

ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: POTENCIAIS APLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

ROBERTO KALIL FILHO, GUILHERME URPIA MONTE, JOSÉ CARLOS NICOLAU

Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda — Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 — 2º andar —
CEP 05403-900 — São Paulo — SP

A espectroscopia de ressonância magnética do coração constitui método não-invasivo de mensuração do metabolismo energético do miocárdio, que vem sendo utilizado na avaliação da doença arterial coronária.

Com base na espectroscopia do fósforo-31, é possível a determinação da concentração dos fosfatos de alta energia (trifosfato de adenosina — ATP e fosfocreatina — PCr), fosfato inorgânico, bem como de suas relações, no infarto agudo e na isquemia miocárdica. Protocolos seguros de estresse físico ou farmacológico foram desenvolvidos, demonstrando efetividade na detecção de isquemia na parede anterior do miocárdio. A pesquisa de viabilidade miocárdica também pode ser realizada com a espectroscopia de ressonância magnética do fósforo-31 ou de outros núcleos, como carbono-13 e hidrogênio-1.

Embora ainda de caráter mais experimental, contribuindo para o entendimento básico de muitas doenças cardíacas, a espectroscopia de ressonância magnética é uma técnica promissora na avaliação clínica da doença arterial coronária.

Palavras-chave: ressonância magnética, espectroscopia, doença arterial coronária.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;1:96-102)

RSCESP (72594)-1195

INTRODUÇÃO

Desde os primeiros estudos publicados por Jacobus e colaboradores⁽¹⁾, em 1977, a espectroscopia de ressonância magnética tem sido utilizada na avaliação não-invasiva de diversas cardiopatias, especialmente da doença arterial coronária. Esse método permite analisar qualitativa e quantitativamente a presença de núcleos de vários elementos químicos e seus compostos, alguns deles envolvidos em reações energéticas fundamentais, possibilitando a obtenção de informações sobre o metabolismo miocárdico. Por exemplo, por meio do fósforo-31 (³¹P) podem-se mensurar níveis de pH intracelular,

fosfato inorgânico (Pi) e fosfatos de alta energia (trifosfato de adenosina — ATP e fosfocreatina — PCr)⁽¹⁾; com o carbono-13 (¹³C), podem-se medir concentrações de vários elementos que fazem parte do metabolismo intermediário da glicose e do ciclo de Krebs^(2, 3); e com o flúor pode-se estudar o movimento do íon cálcio pelas membranas⁽⁴⁾, além do sódio⁽⁵⁾ e potássio⁽⁶⁾, dentre outros.

A frequência de ressonância de um determinado núcleo é proporcional ao campo magnético a que esse núcleo está submetido. No entanto, um mesmo elemento, quando presente em posições diferentes de uma molécula, vai apresentar frequências de ressonância diferentes,

dependendo do ambiente químico ao seu redor, uma vez que a existência de correntes magnéticas locais afeta o campo magnético real a que ele está submetido. O espectro de ressonância magnética de um elemento é representado como a intensidade do sinal detectado em função da frequência de ressonância (em partes por milhão — ppm) de cada núcleo. Por convenção, a frequência de ressonância de um determinado núcleo é adotada como 0 e as demais são expressas em relação a ela (Fig. 1). Cada espícula (ou grupo de espículas) do espectro é originada de um composto diferente. A intensidade do sinal, medida pela área sob as espículas no espectro, é proporcional ao número de partículas daquele núcleo na amostra, sendo assim possível também a análise quantitativa a partir do método. Com a obtenção do espectro do ^{31}P , por exemplo, podem ser determinadas as concentrações de ATP, fosfocreatina e fosfato inorgânico.

ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Isquemia miocárdica

A atual aplicação da espectroscopia de ressonância magnética na doença arterial coronária

baseia-se no espectro do ^{31}P , pela determinação das concentrações dos fosfatos de alta energia. Na presença de isquemia, a fosfocreatina (PCr) é consumida para repor os estoques de ATP: $\text{PCr} + \text{difosfato de adenosina (ADP)} \ll \text{ATP} + \text{creatina}$. Isso leva à diminuição temporária da relação PCr/ATP⁽⁷⁾. A relação entre PCr ou ATP e fosfato inorgânico (Pi) também declina com a isquemia: $\text{ATP} \otimes \text{ADP} + \text{Pi} + \text{energia}$. Dessa forma, a mensuração dos níveis de PCr, ATP, Pi e suas relações pode fornecer dados quanto ao metabolismo energético do miocárdio e à detecção de isquemia.

Protocolos efetivos e seguros de estresse durante a realização do espectro de ressonância magnética do ^{31}P foram desenvolvidos para avaliar isquemia miocárdica. Três opções foram propostas: exercício aeróbico com as pernas, exercício isométrico no dinamômetro ("hand-grip") e infusão de dobutamina.

Weiss e colaboradores⁽⁷⁾ observaram, em 16 pacientes com história de angina e estenose crítica ($\geq 70\%$) da artéria descendente anterior ou tronco da coronária esquerda, redução estatisticamente significativa (aproximadamente 37%) da relação PCr/ATP durante a realização de exercício isométrico no dinamômetro ("hand-grip") ($1,5 \pm 0,3$ "versus" $0,9 \pm 0,2$; $p < 0,001$). Após o exercício, os índices metabólicos retor-

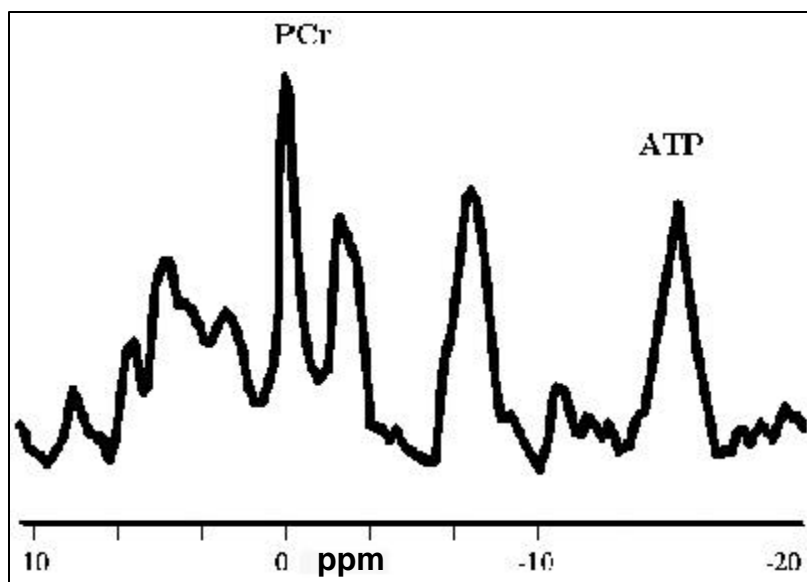


Figura 1. Espectro representativo do fósforo-31 em paciente quatro dias após infarto agudo do miocárdio.

PCr = fosfocreatina; ATP = trifosfato de adenosina; ppm = partes por milhão.

naram a níveis próximos daqueles pré-esforço. Desses pacientes, 13 tinham evidência documentada de isquemia transitória ao eletrocardiograma ou cintilografia miocárdica com tálio-201. Onze indivíduos controles saudáveis e 9 pacientes com cardiopatia não-isquêmica (cardiomiopatia ou insuficiência valvar) não exibiram alterações na relação PCr/ATP durante o mesmo exercício, sugerindo que as alterações metabólicas induzidas pelo estresse sejam específicas da coronariopatia. Além disso, em 5 pacientes com coronariopatia que repetiram a espectroscopia de ressonância magnética do ^{31}P após revascularização miocárdica, não se observou redução da relação PCr/ATP com o estresse físico.

