

---

## PARTE 1: DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

### MEDICINA NUCLEAR NA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

JOSÉ CLÁUDIO MENEGHETTI<sup>1,2</sup>, PAOLA SMANIO<sup>3,4</sup>, CELSO DARÍO RAMOS<sup>5,6,7</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(3):284-302  
RSCESP (72594)-1792

As técnicas de imagens funcionais da medicina nuclear nunca apresentaram uso tão amplo e difundido como o que ocorreu na última década. Isso se deve principalmente ao fato de que agora a comunidade médica mundial entende mais claramente que há limitações nas imagens clínicas baseadas exclusivamente em anatomia e percebe mais claramente a necessidade de se complementarem as informações morfológicas e funcionais com as chamadas “imagens moleculares”. A capacidade desse tipo de estudo em avaliar a perfusão miocárdica de acordo com o território de irrigação coronária proporciona grande auxílio na investigação da doença arterial coronária, bem como na definição de condutas clínicas e acompanhamento do paciente. Neste artigo serão discutidas algumas das principais aplicações clínicas da cintilografia de perfusão miocárdica: diagnóstico de doença arterial coronária; avaliação prognóstica e estratificação de risco; avaliação funcional de lesões anatômicas conhecidas; avaliação após revascularização percutânea e cirúrgica; monitorização terapêutica; avaliação em síndromes coronárias agudas; e investigação de viabilidade miocárdica.

**Descritores:** Radioisótopos. Doença arterial coronariana. Perfusão miocárdica. Tomografia computadorizada de emissão de fóton único/SPECT. Tomografia por emissão de pósitrons/PET scan.

#### ROLE OF NUCLEAR MEDICINE IN CORONARY ARTERY DISEASE

Functional nuclear medicine imaging techniques have never been used as broadly as in the last decade. This is due to the fact that the international medical community has a better understanding of the limitations of clinical imaging exclusively based on anatomy and is aware of the need to complement morphological and functional information with the so called “molecular imaging”. The ability of this method to evaluate myocardial perfusion according to the coronary irrigation territory is very useful to investigate coronary artery disease and to choose the best clinical conduct and patient follow-up. This paper is going to discuss some of the major clinical uses of myocardial perfusion scintigraphy: coronary artery disease diagnosis; prognostic evaluation and risk stratification; functional assessment of known anatomic lesions; assessment after percutaneous and surgical revascularization; therapy follow-up; evaluation of acute coronary syndromes and evaluation of myocardial viability.

**Key words:** Radioisotopes. Coronary artery disease. Myocardial perfusion. Single-photon emission-computed tomography/SPECT. Positron-emission tomography/PET scan.

---

<sup>1</sup> Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HC-FMUSP) – São Paulo, SP.

<sup>2</sup> Serviço de Medicina Nuclear – OMNI-CCNI Medicina Diagnóstica – São Paulo, SP.

<sup>3</sup> Serviço de Medicina Nuclear – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

<sup>4</sup> Serviço de Medicina Nuclear – Fleury Medicina e Diagnóstico – São Paulo, SP.

<sup>5</sup> Serviço de Medicina Nuclear – HC/Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP – Campinas, SP.

<sup>6</sup> Serviço de Medicina Nuclear – MN&D – Campinas, SP.

<sup>7</sup> Serviço de Medicina Nuclear – Hospital Sírio-Libanês – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

José Cláudio Meneghetti – Rua Alves Guimarães, 682/162 – Jardim Paulista – São Paulo, SP – CEP 05410-001

## INTRODUÇÃO

Os métodos de imagens anatômicas, como tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear, desenvolveram-se de modo impressionante nos últimos anos e podem hoje proporcionar resoluções espaciais da ordem de 0,1 mm e imagens cardiovasculares com detalhes que nem mesmo um cirurgião cardíaco consegue visibilizar durante as cirurgias. Apesar disso, as técnicas de imagens funcionais da medicina nuclear nunca apresentaram uso tão amplo e difundido como o que ocorreu na última década. Isso se deve principalmente ao fato de que agora a comunidade médica mundial entende mais claramente que há limitações nas imagens clínicas baseadas exclusivamente em anatomia e percebe com mais nitidez a necessidade de se complementar as informações morfológicas e funcionais com as chamadas “imagens moleculares”. Assim, alterações metabólicas como as que ocorrem nas células do miocárdio hibernado ou a redução da atividade mitocondrial de miócitos isquêmicos, facilmente identificadas por imagens de medicina nuclear, não podem ser percebidas por imagens morfológicas, por mais que se aumente a resolução anatômica do método (Tabela 1).

to a esse aspecto, a medicina nuclear apresenta sensibilidade da ordem de até um bilhão de vezes maior que a da tomografia computadorizada e do ecocardiograma e de até 10 mil vezes maior que a da ressonância magnética nuclear<sup>1</sup> (Tabela 1). Em termos práticos, isso significa que as substâncias utilizadas em medicina nuclear, em sua maioria, seriam tóxicas nas concentrações necessárias para estudos contrastados de ecocardiograma, tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear. Como exemplo, vale lembrar que mesmo os pacientes com comprovadas reações alérgicas graves a meios de contraste iodados podem tranquilamente realizar estudos com iodo radioativo para imagens da tireoide ou da inervação miocárdica – nesse caso, com o iodo radioativo marcando a molécula meta-iodo-benzilguanidina –, sem qualquer risco de reações adversas relacionadas ao radioiodo.

Neste artigo, serão discutidas apenas as principais técnicas de medicina nuclear para a avaliação da perfusão e viabilidade miocárdicas e para o diagnóstico das síndromes coronárias agudas. Será dada ênfase às principais áreas em que a cintilografia miocárdica tem aplicação clínica estabelecida. A capacidade desse tipo de estudo em avaliar a perfusão miocárdica de acordo com o território de irrigação coronária

**Tabela 1** - Sensibilidade dos métodos de imagem na detecção de substâncias “contrastantes” (contrastantes e radiofármacos)<sup>1</sup>

Método de imagem	Concentração da substância “contrastante” (mol/kg de peso)
Ecocardiograma	10 <sup>-3</sup>
Tomografia computadorizada	10 <sup>-3</sup>
Ressonância magnética nuclear	10 <sup>-5</sup>
Medicina nuclear convencional (SPECT)	10 <sup>-9</sup> a 10 <sup>-12</sup>
PET	10 <sup>-9</sup> a 10 <sup>-12</sup>

PET = *positron-emission tomography* (tomografia por emissão de pósitrons); SPECT = *single-photon emission-computed tomography* (tomografia computadorizada de emissão de fóton único).

É importante lembrar que a medicina nuclear utiliza imagens moleculares para uso clínico desde seu início, quando já se administravam isótopos radioativos do iodo para produzir imagens e tratar doenças da tireoide. A grande força e vocação desse método consiste no fato de que apresenta enorme sensibilidade para produzir imagens de substâncias em concentrações ínfimas, da ordem de nanomols ou até picomols, ao contrário dos métodos anatômicos, que necessitam de concentrações da ordem de milimols ou micromols. Quan-

proporciona grande auxílio na investigação da doença arterial coronária, bem como na definição de condutas clínicas e acompanhamento do paciente (Tabela 2).

## DIAGNÓSTICO DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

A aplicação da cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes com suspeita de doença arterial coronária já está

**Tabela 2** - Aplicações clínicas da cintilografia de perfusão miocárdica

1. Diagnóstico de doença arterial coronária
2. Prognóstico e estratificação de risco
3. Avaliação funcional de lesões anatômicas
4. Avaliação após revascularização (percutânea e cirúrgica)
5. Monitorização terapêutica
6. Avaliação em síndromes coronárias agudas
7. Investigação de viabilidade miocárdica

bem definida<sup>2,3</sup>. Estabelecer a presença ou a ausência de estenose coronária significativa (maior que 50% ou 70% nos vasos epicárdicos) é um dos principais objetivos da técnica. Essa definição de estenose superior a 50% como significativa resulta de estudos demonstrando que, a partir desse valor, ocorre perda da reserva de fluxo sanguíneo miocárdico, com o possível aparecimento de sintomas desencadeados pelo esforço.

A cintilografia mostra se há diferenças na perfusão relativa das paredes do ventrículo esquerdo entre as imagens de repouso e as de estresse físico ou farmacológico. Assim, não é necessário que ocorra uma real isquemia durante o estresse para que o estudo seja positivo. Basta que o aumento da perfusão de uma área irrigada por artéria parcialmente obstruída seja menor que o de uma área normal do miocárdio, ou seja, basta que haja perda da reserva de fluxo sanguíneo coronário, o que explica a ocorrência de cintilografia alterada durante o exercício, mesmo na ausência de dor precordial ou alterações eletrocardiográficas. Também é preciso lembrar que as artérias coronárias não são tubos rígidos e que mesmo aquelas com obstruções parciais podem apresentar vasodilatação ou vasoconstrição. Desse modo, uma coronária com obstrução de apenas 30% numa cineangiogramia – que é feita em repouso – pode apresentar vasoconstrição durante o estresse físico ou farmacológico, fazendo com que a lesão se torne crítica (o que pode ocorrer no caso de uma placa instável, inflamada e com função endotelial alterada). Da mesma forma, uma lesão coronária supostamente crítica num estudo anatômico de repouso pode corresponder a uma placa estável e organizada, com função endotelial preservada, que se dilata durante o estresse. A acurácia da cintilografia de perfusão miocárdica tem mostrado incremento associado à evolução da técnica, incluindo a evolução de imagens planas para tomográficas (tomografia computadorizada de emissão de fóton único – SPECT) e a sincronização do eletrocardiograma à perfusão pela técnica de *gated*-SPECT, que oferece informações funcionais como a contratilidade, o espessamento sistólico e os valores dos índices de fração de

ejeção do ventrículo esquerdo após o estresse em relação ao basal. Estudos demonstram ainda que a técnica de *gated*-SPECT tem grande valor para a diferenciação de defeitos de perfusão e artefatos técnicos.<sup>4</sup> Taillefer et al.<sup>5</sup> demonstram que valores de especificidade no sexo feminino passam de 76% para 96% com a adição da técnica. A possibilidade de análises semiquantitativas e quantitativas por porcentagem de miocárdio acometido e por escores nas fases basal e após estresse e os programas de correção de atenuação trouxeram, ao lado de maior acurácia, informações funcionais de grande valor diagnóstico, conduta e acompanhamento clínico. Na literatura, estudos sugerem sensibilidade média para detecção de doença arterial coronária (> 50%) de 87% e especificidade baseada em pacientes encaminhados para cinecoronariografia de 73%.<sup>2,3</sup> No entanto, como poucos pacientes com perfusão normal são encaminhados para cinecoronariografia, esse valor está prejudicado pelo pós-teste *referral bias*. Deve-se, então, usar como indicador a razão de normalidade, definida como a porcentagem de pacientes com probabilidade pré-teste menor que 5% e com cintilografia normal, que exclui a influência da indicação para cinecoronariografia e que tem média de valores de 91%.<sup>2,3</sup> São, também, conhecidas as limitações desses valores que usam métodos anatômicos como padrão de referência para se estimar valores de sensibilidade e especificidade de método basicamente funcional. Muitos territórios irrigados por artérias com estenoses importantes são nutridos por circulação colateral ou por outras artérias, como a artéria diagonal, que, por vezes, nutre satisfatoriamente o território irrigado por uma artéria descendente anterior com estenose.

