferentes, o que dificulta a comparação entre eles. Alguns trabalhos incluíram pacientes com diabetes tipo 1 e 2, populações com ou sem diabetes, com ou sem doença coronariana conhecida, com ou sem sintomas. Em sua maioria, os trabalhos com cintilografia foram realizados com diferentes radioisótopos, técnicas e protocolos de estresse.

Neste estudo retrospectivo, avaliamos 232 diabéticos, com ou sem sintomas cardíacos, e sem doença coronariana conhecida, por meio da cintilografia miocárdica de estresse (físico e farmacológico com dipiridamol) sincronizada ao eletrocardiograma. Durante o período de acompanhamento (entre 10 e 46 meses), a taxa total de eventos cardiovasculares encontrada neste estudo foi de 14%.

Sabe-se que a distribuição populacional da DAC predomina no sexo masculino, e a partir da sexta década de vida<sup>18</sup>. Nessa amostra, verificou-se que a mediana da idade foi de 63 anos e houve uma maior taxa de eventos em homens (62,5%). Pela análise multivariada, tanto a idade crescente quanto o sexo masculino foram variáveis independentes de eventos cardiovasculares.

Tabela 3 - Análise estatística das variáveis numéricas segundo evento cardiovascular

Característica	Evento	Média	D.P.	Valor de p
Idade	sim	66,2	10,8	0,020
	não	61,4	10,7	
Número de segmentos alterados	sim	3,2	3,6	0,0001
	não	0,4	1,4	
Summed Stress Score (SSS)	sim	9,3	11,0	0,0001
	não	1,8	4,0	
Summed Rest Score (SRS)	sim	4,2	6,2	0,0009
	não	1,2	2,8	
Summed Difference Score (SDS)	sim	5,2	5,6	0,0001
	não	0,6	1,8	
Perfusion Defect Size (PDS)	sim	14,9	17,3	0,0001
	não	1,9	6,7	
Fração de ejeção VE* do esforço	sim	53,7	15,2	0,004
	não	62,3	12	
Volume diástolico final do VE* do esforço	sim	91,5	40,6	0,050
	não	76,3	31,4	
Volume sistólico final do VE* do esforço	sim	47,3	35,74	0,030
	não	32,5	24,8	
Fração de ejeção VE do esforço_i**	sim	29,8	10	0,011
	não	34,3	9,2	

\* VE - ventrículo esquerdo; \*\*Fração de ejeção do VE do esforço\_j-ajustada pelo índice de superfície corporal.

A avaliação diagnóstica da DAC no diabético é complexa<sup>19</sup>. O aumento da mortalidade cardiovascular em diabéticos se deve não só ao estado de diabetes, mas também à agregação de vários fatores de risco cardiovasculares, como a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a dislipidemia, entre outros<sup>6,7</sup>. A HAS é duas vezes mais freqüente entre os diabéticos do que na população geral. O diabético comumente é portador de dislipidemia. As alterações lipídicas mais freqüentes são a hipertrigliceridemia e o colesterol HDL baixo<sup>1,6,7</sup>.

Outro aspecto relevante é que a apresentação da doença coronariana no diabético pode ser atípica ou "silenciosa", dificultando o manejo clínico. Muito se discute sobre a possível denervação e a menor sensibilidade à dor do diabético, porém não há conclusões definitivas de sua existência. Os portadores de diabetes, especialmente aqueles com neuropatia, têm menor sensibilidade para dor e podem apresentar manifestações atípicas de infarto agudo do miocárdio (IAM) sem referir angina<sup>16,18</sup>. A escassez de sintomas anginosos típicos pode retardar o diagnóstico da doença isquêmica<sup>20</sup>.

O mecanismo da isquemia silenciosa em diabéticos ainda é desconhecido, mas a principal hipótese é de atenuação dos impulsos sensoriais da isquemia miocárdica em decorrência da neuropatia autonômica<sup>20</sup>. A angina de peito resulta da estimulação de fibras aferentes dos nervos simpáticos cardíacos<sup>20</sup>. As variações de intensidade de isquemia miocárdica, de limiar da dor e de destruição de fibras nociceptivas podem explicar as variações na percepção da dor.

É provável que a neuropatia autonômica diabética interfira na transmissão dos impulsos cardíacos sensoriais aferentes.

Logo, é de suma importância na avaliação cardiológica do diabético pormenorizar a anamnese e valorizar na história clínica a presença de sintomas típicos e atípicos, mesmo que frustros.