Yabe e colaboradores⁽⁸⁾, também utilizando exercício isométrico ("handgrip"), demonstraram redução significativa da relação PCr/ATP ($1,56 \pm 0,19$ "versus" $0,94 \pm 0,27$; $p < 0,001$) em 15 pacientes com estenose crítica da artéria descendente anterior e defeitos reversíveis (transitórios) de perfusão à cintilografia miocárdica com tálio-201. A relação PCr/ATP não se modificou de forma significativa durante o mesmo exercício em 12 pacientes com defeitos irreversíveis (persistentes) de perfusão à cintilografia miocárdica ($1,18 \pm 0,28$) e em 11 indivíduos controles saudáveis ($1,80 \pm 0,28$).

Em todos os estudos o estresse aplicado a voluntários sadios não produziu alteração significativa da relação PCr/ATP⁽⁷⁻¹¹⁾.

Mais recentemente, Buchthal e colaboradores⁽¹²⁾ observaram evidências de resposta metabólica anormal compatível com isquemia em mulheres com dor torácica mas sem estenose coronária significativa à angiografia, quando submetidas a espectroscopia de ressonância magnética com ^{31}P e exercício isométrico com dinamômetro ("handgrip"). Sete (20%) das 35 mulheres estudadas tiveram redução significativa ($28,7 \pm 5,1\%$, maior que dois desvios padrão da média de indivíduos controles normais) da relação PCr/ATP durante o estresse físico. Esse achado sugere a existência de doença coronária microvascular nesse grupo de pacientes, que foi detectada de forma não-invasiva pela espectroscopia de ressonância magnética.

Infarto do miocárdio

Em 1987, Bottomley e colaboradores⁽¹³⁾ estudaram 4 pacientes cinco a nove dias após infarto de parede anterior utilizando a espectros-

copia de ressonância magnética do fósforo-31. Nesses casos de infarto recente, observou-se que os níveis de fosfato inorgânico (Pi) no miocárdio da parede anterior, indexado pelas relações PCr/Pi e Pi/ATP, apresentavam-se elevados em relação a 7 indivíduos normais. Não se observou diferença, porém, na relação PCr/ATP entre os pacientes infartados e os controles. Kalil e colaboradores⁽²⁾ demonstraram que em 21 pacientes, nos primeiros quatro dias pós-infarto, a relação PCr/bATP era normal. Neubauer e colaboradores⁽¹⁴⁾ também avaliaram, com a espectroscopia do ^{31}P , a parede ântero-septal do ventrículo esquerdo de pacientes entre duas semanas e seis anos pós-infarto e não evidenciaram anormalidades na relação PCr/ATP. Mitsunami e colaboradores⁽¹⁵⁾ novamente não encontraram redução significativa da relação PCr/ATP em repouso em 12 pacientes estudados tardiamente (além de dois meses) após infarto. O mesmo grupo estudou 17 pacientes no período pós-infarto tardio e observou que, em valores absolutos, as concentrações médias de ATP apresentavam-se abaixo do normal ($4,9 \pm 2,0$ "versus" $7,4 \pm 2,9$ μmol por grama de tecido), comparativamente a 15 indivíduos controles normais. Além disso, concentrações também abaixo do normal de fosfocreatina ($7,4 \pm 2,6$ "versus" $11,3 \pm 3,7$ μmol por grama de tecido) foram verificadas em relação ao grupo controle, porém a relação PCr/ATP era normal.

A interpretação do achado de que a relação PCr/ATP parece normal no infarto do miocárdio não é a de que o tecido infartado exibe uma relação normal, mas de que o espectro localizado de ressonância magnética deriva da contribuição da mistura de tecido normal, lesado e isquêmico simultaneamente. Essa interpretação sugere que as medidas da concentração absoluta dos fosfatos de alta energia, ao invés de suas relações, seriam mais apropriadas para caracterizar metabolicamente o infarto do miocárdio⁽¹⁶⁾.

Viabilidade miocárdica

Tanto a espectroscopia de ressonância magnética do fósforo-31 como a espectroscopia do carbono-13 e hidrogênio-1 podem fornecer dados a respeito da viabilidade celular durante isquemia e a reperfusão, e ainda avaliar os efeitos de várias intervenções no miocárdio isquêmico e reperfundido.