Os valores de sensibilidade e especificidade encontrados para imagens sob estímulo farmacológico são semelhantes aos do exercício, apesar das valiosas informações clínicas trazidas pelo teste ergométrico, que deve, sempre que possível, ser a forma de estresse de escolha.<sup>3</sup> Dipiridamol ou adenosina devem ser indicados para estímulo farmacológico para os indivíduos com limitações para realização de exercício físico adequado ou para os portadores de bloqueio de ramo esquerdo. Alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia durante o estímulo farmacológico com dipiridamol ou adenosina identificam um grupo de maior risco para eventos adversos. Esses achados na presença de perfusão normal são infrequentes, mas, em geral, também estão associados a maior mortalidade e eventos isquêmicos.<sup>6</sup> A cintilografia com dobutamina é também uma alternativa em casos de impossibilidade para exercício e ao estresse com vasodilatador para os casos de portadores de asma, porém deve ser empregada como terceira opção, podendo ou não ser associada à atropina, para que 85% da frequência cardíaca máxima preconizada seja atingida.<sup>2,3</sup>

Algumas situações fisiológicas podem diminuir a acurácia diagnóstica da cintilografia, entre as quais o bloqueio de ramo esquerdo, a cardiomiopatia hipertrófica, a cardiomiopatia dilatada, a hipertrofia ventricular esquerda e a disfunção endotelial. No bloqueio de ramo esquerdo, o agente de estímulo deve ser o farmacológico com vasodilatador. Na cardiomiopatia hipertrófica e na sobrecarga ventricular esquerda, podem-se observar alterações da perfusão regional decorrentes de alterações regionais da microcirculação e reserva anormal ao vasodilatador. As normalidades na perfusão também são comuns em pacientes com cardiomiopatia dilatada e com disfunção endotelial mesmo sem obstruções nas artérias epicárdicas. Tal achado pode ser explicado por provável reserva de fluxo coronário anormal. Entretanto, estudos sugerem que a técnica também tem papel diagnóstico nesses grupos de pacientes.<sup>2,3</sup>

Para finalidade diagnóstica, a cintilografia está bem indicada, em geral, para indivíduos com probabilidade intermediária pré-teste decorrente de discordâncias entre a clínica e a prova funcional previamente realizada. Para indivíduos de baixa probabilidade pré-teste por ausência de clínica e de fatores de risco para doença arterial coronária e com teste ergométrico normal, o método não está indicado; por outro lado, indivíduos com alta probabilidade pré-teste, clínica sugestiva e teste ergométrico também indicativo de doença arterial coronária a estratégia invasiva deve ser a de escolha para diagnóstico, sendo a cintilografia empregada apenas com finalidade de estratificação de risco.

A avaliação de isquemia induzida pelo estresse bem como de sua extensão e magnitude também tem seu papel estabelecido, não apenas diagnóstico, mas na estratificação de risco, como veremos a seguir. Com aplicação diagnóstica cada vez mais estabelecida, a cintilografia vem sendo empregada em grupos especiais, como pacientes do sexo feminino, diabéticos e idosos, entre outros. Sabe-se que no sexo feminino o teste ergométrico tem valor limitado para mulheres com baixa capacidade funcional ou com alterações no eletrocardiograma basal, sendo a cintilografia, nesses casos, a técnica sugerida.<sup>2,7,8</sup> Os diabéticos, considerados portadores de equivalente coronário e em decorrência de frequentes vasculopatia e neuropatia periférica, têm na cintilografia sob estímulo farmacológico técnica de grande utilização.<sup>6</sup> Sabe-se, também, que a população está envelhecendo e que idosos podem apresentar maiores fatores de comorbidade e pior prognóstico cardiovascular, devendo, portanto, ter investigação de doença arterial coronária. Pelas limitações funcionais à atividade física, são também candidatos frequentes a cintilografia sob estímulo farmacológico, sendo a realização dessa técnica segura em idosos.<sup>2,3</sup>

## **AValiação Prognóstica e Estratificação de Risco**

A principal aplicação da cintilografia na prática clínica atual é relacionada à avaliação prognóstica e à estratificação de risco para eventos cardiovasculares, com possível auxílio na conduta e no acompanhamento clínicos.<sup>7,8</sup> Não basta dizer quem é possivelmente portador de estenose coronária significativa, mas deve-se também dizer quem apresenta risco de eventos cardíacos adversos, orientando o manuseio clínico.

Essa aplicação clínica cada vez mais empregada resulta de diversos estudos envolvendo grande número de pacientes, que fazem com que a tomada de decisão clínica seja baseada no risco de cada paciente e não na anatomia coronária apenas.<sup>2,3</sup>

O principal objetivo da estratificação de risco em pacientes com dor torácica e doença arterial coronária conhecida é identificar os que possuem elevado risco de eventos cardíacos adversos, como morte e infarto do miocárdio, pois são aqueles que devem ser rapidamente encaminhados para cinecoronariografia e, posteriormente, para terapia de revascularização. Por outro lado, aqueles de baixo risco baseado nos achados da cintilografia podem, em geral, ser mantidos em terapia conservadora.

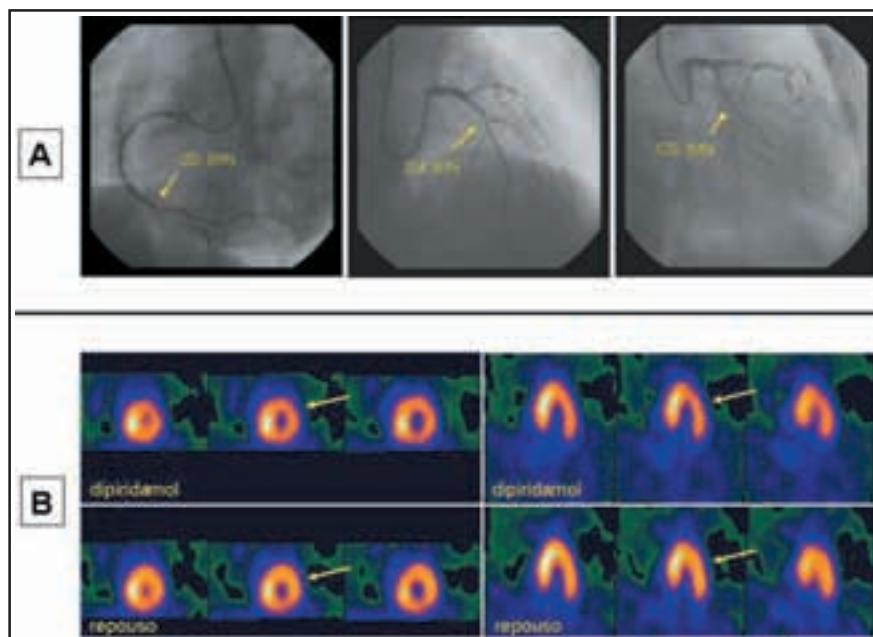
Algumas variáveis da cintilografia revelam importante comprometimento funcional, como múltiplos defeitos de perfusão em território irrigado por mais de uma artéria coronária (sugerindo doença multiarterial), área de hipoperfusão extensa após o estresse (sugerindo acometimento mais proximal na artéria), dilatação transitória isquêmica da cavidade ventricular esquerda após o estresse, índices de fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferiores a 40%, queda dos índices da fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 5% após o estresse em relação ao basal, e aumento da captação pulmonar do radiofármaco (geralmente usando-se como radioisótopo o tálio-201), entre outras (Figura 1). Esses parâmetros associados a sintomas sugestivos de isquemia ou alterações eletrocardiográficas em baixo nível de exercício ou a alterações do eletrocardiograma durante o estímulo farmacológico com vasodilatadores conferem risco ainda maior.

### **Quantificação dos defeitos na cintilografia**

Para que a avaliação da extensão e da magnitude das alterações da perfusão não seja apenas qualitativa, alguns programas de computação tentam, de forma semiquantitativa e quantitativa, estimar a área comprometida.

Foram propostos dois protocolos de segmentação do ventrículo esquerdo em 20 e 17 segmentos. Na atualidade, o protocolo de 17 segmentos é mais utilizado pela padroniza-



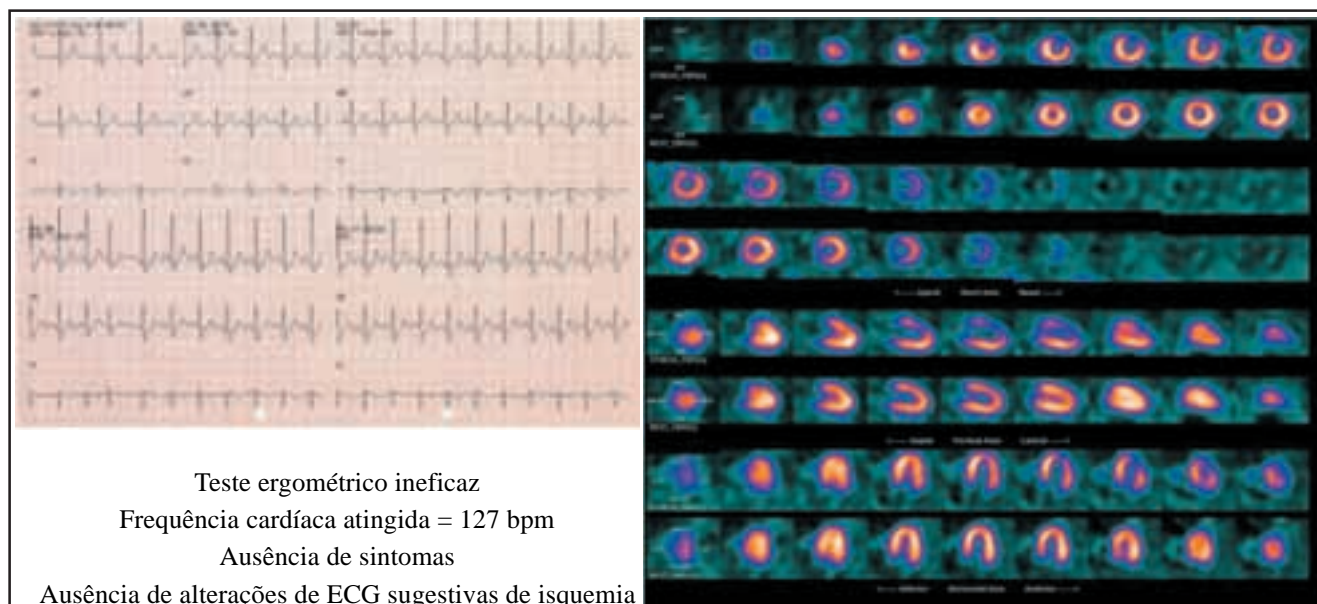


**Figura 1.** Em A, paciente coronariopata com lesões triarteriais aparentemente balanceadas pela cineangiocoronariografia, todas elas estimadas em 80% (setas). Em B, cintilografia de perfusão miocárdica demonstrando que, funcionalmente, as lesões não eram balanceadas e que a principal área isquêmica ocorria na parede lateral, com extensão para as paredes anterior e ântero-lateral (setas), correspondentes apenas ao território da artéria circunflexa e a parte do território da artéria descendente anterior. CD = coronária direita; CX = circunflexa; DA = descendente anterior.