A estratégia de pesquisar a existência de doença coronariana em todos os diabéticos não é custo efetivo. A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda o teste de esforço em diabéticos assintomáticos na presença de doença vascular periférica ou cerebral, alterações menores ao ECG ou presença de dois ou mais fatores de risco. A ADA indica realização de cintilografia miocárdica na evidência de isquemia ou de infarto no ECG<sup>12</sup>.

Até o momento, ainda não se conhece a real eficácia da prevenção de eventos clínicos e do tratamento da doença coronariana em indivíduos sem sintomas<sup>6,12</sup>. Na literatura, a taxa de prevalência de isquemia silenciosa em diabéticos varia de 9% a 48%<sup>12</sup>. Essa variação deve-se a diferenças nas populações estudadas, critérios de seleção e de diagnóstico.

No estudo *Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes Group*<sup>21</sup> (MiSAD), foi avaliada a prevalência de isquemia silenciosa em diabéticos não-insulino-dependentes. A prevalência de isquemia pela ergometria foi de 12,1% e de 6,4% pela cintilografia.

No nosso trabalho foi encontrada uma taxa de isquemia

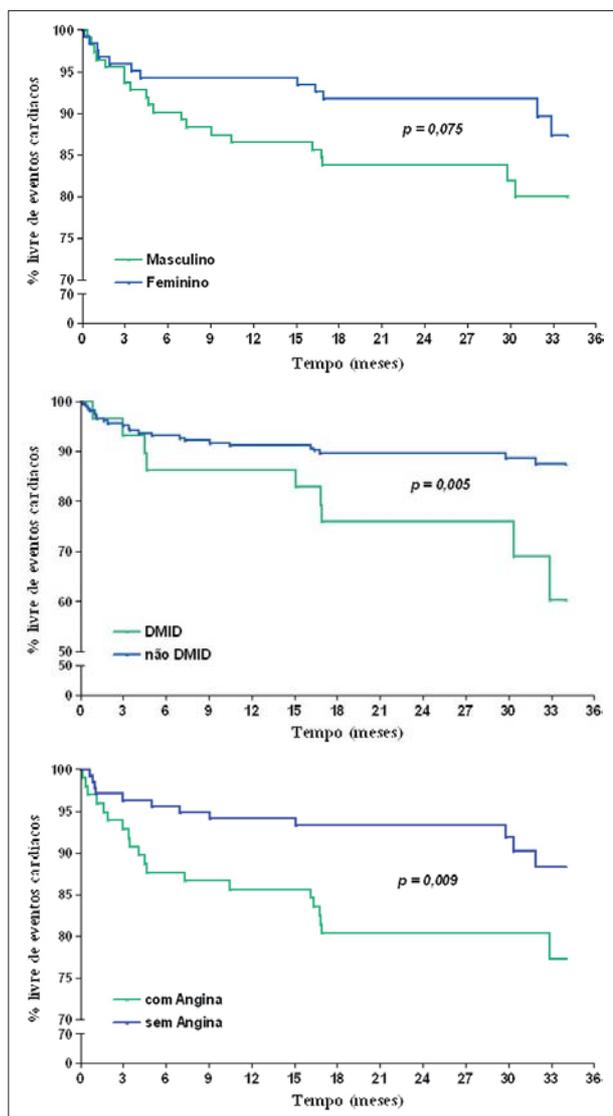


Gráfico 3 - Curva atuarial de sobrevida livre de eventos segundo o sexo, o uso de insulina e a presença de angina. \*DMID - diabetes melito insulino-dependente; \*não DMID - diabetes melito não insulino-dependente.

silenciosa de 16,4%. As evidências disponíveis referem taxas de isquemia silenciosa em torno de 4 a 57 % pela cintilografia. Estas variações se devem às diferenças na seleção da amostra. Possivelmente, essa população não tinha a mesma gravidade de doença, visto serem pacientes sem história prévia de DAC e com percentual reduzido de cintilografia positiva.

Neste estudo, 41,8% dos doentes encaminhados ao laboratório para realização da cintilografia apresentavam dor precordial, e em apenas 14,7% a dor foi considerada típica. A presença de angina de peito foi uma variável independente para ocorrência de eventos cardiovasculares ( $p=0,001$ ). Esses resultados reforçam a importância da investigação clínica minuciosa e da valorização dos sintomas no manuseio do paciente diabético.

O DM em tratamento com insulina reflete a presença de uma doença mais avançada e de maior gravidade<sup>12</sup>.