O retorno da contratilidade tecidual ocasio-

nada pela reperfusão é retardado por um tempo variável, fenômeno conhecido como disfunção ventricular pós-isquêmica ou miocárdio "atordado" ("myocardial stunning"). Há duas razões fundamentais pelas quais houve grande crescimento de interesse nesse fenômeno. Primeiro, sabe-se que a reperfusão espontânea após o espasmo ou a trombose coronária é comum em pacientes com doença arterial coronária. Isso explica por que a disfunção pós-isquemia do músculo cardíaco representa um importante componente da história natural da doença arterial coronária. Segundo, com o advento da recanalização mecânica e da trombólise, um crescente número de pacientes é submetido a reperfusão, numa tentativa de preservar a função ventricular. A ocorrência dessa disfunção nesses pacientes pode retardar de forma significativa os benefícios das estratégias terapêuticas de reperfusão miocárdica.

Uma das teorias para explicar a disfunção pós-isquêmica do miocárdio é a da produção insuficiente de energia pela mitocôndria, levando à depleção dos níveis de ATP. No início da década de 1980, esta era a melhor hipótese para explicar a fisiopatologia do miocárdio atordado, resultante da incapacidade de sintetizar de forma adequada os fosfatos de alta energia para sustentar a função contrátil, possivelmente pela perda de precursores dos núcleos de adenina. Alguns trabalhos, posteriormente, foram contrários a essa teoria, levantando outras hipóteses além da deficiência dos fosfatos de alta energia como radicais livres, sobrecarga de cálcio, como responsáveis pela fisiopatologia do fenômeno.

Rehr e colaboradores⁽¹⁷⁾, utilizando a espectroscopia de ressonância magnética do ³¹P em modelo experimental em cães, tentaram diferenciar tecido reperfundido viável do tecido reperfundido infartado após oclusão coronária aguda. No grupo reperfundido viável foi utilizada ligadura da artéria descendente anterior, com tempo de oclusão de 30 e 60 minutos, com reperfusão subsequente. Esse protocolo levou a uma mínima necrose subendocárdica e o tecido viável foi documentado "post mortem" pela anatomia patológica. O grupo reperfundido infartado foi submetido a oclusão da artéria coronária por 360 minutos. Esse protocolo ocasionou, em todos os animais, extensa área de infarto no local estudado pela espectroscopia. Foram obtidas concentrações absolutas de ATP, fosfocreatina, pH, fosfato inorgânico e relações

Pi/PCr, Pi/ATP e PCr/ATP. No grupo viável, a concentração de PCr e ATP foi maior que no grupo infartado, assim como a relação PCr/ATP. A acurácia da espectroscopia de ressonância magnética nesse estudo para distinguir o miocárdio viável foi de 100%. Os autores concluíram que a relação PCr/ATP encontrava-se elevada no tecido reperfundido viável em comparação com níveis pré-isquemia e em relação ao miocárdio infartado.

Pela primeira vez em humanos, Kalil⁽¹⁸⁾ estudou a fisiopatologia do miocárdio atordado utilizando a espectroscopia do ³¹P, avaliando a influência dos níveis de fosfatos de alta energia por meio da relação PCr/ATP, dentro das primeiras seis horas pós-reperfusão em infartos anteriores. Em pacientes com oclusão da artéria coronária submetidos a reperfusão precoce, a melhora da contratilidade da região acometida não é imediata, como já descrito anteriormente. Nos pacientes estudados foi comprovada a presença desse fenômeno, pois, além da reperfusão precoce, houve melhora significativa da função regional das paredes anterior, ântero-septal e septal (regiões relacionadas com o infarto) com o decorrer do tempo. Comparando-se os pacientes infartados na fase aguda com indivíduos normais, não foi observada diferença nos níveis da relação PCr/ATP, e os níveis dessa relação mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, a despeito de uma melhora significativa da contratilidade miocárdica. Esse estudo concordante com trabalhos experimentais sugeriu que a depleção dos fosfatos de alta energia tem pouca importância na fisiopatologia do miocárdio atordado.