ção com outras técnicas de imagem cardiovascular que a empregam.

Dessa forma, cada segmento do miocárdio pode ser categorizado de 0 a 4, sendo 0 igual a ausência de alteração da perfusão e 4, a ausência de captação do radiofármaco no segmento em questão (Figura 2).

Uma somatória para as fases de estresse (SSS = *summed stress score*) e repouso (SRS = *summed rest score*) é atribuída e, ainda, para o diferencial entre as fases (SDS = *summed difference score*). Dessa forma, o eletrocardiograma reflete a área de fibrose e está mais associado à mortalidade cardiovascular; e o SDS, que reflete a área de isquemia, está mais



**Figura 2.** Exemplo de paciente de 44 anos, dislipêmico, sedentário, hipertenso e tabagista que realizou teste ergométrico para diagnóstico da doença arterial coronária após alguns episódios de dor precordial. Observa-se hipoperfusão nas paredes ântero-septal do ventrículo esquerdo e normalização ao repouso, indicando isquemia induzida ao estresse. ECG = eletrocardiograma.

associado a eventos isquêmicos na evolução.<sup>7-9</sup> Outra forma de se quantificar a área com hipoperfusão é pela porcentagem de miocárdio acometido. Para tanto, calcula-se a nota máxima do miocárdio com 17 segmentos ( $17 \times 4 = 68$ ). Se 68 refletem 100% do miocárdio, o número do escore obtido em relação ao total representa a porcentagem de miocárdio acometido. Estudos consagrados, como o *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE), empregam essa forma para estimar risco na evolução.<sup>9</sup>

Vários estudos, desde o início de 1980, demonstraram a importante associação entre a extensão e a magnitude das alterações da perfusão e a probabilidade de eventos cardíacos adversos na evolução. Tal achado é válido para indivíduos com suspeita de doença arterial coronária ou com doença arterial coronária conhecida.<sup>7,8</sup>

A cintilografia de perfusão miocárdica de estresse tem valor prognóstico incremental sobre o escore de Duke, que é ferramenta bem validada e que incorpora informações da capacidade funcional, sintomas e alterações de eletrocardiograma durante o teste ergométrico. Tal escore acaba por deixar um grupo grande de pacientes com escore intermediário. A cintilografia consegue discriminar, nesse grupo intermediário (quase 70% dos pacientes avaliados pelo escore de Duke têm perfusão normal), quem é de baixo risco e pode permanecer em terapia conservadora e quem é de elevado risco e deve ser submetido a procedimento intervencionista.<sup>9</sup>

### Valor prognóstico da cintilografia miocárdica normal e da cintilografia miocárdica anormal

Consistentes achados em estudos prévios avaliam o prognóstico de pacientes com cintilografia normal.<sup>7,8</sup> As diretrizes do *American College of Cardiology/American Heart Association/American Society for Nuclear Cardiology* (ACC/AHA/ASNC) para imagem com radionuclídeos demonstram, em dados de evolução em 21 mil pacientes com perfusão normal, que em um período de dois anos a razão de eventos maiores foi de aproximadamente 0,7% ao ano. Esse conceito pode ser aplicado independentemente do radiofármaco usado, do protocolo e do agente de estresse. Pacientes com probabilidade pré-teste alta, como é o caso dos diabéticos, apresentam risco discretamente maior. Mesmo para o grupo de portadores de doença arterial coronária conhecida, na ausência de sintomas a cintilografia mostra aproximadamente 0,9% de eventos ao ano após cintilografia normal.<sup>7</sup>

A presença de cintilografia anormal está associada a maior risco de eventos adversos na evolução. Estudos relatam que o risco pode chegar a 7,4% ao ano.<sup>7-10</sup>

### AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE LESÕES ANATÔMICAS

Muito comum na prática clínica diária atual, a cintilografia miocárdica vem sendo cada vez mais empregada na avaliação da repercussão funcional de lesões anatômicas documentadas, seja pela cinecoronariografia seja pela angiotomografia de coronárias. Para pacientes com lesões consideradas moderadas e, principalmente, para assintomáticos, faz-se necessária a avaliação da repercussão funcional das referidas obstruções para que a conduta e/ou o acompanhamento clínicos sejam definidos.

### AVALIAÇÃO APÓS REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA E REVASCULARIZAÇÃO PERCUTÂNEA

#### Após revascularização cirúrgica

Ao se realizar o acompanhamento de paciente submetido a revascularização miocárdica cirúrgica é fundamental que se conheçam a anatomia pré-operatória das artérias coronárias, ou seja, a localização e o grau das lesões obstrutivas, a qualidade do leito distal arterial, a função ventricular global e regional, e a cirurgia realizada. É fundamental saber se a revascularização foi completa ou incompleta, o tempo de evolução pós-operatória e os dados esperados de perviabilidade dos enxertos realizados, sabendo-se que a taxa de oclusão de pontes de safena é de 3% a 12% na fase hospitalar, de cerca de 15% no primeiro ano e de 40% em dez anos de evolução.<sup>11</sup> A patência dos enxertos arteriais é de 90% a 95% para a artéria torácica interna esquerda em dez anos e de cerca de 87% para os enxertos de artéria radial em cinco anos.<sup>3,11</sup> Além disso, deve-se considerar a progressão da doença arterial coronária em seu leito nativo. Todas essas informações são fundamentais para a valorização dos sintomas e dos resultados da prova funcional, quando realizada.

Estudos anteriores realizados em pacientes que apresentam sintomas recorrentes após revascularização miocárdica cirúrgica demonstraram que a cintilografia miocárdica identificou com acurácia a presença e a localização das estenoses, mesmo nos portadores de sintomas atípicos ou em indivíduos assintomáticos.<sup>3,11</sup>

A extensão das alterações da perfusão está associada a risco de eventos cardíacos, como morte e infarto não-fatal, tendo a cintilografia valor incremental em comparação ao teste ergométrico.<sup>2</sup>

Como o risco de eventos na evolução é relativamente baixo nos primeiros anos após a revascularização miocárdica

ca cirúrgica, a investigação de rotina para pacientes assintomáticos não é recomendada. Para os sintomáticos, a investigação de isquemia pode guiar a necessidade de cateterismo cardíaco e de nova intervenção.

### Após revascularização percutânea

Estudo anteriormente publicado<sup>11</sup> avaliou a acurácia da cintilografia na investigação de reestenose após implante de stent, considerando reestenose as obstruções de 50% e 70%. Nesse estudo, foram encontrados valores de sensibilidade e valor preditivo positivo de 71% e 92% para lesões de 50%, e de 95% e 88% para aquelas de 70%.<sup>2,11</sup>

A cintilografia miocárdica ao exercício é superior ao teste ergométrico na detecção e na localização de reestenose após dilatação percutânea, sendo, portanto, recomendada para indivíduos sintomáticos. A extensão da alteração da perfusão em pacientes que realizaram cintilografia após dilatação percutânea está associada a risco de morte e infarto não-fatal na evolução, mesmo em pacientes sem sintomas.<sup>11</sup>

Deve-se ter em mente que muitas vezes a ausência de sintomas não significa ausência de alterações perfusivas, e que nem sempre é um fator excluyente de reestenose. Estudo prévio<sup>12</sup> avaliou a presença e a extensão de isquemia em pacientes assintomáticos comparados a sintomáticos após intervenção coronária. A reestenose funcional, avaliada pela cintilografia, estava presente em 61% dos assintomáticos e em 59% dos sintomáticos.<sup>12</sup>

Assim, mesmo que a avaliação de rotina para pacientes assintomáticos após dilatação percutânea não seja recomendada, informações importantes podem ser oferecidas para os que apresentam sintomas, podendo, inclusive, ser de grande auxílio na decisão de nova intervenção e na seleção de pacientes de maior risco para eventos adversos. Estudos sugerem também que a cintilografia muito precoce após dilatação percutânea pode, ainda, demonstrar alterações da perfusão em território do vaso tratado (em geral, de menor gravidade que as alterações anteriores à dilatação). Esses achados podem ser decorrentes de um retorno lento da reserva coronária após a angioplastia/implante de stent e devem ser considerados fenômeno fisiológico.

As diretrizes do ACC/AHA/ASNC recomendam que a avaliação de pacientes após revascularização percutânea deve ser realizada de forma seletiva, baseada na presença de sintomas, na complexidade da intervenção realizada e na probabilidade de reestenose, com a finalidade de estratificar o risco de eventos cardíacos futuros e de auxiliar na decisão terapêutica.<sup>2,3</sup>

## MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Apesar de alguns estudos relatarem que a extensão e a magnitude das alterações da perfusão estão associadas à evolução, poucos estudos documentaram redução de risco de eventos segundo uma terapia em particular. O subgrupo do estudo COURAGE<sup>9</sup>, que avalia o papel da cintilografia no auxílio à decisão terapêutica, sugere que moderadas/importantes magnitudes de isquemia devam ser conduzidas à terapia intervencionista, sendo esses pacientes candidatos à revascularização. Em outro estudo com mais de 10 mil pacientes com suspeita de doença arterial coronária submetidos a cintilografia miocárdica, observou-se redução do risco de morte com revascularização em comparação à terapia medicamentosa, tendo início a partir de 10% do miocárdio mostrando isquemia.<sup>2,9</sup> Nesse estudo, os autores descrevem que, em associação à magnitude da isquemia, estão os benefícios da revascularização. O acompanhamento após cinco anos do estudo *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics* (DIAD) também sugere benefício do controle dos fatores de risco e da mudança dos hábitos de vida na redução da área em risco para pacientes diabéticos sem sintomas cardiovasculares que aderiram à terapia medicamentosa.<sup>10</sup>

Muitas vezes não se tem a intenção de alterar o manuseio clínico do paciente portador de doença arterial coronária. Pode-se, então, realizar uma prova terapêutica, em que a cintilografia é realizada na vigência da medicação proposta para se verificar se está sendo suficiente para proteger o miocárdio ou se precisa ser otimizada.