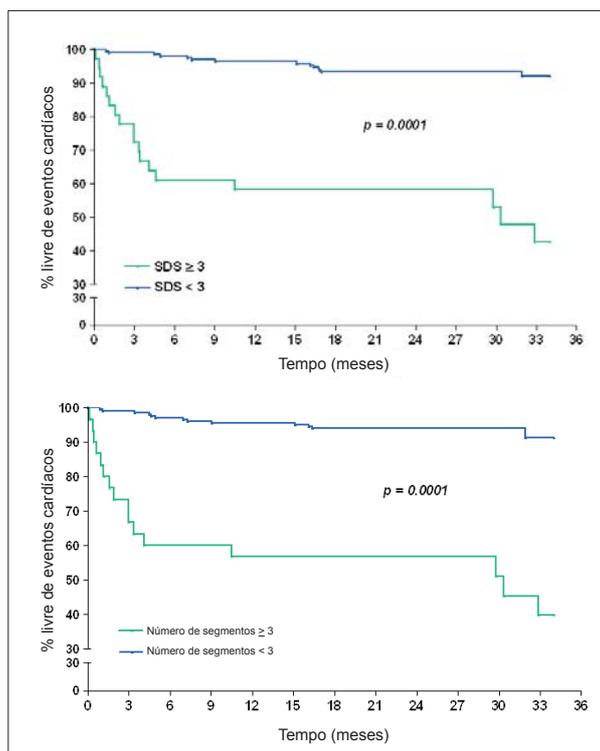


Gráfico 4 - Curva atuarial de sobrevida livre de eventos segundo o número de segmentos alterados e SDS. \*SDS-summed difference score.

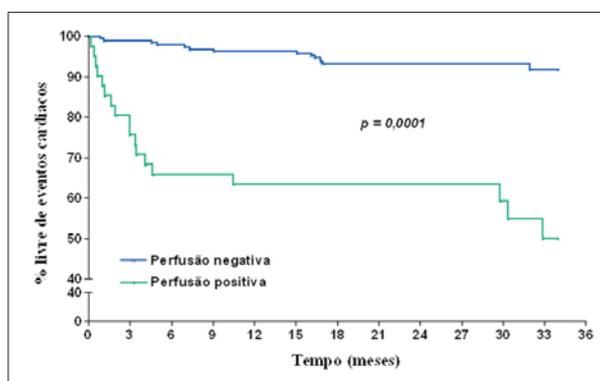


Gráfico 5 - Curva atuarial de sobrevida livre de eventos segundo o laudo da cintilografia.

Nessa amostra, essa variável teve significado estatístico como um marcador de pior prognóstico ( $p=0,02$ ).

Nessa coorte, a análise estatística demonstra com clareza que a presença de uma cintilografia normal para o diagnóstico de doença arterial coronariana influencia positivamente na sobrevida livre de eventos. A associação entre a presença de um laudo cintilográfico anormal (isquemia, fibrose e fibrose associada à isquemia) para o diagnóstico de doença coronariana e a ocorrência de evento cardíaco teve relevância estatística pela análise univariada ( $p<0,0001$ ). Giri e cols.<sup>22</sup> realizaram estudo multicêntrico em uma grande coorte e concluíram que

a presença de uma cintilografia anormal e a extensão do defeito de perfusão foram os principais preditores de eventos cardíacos entre mulheres diabéticas.

Outros autores já afirmaram<sup>23,28</sup> que o escore de perfusão da fase de estresse (SSS) e de reversibilidade (SDS) e o número de segmentos alterados são importantes preditores de eventos cardíacos. Como descrito na literatura, este estudo confirmou pela análise uni e multivariada que a extensão das alterações cintilográficas de perfusão e a presença de isquemia miocárdica tiveram correlação com eventos cardíacos. Na análise multivariada, o número de segmentos na perfusão  $\geq 3$  e SDS  $\geq 3$  foram preditores independentes de complicações durante o seguimento ( $p=0,0001$ ). Algumas publicações referem-se ao padrão cintilográfico de isquemia como um marcador de redução de sobrevida e um determinante para evento isquêmico miocárdico<sup>29,30</sup>.

Em 1995, uma nova metodologia, nomeada como "gated SPECT" foi introduzida na prática clínica<sup>29</sup>. A aquisição das imagens da cintilografia miocárdica de perfusão de forma sincronizada ao ciclo cardíaco ("gated SPECT") por intermédio de um sinal eletrocardiográfico possibilita, em um único estudo, avaliar simultaneamente a perfusão miocárdica, a função global e segmentar e os volumes do ventrículo esquerdo (VE)<sup>29,31,32</sup>. Um dos principais benefícios do "gated SPECT" é o auxílio na diferenciação entre artefatos de atenuação e defeitos fixos reais de perfusão (fibrose), aumentando assim a especificidade e a acurácia dos resultados do estudo da perfusão<sup>10,30,33-36</sup>.