Yabe e colaboradores⁽¹⁹⁾, em estudo visando à detecção de miocárdio viável, mostraram a importância da quantificação absoluta dos fosfatos de alta energia, que é mais apropriada para caracterizar as alterações metabólicas do miocárdio.

A espectroscopia de ressonância magnética de outros núcleos também vem sendo realizada em trabalhos experimentais e é promissora na prática clínica, como o estudo da via glicolítica pela espectroscopia do carbono-13, que permite quantificar glicogênio e até o cálculo da velocidade do ciclo de Krebs no miocárdio. A espectroscopia do hidrogênio-1 permite, também, a mensuração da creatina no miocárdio. Recentemente, Bottomley e Weiss⁽²⁰⁾ compararam as concentrações de creatina em regiões infarta-

das e não-íntadas em pacientes pós-íntado agudo do miocárdio. Esse estudo sugere que a quantificação não-invasiva regional da concentração de creatina é uma maneira fidedigna de caracterizar a viabilidade miocárdica.

CONCLUSÕES

Várias evidências experimentais comprovam o papel da espectroscopia de ressonância magnética na avaliação não-invasiva da doença arterial coronária. Testes de isquemia com estresse farmacológico (dobutamina) ou físico (como o "handgrip") podem ser realizados em decúbito horizontal, dentro do aparelho de ressonância magnética. Nos pacientes com isquemia de parede anterior, pode-se observar redução da relação PCr/ATP durante o exercício, o que não ocorre nos indivíduos normais. O íntado do miocárdio provavelmente caracteriza-se à espectroscopia do ^{31}P como baixa concentração de metabólitos de alta energia, e no íntado agudo pode haver elevação dos níveis de fosfato inorgânico como consequência do consumo de ATP. A avaliação da viabilidade miocárdica após is-

quemia e reperfusão pela determinação das concentrações absolutas dos fosfatos de alta energia (ATP, PCr) e pela espectroscopia de outros núcleos (como o hidrogênio-1) também parece ser possível e acurada.

Uma dificuldade atual para a utilização clínica da espectroscopia de ressonância magnética é a relativa inacessibilidade, no caso do fósforo-31, das outras paredes miocárdicas além da anterior, em função da limitação da profundidade para a recepção de sinal pela antena ("coil") fixada à parede torácica. Outras desvantagens ainda existentes são o longo tempo para a realização do exame e o custo. Mas os avanços tecnológicos crescentes vêm superando esses obstáculos, permitindo a realização de seqüências mais rápidas e a custos mais baixos. Embora atualmente a espectroscopia de ressonância magnética tenha ainda um papel mais importante no âmbito experimental, sua aplicação clínica deverá, no futuro, ter lugar definitivo no diagnóstico e no tratamento da doença arterial coronária, uma vez que essa técnica oferece meio único e não-invasivo de acesso ao metabolismo energético do miocárdio.

MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY: POTENTIAL APPLICATION IN CORONARY ARTERY DISEASE DIAGNOSIS

ROBERTO KALIL FILHO, GUILHERME URPIA MONTE, JOSÉ CARLOS NICOLAU

Heart magnetic resonance spectroscopy is a noninvasive method of measuring energy metabolism of the myocardium, and has been used in the evaluation of coronary artery disease.

Based on phosphorus-31 spectroscopy, it is possible to determine high-energy phosphates (adenosine triphosphate — ATP and phosphocreatine — PCr) and inorganic phosphate concentrations, as well as their ratios, which are altered in acute infarction and myocardial ischemia. Safe exercise or pharmacologic stress protocols were developed, being effective in detecting ischemia in the anterior myocardium. Screening for myocardial viability may also be achieved with phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy or with spectroscopy of other nuclei, like carbon 13 and hydrogen-1.

Although yet mainly experimental, contributing to basic understanding of many heart diseases, magnetic resonance spectroscopy is a promising technique to the clinical evaluation of coronary artery disease.