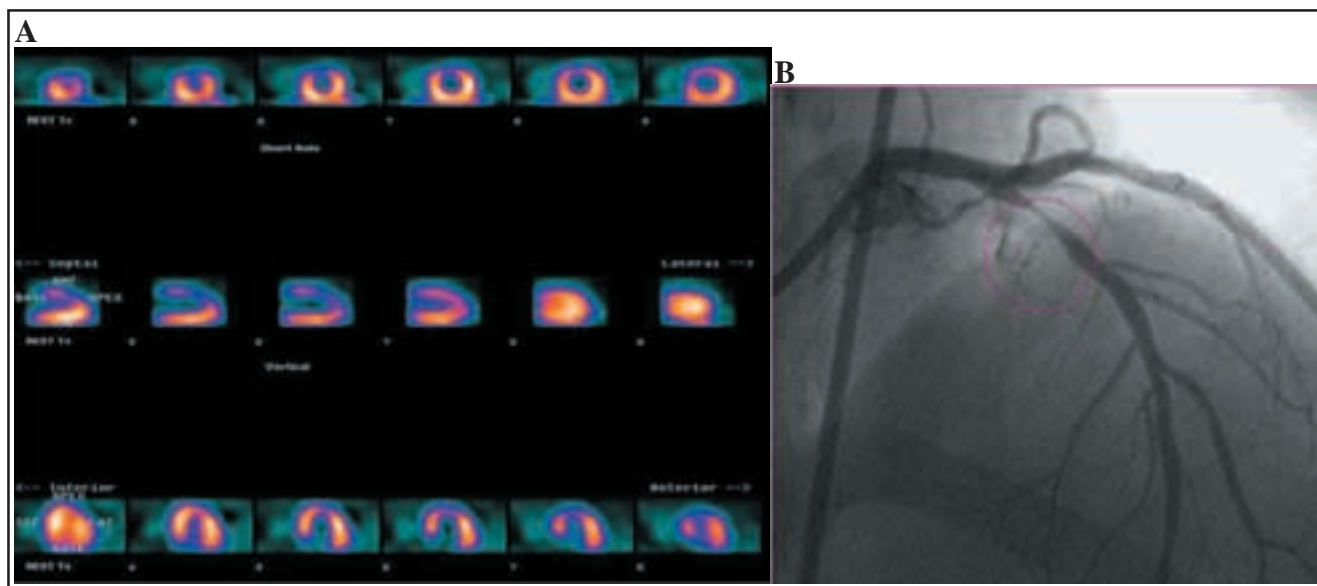
## AVALIAÇÃO EM SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS

### Diagnóstico diferencial de dor torácica no pronto atendimento

A avaliação da dor torácica ainda permanece um desafio para o médico de forma geral e, em especial, para o profissional de emergência, que necessita de modo rápido e seguro diagnosticar situações clínicas que põem em risco a vida do paciente e, paralelamente, fazer uso racional dos recursos diagnósticos de modo a evitar internações desnecessárias e procedimentos de alto custo inadequados.

Muitos pacientes chegam às emergências hospitalares com dor torácica, mas com eletrocardiograma inicial não-diagnóstico<sup>1</sup>.

Pela alta prevalência e morbidade e mortalidade das doenças cardiovasculares, entre os principais diagnósticos diferenciais que se impõem diante do sintoma “dor torácica” estão as síndromes coronárias agudas (infarto agudo do mi-



**Figura 3.** Paciente do sexo feminino, 64 anos, sedentária, hipertensa, portadora de diabetes melito tipo 2 há 10 anos, com episódio de dor torácica “em pontada” na tarde anterior. Procurou pronto atendimento próximo a sua residência, tendo sido liberada após eletrocardiograma. Teve novo episódio de dor torácica, tendo recebido injeção de MIBI-<sup>99m</sup>Tc após 20 minutos do término da dor, com eletrocardiograma também normal. A cintilografia de repouso mostra hipoperfusão acentuada em parede anterior do ventrículo esquerdo (A), que reflete a lesão observada na cineangiografia realizada (B).

ocárdio ou angina instável).

Uma evolução na abordagem dos pacientes que procuram as Unidades de Emergência com suspeita de insuficiência coronária aguda foi a criação das Unidades de Dor Torácica, na década de 80, nos Estados Unidos, mais recentemente adotadas em alguns centros no Brasil, com o objetivo de oferecer estratégia diagnóstica e tratamento de forma rápida, padronizada, eficiente e de baixo custo.

A cintilografia miocárdica fornece informação direta sobre o fluxo sanguíneo, sendo assim importante na diferenciação da dor torácica ocasionada por obstrução coronária, alterando-se já no exato momento em que há diminuição do fluxo coronário. E como as alterações da perfusão dependem das alterações do fluxo, podem ser identificados pacientes durante os episódios de isquemia e eventos isquêmicos agudos.

O uso da cintilografia em repouso nos pacientes com síndrome coronária aguda não é um conceito novo. Foi utilizada pela primeira vez no diagnóstico de infarto há mais de 40 anos. A técnica voltou a ser amplamente utilizada com o advento dos agentes de perfusão marcados com tecnécio-<sup>99m</sup>m (<sup>99m</sup>Tc) em 1989. Similares ao tálio-201, o sestamibi-<sup>99m</sup>Tc e o tetrofosmin-<sup>99m</sup>Tc são extraídos pelo miocárdio proporcionalmente ao fluxo sanguíneo, sem ter redistribuição significativa. Por esse fato, a injeção pode ser realizada no mo-

mento do sintoma e a imagem pode ser adquirida horas depois, porém representando o momento da injeção (Figura 3). Pela técnica de *gated*-SPECT, em que as imagens da perfusão são sincronizadas com o eletrocardiograma, podem-se obter simultaneamente informações da perfusão e da função ventricular esquerda.

Com sensibilidade variando entre 90% e 100% e especificidade entre 65% e 80% para infarto agudo do miocárdio, a cintilografia de repouso negativa praticamente exclui síndrome coronária aguda nesses pacientes, com valor preditivo negativo > 98%, permitindo a liberação imediata desses pacientes com consequente redução dos custos hospitalares.<sup>13</sup>

O tempo de injeção do radiofármaco em relação aos sintomas é assunto de grande relevância para o sucesso do resultado da cintilografia em pacientes com dor torácica. Já é conhecido que quanto maior o tempo de injeção após o término da dor, menor o tamanho e a detecção das alterações da perfusão. Revisão mais recente recomenda tempo máximo de duas horas após término da dor para otimização do diagnóstico de síndrome coronária aguda.<sup>2,13</sup>

Com o objetivo de abreviar a decisão da conduta clínica adequada, bem como de diminuir custos, diversas diretrizes corroboram o uso da medicina nuclear como ferramenta decisiva no diagnóstico da dor torácica.

O ACC em parceria com a AHA consideram que a cinti-



lografia em repouso no diagnóstico diferencial de dor torácica para pacientes com marcadores séricos normais e eletrocardiograma não-diagnóstico tem como indicação a classe I e o nível de evidência A.<sup>2,3,13</sup>

### **Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e angina instável**

As diretrizes recomendam que em pacientes de elevado risco clínico portadores de angina instável, com marcadores séricos positivos ou com escore TIMI de alto risco, seja realizada estratégia invasiva com cinecoronariografia.<sup>2,14</sup> Para pacientes com risco clínico baixo ou intermediário (angina instável e sem intercorrências), a cintilografia miocárdica sob estresse tem demonstrado grande valor na estratificação de risco.<sup>14</sup> Pacientes sem isquemia ou infarto e na presença de função ventricular preservada têm baixo risco e podem ser mantidos em estratégia conservadora, enquanto pacientes com isquemia miocárdica significativa são considerados de elevado risco e são selecionados para intervenção. As diretrizes do ACC/AHA/ASNC para uso de imagens com radionuclídeos classificam o uso da cintilografia miocárdica sob estresse para avaliação de isquemia residual classe I de indicação.<sup>3,14</sup>

### **Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST**

Diretrizes do ACC/AHA/ASNC para uso de imagens com radionuclídeos sugerem que pacientes em evolução estável após infarto do miocárdio devam realizar estratificação de risco não-invasiva antes da alta hospitalar e que a cintilografia miocárdica é técnica de valor para essa finalidade, já que três dos maiores determinantes da evolução pós-infarto incluem função ventricular em repouso, extensão da isquemia e miocárdio em risco e podem ser avaliados pela cintilografia.<sup>14</sup>

Grande número de pacientes pós-infarto não-complicado não são capazes de realizar exercício submáximo. O emprego da cintilografia sob estímulo farmacológico mostra-se método de grande aplicação como preditor de eventos cardíacos. A extensão da isquemia mostra forte associação com eventos para pacientes que receberam terapêutica trombolítica, sugerindo a necessidade de terapêutica intervencionista. Pelo fato de induzir hiperemia com mínima elevação da demanda de oxigênio, o estímulo farmacológico com adenosina ou dipiridamol pode ser realizado com segurança precocemente após o infarto, como mostram Mahmarian et al. no estudo INSPIRE.<sup>14</sup>

### **Imagens de memória isquêmica**

Técnica mais recentemente empregada, com grande po-

tencial futuro e que possibilita diagnóstico e estratificação de risco nas síndromes coronárias agudas, é a imagem do metabolismo cardíaco realizada com ácidos graxos marcados ou glicose marcada. Após injúria isquêmica, alterações metabólicas podem permanecer mesmo após a perfusão ter voltado ao normal, pela chamada memória isquêmica. Captação de um análogo ao ácido graxo, o BMIPP marcado, tem sido observada após 24 horas e até cinco dias depois do evento isquêmico agudo<sup>15</sup>. Estudo realizado por Dou et al. sugere que tal técnica também pode ser empregada utilizando-se <sup>18</sup>F-FDG.<sup>16</sup>