O "gated SPECT" comprovadamente tem valor diagnóstico adicional à clínica e ao teste de esforço<sup>10</sup>. Além disso, o cálculo da FE do VE obtida pelo "gated SPECT" é útil na estratificação de risco para eventos cardíacos futuros<sup>36</sup>.

A importância da função ventricular esquerda como determinante de sobrevida é inquestionável<sup>37,38</sup>. Nessa amostra, a presença de alteração da contratilidade ventricular teve associação com evento cardíaco, assim como os valores de FEVE, VDF e VSF. Essas variáveis foram encaminhadas para a análise multivariada e não tiveram significância estatística no modelo. Talvez em populações maiores e com taxa de eventos superiores à nossa esses parâmetros se demonstrassem estatisticamente importantes.

Nesta pesquisa, não foi possível reproduzir, especificamente, a sensibilidade, especificidade, o valor preditivo positivo e o negativo citados na literatura<sup>29,30</sup>. Possivelmente, as discordâncias com as publicações anteriores se devem às diferenças na seleção da amostra e às limitações inerentes ao desenho do estudo. Outro aspecto relevante é que se acredita que em muitas publicações a sensibilidade da cintilografia miocárdica é superestimada<sup>39-41</sup>.

Alguns fatores específicos do paciente diabético podem interferir na avaliação não-invasiva e acurácia da cintilografia miocárdica. A freqüente associação do diabetes mellitus com os fatores de risco para DAC pode dificultar a valorização de determinados aspectos da imagem. É o caso da hipertrofia ventricular esquerda secundária à hipertensão arterial sistêmica, que pode causar falso-positivo na cintilografia<sup>42</sup>. A cardiomiopatia diabética pode

levar a alterações de perfusão miocárdica e de contração ventricular semelhantes à doença isquêmica.

A dissociação anatomocintilográfica parece ser mais freqüente em diabéticos. Provavelmente essas peculiaridades se devem à disfunção microvascular que não é visível anatomicamente. A disfunção endotelial pode interferir na capacidade vasodilatadora do vaso, conduzindo a uma cintilografia alterada, sem alteração anatômica ("falso-positivo").

Existem algumas limitações no presente trabalho. O fato de ser uma investigação retrospectiva já é uma restrição. Nesta casuística, não foi possível avaliar com detalhes a gravidade do diabetes. A presença de complicações da doença de base, o tempo de doença, o grau de controle glicêmico são fatores importantes e que podem modificar os resultados. Outra limitação do estudo foi a impossibilidade de obter informações anatômicas da circulação coronariana.

Assim, parece-nos que o grande dilema que envolve a DAC no diabético é a distinção entre os doentes de baixo e altíssimo risco, uma vez que a simples presença de diabetes configura uma situação de risco intermediário para complicações cardiovasculares.

Baseados nos resultados deste estudo, consideramos que o "gated SPECT" pode contribuir de modo significativo para o manuseio clínico do paciente diabético.

## Conclusão

O presente estudo demonstra que a cintilografia miocárdica de esforço com "gated SPECT" tem valor adicional na estratificação de risco de complicações futuras em pacientes com diabetes melito e suspeita clínica de doença arterial coronariana.

## Agradecimentos

Aos pacientes que participaram deste estudo. Aos doutores Elizabeth Costa, Luiz Cláudio Baldi, Gustavo Gavina, Sergio Doedje Gaspar, que colaboraram na coleta de dados. A todos os funcionários do Laboratório Cintilab.

Aos professores Fátima Lucia Conceição, Aristarco Siqueira, Ivan da Costa Barros e João Manoel Pedrosa, que enriqueceram este artigo.

## 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

Este artigo é parte de tese de doutorado de Márcia Maria Sales dos Santos pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