Key words: magnetic resonance, spectroscopy, coronary artery disease.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;1:96-102)

RSCESP (72594)-1195

REFERÊNCIAS

- Jacobus WE, Taylor 4th GJ, Hollis DP, Nunnally RL. Phosphorus nuclear magnetic resonance of perfused working rat hearts. *Nature* 1977;265:756-8.
- Kalil-Filho R, Gerstenblith G, Hansford RG, Chacko VP, Vandegaer K, Weiss RG. Regulation of myocardial glycogenolysis during post-ischemic reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1991;23:1467-79.
- Weiss RG, Gloth ST, Kalil-Filho R, Chacko VP, Stern MD, Gerstenblith G. Indexing tricarboxylic acid cycle flux in intact hearts by carbon-13 nuclear magnetic resonance. *Circ Res* 1992;70:392-408.
- Marban E, Kitakaze M, Chacko VP, Pike MM. Ca²⁺ transients in perfused hearts revealed by gated 19F NMR spectroscopy. *Circ Res* 1988;63:673-8.
- Pekar J, Leigh JS. Detection of bioexponential relaxation in sodium-23 by double quantum filter. *J Mag Reson* 1986;69:582-93.
- Pike MM, Frazier JC, Dedrick DF. ²³Na and ³⁹K nuclear MR studies of perfused rat hearts discrimination of intra and extracellular ions using shifted. *Biophys J* 1985;69:182.
- Weiss RG, Bottomley PA, Hardy CJ, Gerstenblith G. Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1990;323:1593-600.
- Yabe T, Mitsunami K, Okada M, Endoh S, Miura H, Inubushi T, et al. Detection of myocardial ischemia by 31P-magnetic resonance spectroscopy during hand-grip exercise [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:113A.
- Schaefer S, Schwartz GG, Steinman SK, Meyerhoff DJ, Massie BM, Weiner MW. Metabolic response of the human heart to inotropic stimulation: in vivo phosphorus-31 studies of normal and cardiomyopathic myocardium. *Magn Reson Med* 1992;25:260-72.
- Conway MA, Bristow JD, Blackledge MJ, Rajagopalan B, Radda GK. Cardiac metabolism during exercise measured by magnetic

- resonance spectroscopy [letter]. *Lancet* 1988;ii:692.
11. Conway MA, Bristow JD, Blackledge MJ, Rajagopalan B, Radda GK. Cardiac metabolism during exercise in healthy volunteers measured by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Br Heart J* 1991;65:25-30.
 12. Buchthal SD, Hollander JA, Merz CNB, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichel N, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000;342:829-35.
 13. Bottomley PA, Herfkens RJ, Smith LS, Bashore TM. Altered phosphate metabolism in myocardial infarction: P-31 MR spectroscopy. *Radiology* 1987;165:703-7.
 14. Neubauer S, Krahe T, Schindler R, Horn M, Hillenbrand H, Entzeroth C, et al. *Circulation* 1992;86:1810-8.
 15. Mitsunami K, Okada M, Inoue T, Hachisuka M, Kinoshita M, Inubushi T. In vivo ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy in patients with old myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1992;56:614-9.
 16. Bottomley PA. *Radiology* 1994;191:593-612.
 17. Rehr RB, Tatum JL, Hirsch JL, Wetstein L, Clarke G. Effective separation of normal, acutely ischemic, and reperfused myocardium with P-31 MR spectroscopy. *Radiology* 1988;168:81-9.
 18. Kalil-Filho R. Influência dos fosfatos de alta energia na disfunção pós-isquêmica do ventrículo esquerdo em pacientes com infarto do miocárdio avaliada pela ressonância magnética. (Tese de Livre Docência) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1995.
 19. Yabe T, Mitsunami K, Inubushi T, Kinoshita M. Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Circulation* 1995;92:9-10.
 20. Bottomley PA, Weiss RG. Noninvasive localized MR quantification of creatine kinase metabolites in normal and infarcted canine myocardium. *Radiology* 2001;219:411-8.