### **Marcadores de necrose miocárdica**

A necrose miocárdica apresenta papel fundamental na patogênese de diversas doenças cardiovasculares. Sua identificação e localização de maneira não-invasiva podem contribuir para o diagnóstico, o prognóstico e a avaliação do resultado do tratamento dessas doenças. Ao contrário do tálio-201 e do sestamibi-<sup>99m</sup>Tc, que se acumulam no miocárdio normal e identificam apenas indiretamente o tecido necrótico como segmentos de miocárdio hipocaptante, diversos radiofármacos permitem a visualização direta do miocárdio necrótico como áreas de hipercaptação desses radiofármacos. Essas substâncias permitem ir além da detecção do infarto do miocárdio, possibilitando o diagnóstico de outras doenças cardiovasculares, como cardiotoxicidade, rejeição de transplante cardíaco e cardiomiopatias. Tradicionalmente, dois marcadores de necrose<sup>17</sup> miocárdica têm sido utilizados na detecção da necrose miocárdica: pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc e anticorpos antimiosina-índio 111 (<sup>111</sup>In), este último não disponível em nosso meio. Mais recentemente, o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) disponibilizou no Brasil o radiofármaco glucarato-<sup>99m</sup>Tc, o qual tem apresentado resultados promissores em estudos preliminares. A apoptose ou morte celular programada é um evento importante no espectro de lesões miocárdicas e tem ficado evidente que a morte celular pode muitas vezes se iniciar como apoptose e não como necrose. Estudos experimentais recentes demonstram o potencial do radiofármaco anexina-V-<sup>99m</sup>Tc, um marcador de apoptose, no estudo de diferentes processos cardiovasculares, como na lesão de reperfusão miocárdica.<sup>18</sup>

### **Cintilografia com pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc**

O pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc, um radiofármaco que apresenta acentuada afinidade pelo cálcio, tanto na forma solúvel como na insolúvel, é depositado nas células miocárdicas lesadas após ruptura da membrana plasmática ou por alterações importantes da função mitocondrial. O acúmulo desse radiofármaco no miocárdio é diretamente proporcional ao grau de ne-

crose celular, mas é inversamente proporcional ao grau de redução do fluxo sanguíneo. A maior relação entre a radioatividade do tecido necrótico e a do miocárdio normal ocorre quando a redução do fluxo sanguíneo encontra-se entre 10% e 40% do fluxo coronário normal. Dessa forma, a cintilografia com pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc torna-se anormal geralmente após 10 a 15 horas do início dos sintomas e continua tornando-se progressivamente anormal até atingir o pico de captação do radiofármaco entre 24 e 72 horas. A partir daí, a captação de pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc no miocárdio infartado reduz-se gradualmente até tornar-se praticamente indetectável entre o 10<sup>o</sup> e o 15<sup>o</sup> dias<sup>19</sup>, a não ser que o infarto seja extenso e grave; nesses casos, a captação tardia do radiofármaco é um indício de mau prognóstico. Diversos estudos demonstram que a sensibilidade desse método é superior a 90%. Numa revisão bibliográfica de 22 estudos totalizando 935 pacientes, demonstrou-se sensibilidade de 93%<sup>20</sup>. Com a técnica de SPECT, a sensibilidade é maior e chega a 97%<sup>21</sup>. Desse modo, imagens de SPECT devem ser atualmente obtidas de rotina nos estudos com pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc e, de preferência, obtidas simultânea ou sequencialmente a imagens de SPECT de um radiofármaco de perfusão miocárdica, como o tálcio-201 ou o sestamibi-<sup>99m</sup>Tc. As principais aplicações clínicas desse método consistem nas situações em que os procedimentos de rotina, como o eletrocardiograma e as dosagens de enzimas cardíacas, são inconclusivos para infarto agudo do miocárdio, como após cardioversão e no pós-operatório imediato de cirurgias cardíacas, e em pacientes com infartos prévios. Nesses casos, a cintilografia com pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc possibilita não só diagnosticar mas também localizar e delimitar o infarto do miocárdio. Um estudo recente mostra que esse método tem valor prognóstico em pacientes infartados submetidos a trombólise, permitindo estimar o grau de lesão de perfusão<sup>22</sup>.

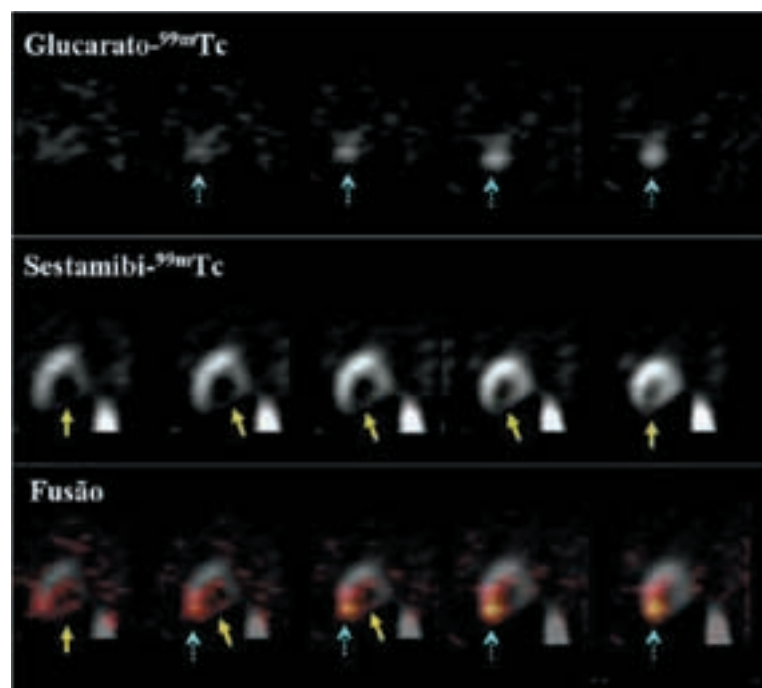
#### Anticorpos antimiosina

A miosina é uma proteína intracelular presente nos miócitos, composta por duas cadeias (leve e pesada), e não se encontra exposta quando a membrana celular está íntegra. Durante a necrose miocárdica, as membranas dos miócitos rompem-se, causando a exposição da miosina. A cadeia leve da miosina difunde-se para a circulação, mas a cadeia pesada é insolúvel e permanece fixa no tecido necrótico. Os anticorpos monoclonais antimiosina são produzidos pela imunização de camundongos com a cadeia pesada da miosina humana. Os linfócitos sensibilizados do camundongo são então isolados e fundidos a células de mieloma humano. As células resultantes dessa fusão, chamadas hibridomas, têm a propriedade de produzir incessantemente anticorpos antica-

deia pesada de miosina. Após a seleção do hibridoma mais adequado, os anticorpos são purificados e digeridos com papaína, obtendo-se fragmentos Fab. O fragmento Fab é a porção imunorreativa do anticorpo. Esses fragmentos são marcados com <sup>111</sup>In. Um estudo multicêntrico demonstrou que a sensibilidade dessa metodologia para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio transmural é de 92%<sup>23</sup>. Diversos outros estudos confirmam essa elevada sensibilidade, que pode chegar a 98%<sup>24</sup>. A alta sensibilidade da cintilografia com antimiosina permanece constante durante as primeiras duas semanas após o infarto agudo do miocárdio, ao contrário do estudo com pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc, em que a sensibilidade permanece alta por um período bem mais curto. A especificidade obtida no estudo multicêntrico foi de 95%. Essa elevada especificidade, teoricamente esperada quando se utilizam anticorpos monoclonais, foi confirmada por diversos estudos *in vivo* e *in vitro*<sup>25</sup>. A principal limitação desse método é seu custo e esse radiofármaco não se encontra disponível em nosso meio.

#### Cintilografia com glucarato-<sup>99m</sup>Tc

Apesar de tanto o pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc como os anticorpos antimiosina-<sup>111</sup>In serem efetivos na localização do infarto agudo do miocárdio, nenhum deles é adequado para uso antes de 24 horas após infarto agudo do miocárdio. O glucarato é um carboidrato dicarboxílico, catabólito endógeno da UDP-glicose. Ele se liga a histonas com cargas positivas, provenientes do núcleo das células mortas e de organelas desintegradas. Sua marcação com <sup>99m</sup>Tc é relativamente simples e feita por redução estanosa. Apresenta rápida excreção renal, de forma que menos de 30% do material permanecem circulantes duas horas após a injeção venosa. Em decorrência de seu baixo peso molecular, o glucarato-<sup>99m</sup>Tc parece ter menos dependência da presença de fluxo sanguíneo residual para se acumular na área infartada, comparativamente ao que ocorre com o pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc e os anticorpos antimiosina-<sup>111</sup>In. Por outro lado, a positividade do glucarato-<sup>99m</sup>Tc persiste apenas nos estágios mais agudos do infarto agudo do miocárdio, devendo ser injetado antes de nove horas após o início da dor torácica<sup>17</sup>. Imagens preliminares obtidas com esse radiofármaco recentemente produzido no Brasil pelo IPEN mostram resultados promissores e que pequenos infartos não-Q podem ser claramente identificados. Assim como nos estudos de pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc, para a correta localização da área infartada os estudos com glucarato-<sup>99m</sup>Tc devem ser também adquiridos com a técnica de SPECT e obtidos sequencialmente a imagens de SPECT de um radiofármaco de perfusão miocárdica, como o sestamibi-<sup>99m</sup>Tc (Figura 4). Se os resultados iniciais se confirmarem, esse novo



**Figura 4.** Cortes sagitais de SPECT do tórax realizado com glucarato-<sup>99m</sup>Tc (painel superior) e sestamibi-<sup>99m</sup>Tc (painel central) e fusão das imagens glucarato-<sup>99m</sup>Tc/sestamibi-<sup>99m</sup>Tc (painel inferior) de paciente com história de infarto antigo e suspeita de novo infarto não-Q. A administração de glucarato-<sup>99m</sup>Tc foi feita quatro horas e trinta minutos após o início da dor e as imagens foram obtidas após duas horas. A seguir foi injetado sestamibi-<sup>99m</sup>Tc e novas imagens foram obtidas, exatamente na mesma posição. Notar nas imagens de glucarato-<sup>99m</sup>Tc e de fusão a pequena área de necrose miocárdica recente na porção apical de parede inferior de ventrículo esquerdo (setas azuis pontilhadas). Observar, também, a presença de extensa área de hipoperfusão na parede inferior que não apresenta captação de nenhum dos radiofármacos, correspondendo a infarto antigo (setas amarelas contínuas).

radiofármaco terá grande aplicação na distinção entre infarto agudo e recente e poderá auxiliar na indicação de terapia trombolítica em pacientes com diagnóstico equívoco de infarto agudo do miocárdio.