## Referências

- Smith S, Greenland P, Grundy S. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high risk patient for primary prevention: executive summary. *Circulation*. 2000; 101: 111-6.
- Creager M, Luscher T, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease- pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108 (12): 1527-32.
- Clark C, Perry C. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. *Am Heart J*. 1999; 138: S330-3.
- Grundy S, Benjamin I, Burke C, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100: 1134-46.
- Luscher T, Creager M, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease- pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003;108 (13): 1655-61.
- Grundy S, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*. 2002; 105: 2231-9.
- Taegtmeier H, McNulty P, Young M. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part I. *Circulation*. 2002; 105 (pt I): 1727-33.
- Cho E, Rimm E, Stampfer M, Willet WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 954-60.
- Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Part 2. American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol*. 1999; 6 (2): G47-84.
- Sharir T, Germano G, Kavanagh P, Lai S, Cohen I, Lewin HC, 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: 1035-42.
- The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes melito. Report of The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26 (Suppl I): 5-20.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: (Suppl I) 4-48.
- Bax J, Van der Wall E. Assessment of coronary artery disease in patients with (a)symptomatic diabetes. *Eur Heart J*. 2006; 27: 631-2.
- Anand D, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non- invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetes subjects. *Eur Heart J*. 2006; 27: 905-12.
- Mooradian A. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 33-40.
- Solomon C. Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 457-9.
- Genest J, Pedersen T. Prevention of cardiovascular ischemic events: high-risk and secondary prevention. *Circulation*. 2003; 107: 2059-65.
- Fazzini P, Prati P, Rovelli F. Epidemiology of silent myocardial ischemia in asymptomatic middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1993; 72: 1383-8.
- Alberts A, Krichavsky M, Balady G. Stress testing in patients with diabetes mellitus: diagnostic and prognostic value. *Circulation*. 2006; 113: 583-92.
- Sheifer S, Manolio T, Gersh B. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 801-11.
- Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes Group: prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non insulin-dependent diabetes melito. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 134-9.
- Giri S, Shaw L, Murthy D, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*. 2002; 105: 32-40.
- Navare S, Noble G, Ahmed A. Interaction of age and gender on risk stratification of diabetic patients with rest / stress ECG-Gated Tc-99m sestamibi SPECT imaging [abstract]. In: 53rd Annual Scientific Sessions, Mar 7-10; New Orleans. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 339A.
- Berman D, Kang X, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Abidov V, et al. Adenosine myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women compared with men. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1125-33.
- Kang X, Berman DS, Lewin H, Cohen I, Friedman JD, Germano G, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999; 138: 1025-32.
- Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassman-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1396-400.
- Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, Fagret D, Benhamou PY, Cordonnier D, et al. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients: prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single- photon emission computed tomography. *Diabetes Care*. 1999; 22: 19-26.
- Schinckel A, Elhendy A, van Domburg R, Bax JJ, Vourvouri EC, Sozzi FB, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress myocardial perfusion imaging in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1637-43.
- Germano G, Kiat H, Kavanagh P, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 1995; 36: 2138-47.
- Smanio P, Watson D, Segalla D, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1687-92.
- Cwajg E, Cwajg J, He Z, Hwang WS, Keng F, Nagueh SF, et al. Gated myocardial perfusion tomography for the assessment of left ventricular function and volumes: comparison with echocardiography. *J Nucl Med*. 1999; 40: 1857-65.
- Cwajg E. Tomografia de perfusão miocárdica sincronizada ao ciclo cardíaco (gated SPECT) na avaliação funcional do ventrículo esquerdo: estudo comparativo com a ecocardiograma bidimensional [Tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2001.
- Bonow R. Gated myocardial perfusion imaging for measuring left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1649-50.
- Fleischmann S, Koepft P, Namdar M, Wyss CA, Jenni R, Kaufmann PA. Gated 99m Tc-tetrofosmin SPECT for discriminating infarct from artifact in fixed myocardial perfusion defects. *J Nucl Med*. 2004; 45: 754-9.
- Bavelaar-Croon C, Pauwels E, van der Wall E. Gated single-photon emission computed tomographic myocardial imaging: a new tool in clinical cardiology. *Am Heart J*. 2001; 141: 383-90.
- Shaw L, Iskandrian A. Prognostic value of gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11: 171-85.
- Zaret B., Beller G. Nuclear cardiology: state of the art and future directions. 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 1999. 640 p.
- Iskandrian A, Verani M. Nuclear cardiac imaging: principles and applications. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1996. 451 p.
- Chol BC. Sensitivity and specificity of a single diagnostic test in the presence of work up bias. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45: 581-6.
- Miller TD, Hodge DO, Christian TF, Milavetz JJ, Bailey KR, Gibbons RJ. Effects of adjustment for referral bias on the sensitivity and specificity of single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Med*. 2002; 112: 290-7.
- Lauer MS. Coronary artery disease in diabetes: Wich (if any) test is best. *Cleve Clin J Med*. 2005; 72 (1): 6, 8-9.
- George A. Beller. The epidemics of obesity and type 2 diabetes: implications for noninvasive cardiovascular imaging. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11: 105-6.