#### INVESTIGAÇÃO DE VIABILIDADE MIOCÁRDICA

A insuficiência coronária crônica associada à disfunção de ventrículo esquerdo resulta em uma população especial, na qual a revascularização pode significar importante melhora regional ou global na função ventricular assim como na melhora dos sintomas e potencial alteração da história natural da doença. A fisiopatologia que sustenta a reversibilidade da disfunção miocárdica, a hibernação ou os atordamentos múltiplos que podem coexistir no mesmo paciente é revertida por meio da intervenção que restabelece o fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco<sup>26</sup>.

Esses casos em que o estado do miocárdio é potencialmente reversível têm em comum a preservação da integridade da membrana celular e suficiente preservação da atividade metabólica, que mantém a função celular mesmo na ausência de contratilidade dos miócitos secundária às isquemias de repetição.

O prognóstico de pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica continua pobre, apesar dos avanços da terapia médica. O tratamento de escolha ainda é o transplante cardíaco, porém esbarra no número de doadores e na tremenda

demanda pelos pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Os portadores de cardiomiopatia dilatada de causa não-isquêmica se apoiam nos medicamentos, porém os de causa isquêmica podem ser encaminhados para terapia de revascularização se houver boas condições clínicas para a intervenção. Considerando que não há empecilho para essa conduta, podemos definir, por meio do estudo de metabolismo de glicose (<sup>18</sup>FDG) e do estudo de perfusão miocárdica (<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>, <sup>82</sup>Rb, H<sub>2</sub><sup>15</sup>O, <sup>201</sup>Tl, <sup>99m</sup>Tc-sestamibi/tetrofosmin), se haverá benefício direto na recuperação do paciente.

Várias investigações têm demonstrado maior benefício da revascularização em relação ao tratamento clínico em pacientes selecionados com disfunção cardíaca que tiveram angina como início dos sintomas. Vários são os trabalhos que demonstram resultado nesse específico subgrupo quando revascularizados, ao contrário dos que receberam apenas terapia medicamentosa. Como a cirurgia apresenta risco elevado nesse tipo de paciente, é importante determinar previamente se será realmente beneficiado com o procedimento. Para tal é necessário saber se há músculo viável e se sua massa é significativa. Sabemos que a fração de ejeção de repouso é um excelente preditor de sobrevivência em pacientes com doença coronária obstrutiva e que áreas hipoperfundidas e hipocontráteis podem ser detectadas por alguns métodos, entre eles a medicina nuclear em cardiologia.

Para melhor entendimento da viabilidade miocárdica é necessário compreender a definição de miocárdio hiberna-

do, que caracteriza disfunção ventricular esquerda em repouso decorrente de perfusão miocárdica reduzida, mas suficiente para manter a viabilidade do tecido. A redução da contratilidade miocárdica e da demanda metabólica basal funciona como mecanismo protetor, capaz de manter a viabilidade em um tecido hipoperfundido. Há casos em que o fluxo sanguíneo basal pode ser normal, porém isquemias repetidas levam a estado de hibernação. Miocárdio hibernante é caracterizado por persistente disfunção ventricular, que melhora quando se elimina a isquemia. Esse mecanismo crônico, denominado *down regulation* e que diminui a função contrátil, é protetor, produz redução da demanda de oxigênio e assegura a sobrevivência dos miócitos<sup>27</sup>.

Diferentes graus de alterações histológicas têm sido observados no miocárdio hibernante, variando da desdiferenciação (fenótipo fetal) à degeneração celular. A primeira tem sido associada a *stunning* ou atordoamentos repetitivos, enquanto a degeneração, com maior extensão de fibrose, tem sido associada a baixo fluxo coronário e maior tempo para recuperação após revascularização. Esses padrões histológicos podem sugerir uma evolução contínua do primeiro para o segundo, que termina em formação de fibrose se a revascularização não for realizada. Realmente, vários são os estudos que têm demonstrado o valor clínico desse diagnóstico precoce na identificação e na revascularização dos segmentos para minimizar fibrose, morbidade e eventos adversos. Beanlands et al. concluíram que em pacientes portadores de disfunção acentuada a quantidade de fibrose foi um preditor independente na recuperação funcional após revascularização<sup>28</sup>.

Nos casos em que há viabilidade no músculo investigado, a revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) proporciona melhora do desempenho cardíaco, redução da mortalidade, redução de sintomas de insuficiência cardíaca e maior tolerância ao esforço físico<sup>4</sup>. No entanto, se prolongada, essa hibernação pode acarretar anormalidades estruturais graves até perda irreversível da capacidade contrátil segmentar.

O tempo entre revascularização e retorno à normalidade funcional é variável (horas a meses), diretamente relacionado à duração da hibernação. A melhora da fração de ejeção de ventrículo esquerdo é diretamente proporcional à massa e ao número de segmentos miocárdicos com disfunção, porém viáveis. Não é incomum pacientes operados que não apresentam melhora da função cardíaca melhorarem clinicamente e terem maior sobrevida.

Cerca de um terço dos pacientes portadores de doença arterial coronária e disfunção ventricular apresenta miocárdio hibernado, que pode cursar com disfunção sistólica, dis-

função diastólica ou ambas<sup>4</sup>. A apresentação clínica predominante pode não ser angina, mas dispnéia, em decorrência da elevação da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo.

Existem três categorias metodológicas para investigação de viabilidade miocárdica: pesquisa de função ventricular, imagens de perfusão miocárdica e imagens de metabolismo miocárdico. Basicamente, as técnicas mais amplamente utilizadas são: ecocardiograma de estresse com dobutamina, cintilografia de perfusão miocárdica com tálio-201, sestamibi-<sup>99m</sup>Tc, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética nuclear.

A viabilidade miocárdica pode ser detectada pelo déficit de perfusão, pela presença de atividade metabólica ou pela melhora contrátil após estímulos apropriados em segmentos miocárdicos com disfunção, o que não acontece em áreas de fibrose.

Essa investigação também é particularmente importante nos pacientes com disfunção ventricular grave, em que se faz a triagem de transplante cardíaco vs. revascularização miocárdica<sup>29,30</sup>.

#### Estudo de redistribuição com tálio-201

A parede da célula miocárdica constitui uma membrana semipermeável, que permite, seletivamente, a passagem de determinadas substâncias para o interior e o exterior da célula. Esta apresenta um mecanismo de bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> que transporta ativamente Na<sup>+</sup> para o extracelular e K<sup>+</sup> para o intracelular. A energia necessária para esse processo provém da quebra de moléculas de ATP. O mecanismo de captação miocitária do tálio-201 ocorre em paralelo à captação do K<sup>+</sup>, ou seja, dependente da integridade da bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> presente apenas em células vivas.

Os protocolos geralmente utilizados são:

1. Com estresse (físico ou farmacológico): permite a detecção simultânea de isquemia e viabilidade. Injeta-se o tálio-201 no pico do estresse e as imagens são obtidas após 10 minutos. Defeitos de perfusão representam isquemia ou fibrose. Imagens de redistribuição (após quatro horas) possibilitam diagnosticar músculo viável, representado pelo preenchimento dos defeitos de perfusão; porém, defeitos persistentes após quatro horas não necessariamente representam fibrose. Nesses casos, reinjeção do traçador e obtenção de imagens após 6-24 horas esclarece o diagnóstico.

A captação tardia decorre da exposição contínua da membrana do miócito a níveis de traçador que recircula pela corrente sanguínea, resultante da elevada meia-vida (aproximadamente 73 horas). Acredita-se que uma concentração suficiente do tálio-201 seja necessária para permitir visualiza-



ção da redistribuição em defeitos perfusionais importantes, o que justifica a reinjeção e a obtenção de imagens após 24 horas.

2. Em repouso: as imagens são obtidas em dois períodos: 10 minutos após injeção do traçador e redistribuição após 4 e 24 horas. Nesse caso, para a detecção simultânea de isquemia são obtidas, também, imagens de estresse com sestamibi-<sup>99m</sup>Tc, antes do estudo com tálio-201 ou logo após as imagens de 4 ou 24 horas. Defeitos de perfusão em repouso, que demonstram subsequente redistribuição, são indicativos de viabilidade. A fração de extração de primeira passagem é alta (82%) e não é afetada pela redução de pressão de perfusão secundária a lesões epicárdicas. Depois da captação inicial existe um mecanismo contínuo de troca do tálio intra e extracelular, dando início ao fenômeno da redistribuição. Quando há redistribuição positiva para uma área antes hipocaptante é sinal de viabilidade miocárdica<sup>29</sup>.

Estudos demonstraram que o valor preditivo positivo da cintilografia de perfusão miocárdica com tálio-201 (associado a reinjeção e obtenção de imagens após 24 horas) em relação à melhora funcional após revascularização do miocárdio é de 80% a 87% e o valor preditivo negativo, de 82% a 100%.

A provável explicação para ausência de melhora funcional em alguns casos cuja viabilidade fora demonstrada é a presença de cicatriz fibrótica subendocárdica; porém, mesmo esses casos se beneficiam da revascularização em decorrência da redução da disfunção isquêmica induzida por estresse ou reinfarto.

As limitações dessa técnica consistem em: baixa qualidade de imagem em pacientes obesos, artefatos de atenuação que podem ser interpretados como defeitos de perfusão, e a pouca capacidade de diferenciar entre viabilidade endocárdica e epicárdica.

### **Estudo com sestamibi-<sup>99m</sup>Tc**

Imagens com substâncias marcadas com <sup>99m</sup>Tc não apresentam redistribuição significativa após injeção endovenosa em repouso; porém, alguns estudos demonstraram resultados semelhantes ao estudo de redistribuição com tálio-201 em termos de sensibilidade e especificidade. Acredita-se que essa semelhança seja decorrente da alta extração de sestamibi-<sup>99m</sup>Tc ou tetrofosmin-<sup>99m</sup>Tc em regiões de baixo fluxo com miócitos viáveis.

A captação e a retenção desses traçadores são dependentes da integridade tanto da membrana celular como da função mitocondrial. Esses agentes se ligam à membrana mitocondrial e identificam miocárdio hibernado, pois as mitocôndrias não apresentam lesões irreversíveis.

A vantagem do uso desses agentes consiste nos aspectos físicos do tecnécio e na realização de *gated*-SPECT, que demonstra espessamento sistólico e função cardíaca. Defeito de perfusão associado a adequado espessamento miocárdico sugere viabilidade<sup>30</sup>.

Os estudos são realizados após estresse e repouso quando se deseja também detectar isquemias em outras áreas além daquela em que se pesquisa viabilidade. Quando o estudo se propõe apenas a verificar viabilidade, o protocolo consiste na aquisição de imagens uma hora após injeção de 740 MBq de sestamibi-<sup>99m</sup>Tc em jejum e repouso, de forma sincronizada ao eletrocardiograma. Estudo com duplo isótopo, tálio-201 de repouso e sestamibi sincronizado ao eletrocardiograma, também é utilizado na detecção de viabilidade e é um exame que pode ser realizado em tempo menor.

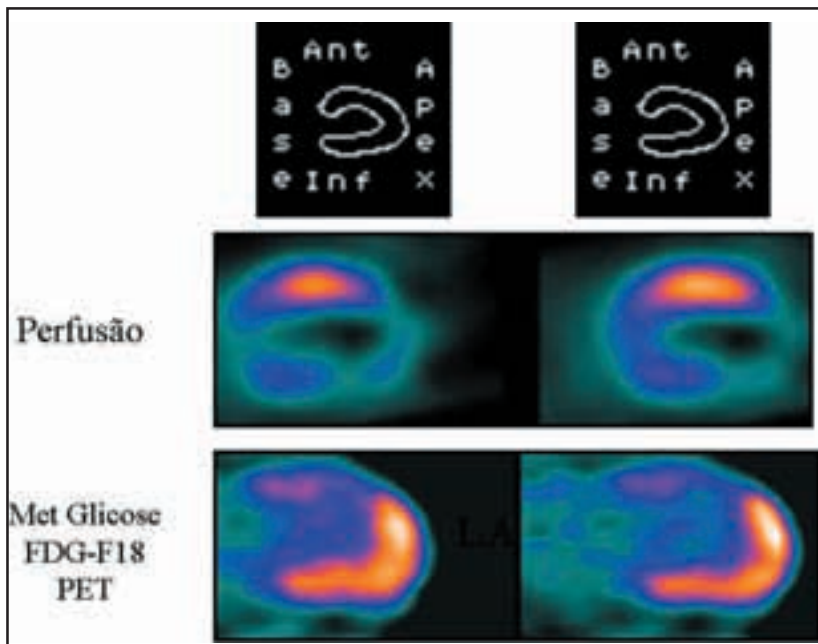
Em decorrência das melhores características físicas do <sup>99m</sup>Tc, essas substâncias permitem o benefício adicional do estudo sincronizado, possibilitando a aquisição simultânea da perfusão e da função miocárdica. Esse tipo de aquisição melhorou significativamente a sensibilidade e a acurácia na determinação de viabilidade<sup>3130</sup>.

### **Tomografia por emissão de pósitrons**

É considerado exame padrão de referência como método não-invasivo de detecção de viabilidade miocárdica, pois oferece informações simultâneas de perfusão e metabolismo miocárdico.

A célula miocárdica utiliza o ácido graxo como principal substrato energético quando em jejum, sendo substituído pela glicose após as refeições. Células cronicamente isquêmicas são hipóxicas e, portanto, incapazes de realizar metabolismo oxidativo dos ácidos graxos, dependendo exclusivamente da glicólise anaeróbica para manter viabilidade. Desse modo, miócitos hipoperfundidos apresentam maior fração de extração de glicose.

Os traçadores mais usados para estudos da perfusão são <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>, <sup>82</sup>Rb, H<sub>2</sub><sup>15</sup>O (perfusão) e para o metabolismo é o flúor-desoxiglucose-<sup>18</sup>F (FDG-<sup>18</sup>F). Nitrogênio-13-amônia possui meia-vida aproximada de 10 minutos. Entretanto, no Brasil, somente agora estamos desenvolvendo ciclotrons em hospitais, o que vislumbra a utilização de radioisótopos com meia-vida muito curta, como é o caso do nitrogênio (10 minutos) e do oxigênio (127 segundos). O rubídio-82 (76 segundos) também está sendo enfocado por reduzir 90% do tempo de aquisição, por aumentar a sensibilidade e a especificidade, e por ser eluído de um gerador, dispensando a necessidade de um ciclotron local. No Brasil, ainda hoje os estudos de perfusão são substituídos por tálio-201 ou sestamibi/tetrofosmin marcados com <sup>99m</sup>Tc (Figura 5).



**Figura 5.** Observa-se, ao estudo da perfusão do músculo cardíaco com  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , defeito fixo na parede inferior até o ápice. Ao estudo dinâmico, essa parede apresenta hipocinesia significativa. O estudo metabólico com fluorodesoxiglicose (FDG- $^{18}\text{F}$ ) mostra intenso metabolismo de glicose, indicando que o músculo está viável e utilizando a obtenção de energia pelo mecanismo anaeróbico.

FDG- $^{18}\text{F}$  é transportado ativamente para o interior do micrócito, onde é fosforilado pela enzima hexoquinase, demonstrando metabolismo celular. As imagens são adquiridas após sobrecarga oral e/ou administração endovenosa de insulina regular, com algumas diferenças metodológicas em pacientes diabéticos, como o *clamp* hiperinsulínico e euglicêmico.

Por essa técnica, os pacientes que se beneficiam de revascularização consistem naqueles com perfusão e metabolismo preservados ou dissociação entre perfusão e metabolismo (PET *mismatch*), ou seja, hipoperfusão associada a captação de glicose normal ou elevada. Quando as imagens demonstram redução concordante de perfusão e captação de FDG significa presença de cicatriz ou fibrose, ou seja, dano miocárdico irreversível<sup>32,37</sup>.

O protocolo mais utilizado consiste na obtenção de imagem de perfusão em repouso seguido pela captação de FDG.

Lee et al., em estudo com 137 pacientes portadores de doença arterial coronária e disfunção ventricular, demonstraram taxa livre de eventos cardíacos não-fatais em 17 ( $\pm 9$ ) meses de 52% vs. 92% para pacientes com viabilidade miocárdica demonstrada por PET, tratados com método clínico e de revascularização miocárdica, respectivamente<sup>33</sup>. Di Carli et al. demonstraram que pequenas áreas de miocárdio viável (superior a 5%) identificadas pela PET já estratificam pacientes em subgrupo de alto risco de eventos cardíacos em um ano<sup>29</sup>.

Algumas limitações dessa técnica consistem em: cerca de 10% dos pacientes com diabetes melito apresentam resultados inconclusivos em decorrência do déficit de captação

do radiotraçador; e baixa precisão com imagens obtidas na primeira semana pós-infarto do miocárdio, possivelmente decorrente da resposta inflamatória existente.

Estudos demonstraram valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 48%-94% e de 73%-96%, respectivamente, para detecção de miocárdio viável, além de sensibilidade de 85%-90% e especificidade de 75%-80% como preditor de melhora funcional após revascularização.<sup>28,34-36</sup>

Estudos de viabilidade comparativos entre PET e  $^{201}\text{Tl}$  SPECT demonstraram concordância de resultados em 80% dos casos. Em relação ao sestamibi- $^{99m}\text{Tc}$  SPECT, a concordância de resultados foi de apenas 42% em estudo de Arrighi et al.<sup>37</sup>.

Quando comparada ao ecocardiograma de estresse com dobutamina, a PET demonstrou viabilidade em 97% dos segmentos que apresentaram melhora funcional após infusão de dobutamina, enquanto apenas 29%-57% dos segmentos viáveis à PET demonstraram melhora com dobutamina ao ecocardiograma, como relatado por Sawada et al.<sup>32</sup>.

#### PET-CT em cardiologia

Em todo o planeta, a doença arterial coronária é problema no que diz respeito à morbidade, à mortalidade e aos custos para os sistemas públicos e privados de saúde. Esses fatores aceleraram a evolução da tecnologia de imagem na identificação do risco em doença arterial coronária.

No que se refere a pacientes suspeitos ou portadores de doença arterial coronária, as decisões clínicas são feitas a partir da gravidade e da magnitude das isquemias miocárdi-

cas induzidas. Na esteira desse desenvolvimento surgiu o uso de PET-CT no diagnóstico, prognóstico e acompanhamento terapêutico de portadores de coronariopatias.

Até recentemente, os estudos perfusionais com PET eram realizados com  $^{13}\text{NH}_3$  radioisótopo produzido em ciclotron e com 10 minutos de meia-vida física. Esse rápido decaimento e a necessidade do acelerador no local do exame impedem seu uso clínico mais amplo e aumentam significativamente seu custo.

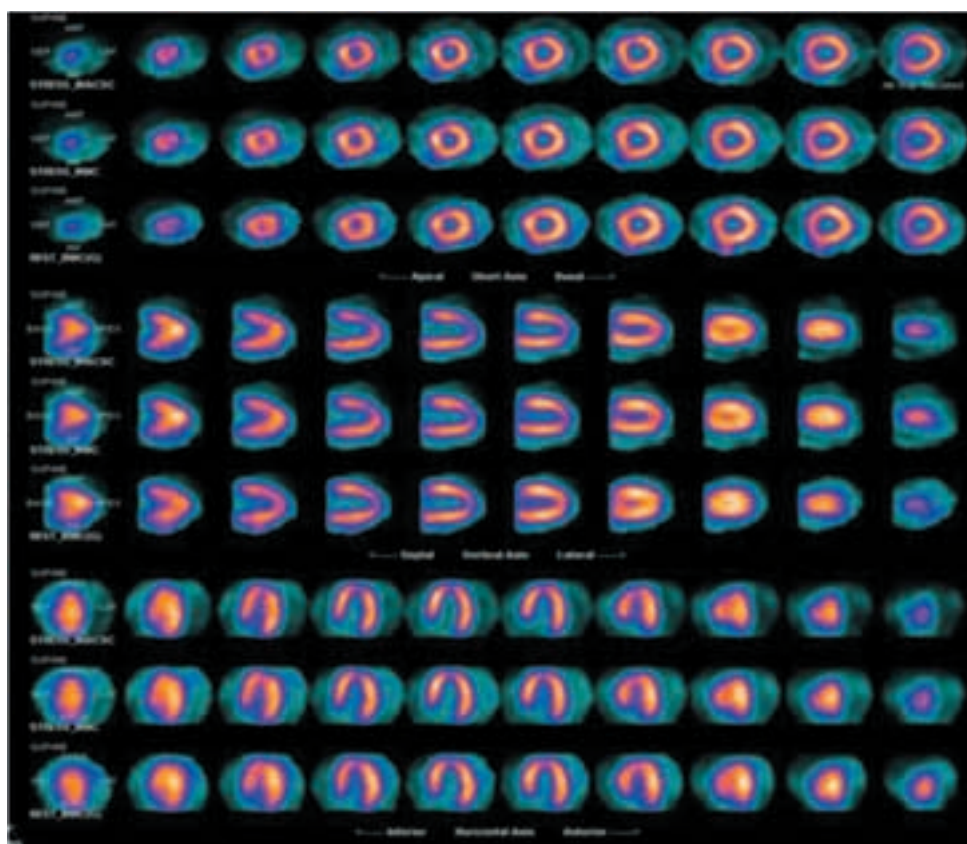
Atualmente, geradores de estrôncio-82, com meia-vida de 25 dias, produzem rubídio-82 com meia-vida de 76 segundos, permitindo seu uso em todos os serviços que possuem PET-CT (Figura 6). O tempo de aquisição para estresse e repouso passou de 240 minutos para apenas 30 minutos. Esse fato implica a capacidade de suportar grande fluxo de pacientes em serviços mais dedicados à cardiologia. Isso se tornou possível graças ao exponencial crescimento de aparelhos híbridos de PET-CT, decorrente de seu amplo uso em oncologia.

Comparativamente à SPECT, a PET-CT oferece inúmeras vantagens técnicas. Pode medir concentrações radioativas no músculo cardíaco com melhor resolução espacial e com correção de atenuação já validada. O fluxo sanguíneo miocárdico pode ser medido em ml/min/g de tecido tanto no repouso como no estresse, mostrando em números absolutos a reserva miocárdica regional. A dose de radiação para os profissionais é menor em comparação à SPECT. A possibilidade da medida do débito coronário absoluto resolve também a questão repetidamente discutida do paciente triarterial balanceado que é diagnosticado com alta sensibilidade pela PET-CT. Em relação ao MIBI, a SPECT também permite a análise simultânea da função ventricular, porém depois de 20 minutos ou mais após estresse. A ventriculografia obtida por PET-CT, obtida pela mesma tecnologia desenvolvida para SPECT, mede a função cardíaca em repouso e no pico do estresse, permitindo observar as variações volumétricas e funcionais entre esses diferentes estados e, portanto, prevendo com maior acurácia os riscos em pacientes com sintomas análogos com graus distintos de gravidade. A integração da PET com a tomografia computadorizada com multidetectores juntou tecnologias que permitem delinear a extensão anatômica e a gravidade do acometimento fisiopatológico da aterosclerose e a doença obstrutiva em um só exame, em 30 minutos. Permite ainda a detecção e a quantificação da gravidade da extensão de placas calcificadas ou não, a quantificação da reatividade vascular endotelial, e a identificação do fluxo limite relacionado ao grau de estenose. Juntas, essas tecnologias indicam a gravidade e a localização das lesões e seu significado fisiológico, além da composição da placa,

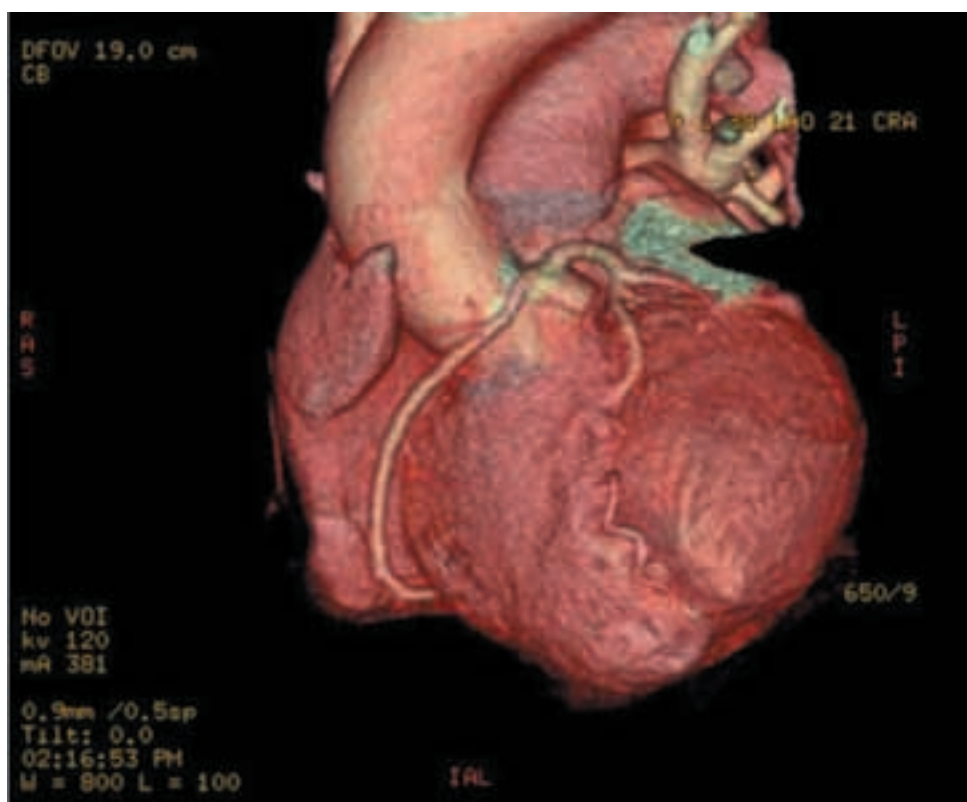
fornecendo informação que lapida o diagnóstico não-invasivo da doença arterial coronária, predizendo o risco cardiovascular. Nesse sentido, essa capacidade diagnóstica e de análise impulsiona a cardiologia nuclear, incluindo o estudo da aterosclerose, e pode facilitar estudos futuros da evolução das aterotrombozes e sua resposta à terapia, permitindo, portanto, o acesso às doenças na fase subclínica<sup>38,39</sup>.

Uma vantagem clara é que a integração de PET-CT aumentou sua sensibilidade e, potencialmente, providencia diagnósticos corretos em virtualmente todos os pacientes. A angiografia coronária pela tomografia computadorizada permite detectar, com alta sensibilidade, estenoses nos segmentos proximais nas principais artérias. Essa sensibilidade é reduzida substancialmente nas porções distais dessas artérias e seus ramos. Essa limitação é superada com a informação da PET, que não é afetada pela localização das lesões estenóticas. As lesões epicárdicas podem ser revascularizadas com stents ou cirurgia. Já nas isquemias distais ou de ramos importantes, apesar de sua gravidade, na maioria das vezes o tratamento de escolha é clínico. Os pacientes com aterosclerose mas que não apresentam isquemia ao estudo fisiológico com PET, sendo, portanto, não-cirúrgicos, precisam de terapia medicamentosa mais agressiva. Logo, a união de PET e tomografia computadorizada permite conduta mais acurada, com melhor efetividade e melhores resultados.

A perfusão miocárdica com PET, conforme literatura, em lesões arteriais acima de 50% tem sensibilidade da ordem de 91% e especificidade de 89%. Como vantagem em relação à SPECT, a PET tem a capacidade de medir a função em repouso e no pico do estresse. Enquanto em pacientes normais a fração de ejeção aumenta, nos isquêmicos diminui na proporção da gravidade e extensão da doença, principalmente nos multiarteriais. Torna o método ainda mais sensível, e a medida da reserva coronária em ml/min/g de tecido do repouso para o estresse revela mesmo os casos mais balanceados. A análise de perfusão de repouso e estresse, função cardíaca, reserva coronária, índice de cálcio e anatomia das artérias epicárdicas usando PET-CT para imagens híbridas proporciona prognóstico de alto impacto na conduta desses pacientes. Uma série consecutiva de 621 pacientes que realizaram PET-CT com análise da perfusão e escore de cálcio alterado demonstrou risco aumentado independente da alteração perfusional. Considerando a taxa anualizada de eventos cardíacos quando o escore fosse menor que 1.000 era substancialmente menor quando a perfusão era normal em relação a escores iguais ou maiores que 1.000. Da mesma forma, em análise anualizada de eventos cardíacos, pacientes com isquemia à PET e escore de cálcio baixo apresentaram taxas menores que aqueles com escores iguais ou maiores



A



B

**Figura 6.** Paciente do sexo feminino, 48 anos, hipertensa, com história familiar positiva para doença arterial coronária, dor pré-cordial atípica. Em A, cintilografia de perfusão miocárdica normal. Em B, angiotomografia apresentando origem anômala da coronária direita em seio coronário esquerdo e trajeto intramiocárdico no terço médio da descendente anterior.



que 1.000. Esses dados demonstram que as imagens híbridas, do ponto de vista de análise de risco incremental, com base personalizada, intensificam o sucesso das terapias médicas de maneira mais custo-efetiva<sup>40</sup>. Embora com dados ainda limitados, essa análise de risco é semelhante à obtida com angiografia convencional.

O *Coronary Artery Surgery Study* (CASS), não-randomizado, demonstrou que a revascularização melhora a sobrevivência somente naqueles com isquemia importante, enquanto a terapia medicamentosa foi superior para aqueles com isquemias de grau moderado ou discreto.

As imagens híbridas, que integram anatomia e dados funcionais, irão desempenhar importante papel na análise do

miocárdio e sua vasculatura, por meio do diagnóstico molecular, desde a detecção de inflamação nos ateromas até a composição das placas ateromatosas. Essa detecção não-invasiva é determinante para verificar o risco de complicações como erosão ou ruptura dessas placas. Essas ferramentas permitirão a análise no interior de um processo ateromatoso, melhor estratificação de risco, ótima seleção de conduta e meios de monitorar as respostas das soluções terapêuticas. As vantagens dessas investigações serão o refinamento dessas tecnologias, o estabelecimento de protocolos padrão de aquisição, o processamento e a interpretação das imagens, a melhora da custo-efetividade, e a validação do espectro de aplicações em amplas pesquisas clínicas<sup>41,42</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schulthess GK. Basic aspects of PET and SPECT integrated with CT imaging – introduction. In: Schulthess GK, editor. *Molecular anatomic imaging*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. Guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Radionuclide Imaging). *Circulation*. 2003;108:1404-18.
3. Braunwald D, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Bethesda (MD): American College of Cardiology/American Heart Association; 2002. 93 p.
4. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, 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.
5. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:69-77.
6. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1125-33.
7. Shaw L, Iskandrian A. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.
8. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1329-40.
9. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008 Mar 11;117(10):1283-91.
10. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care*. 2007 Nov;30(11):2892-8.
11. Zellweger MJ, Lewin HC, Lai S, Dubois EA, Friedman JD, Germano G, et al. When to stress patients after coronary artery bypass surgery? Risk stratification in patients early and late post-CABG using stress myocardial perfusion SPECT: Implications of appropriate clinical strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:144-52.

12. Acampa W, Petretta M, Florimonte L, Mattera A, Cuocolo A. Prognostic value of exercise cardiac tomography performed late after percutaneous coronary intervention in symptomatic and symptom-free patients. *Am J Cardiol.* 2003;91(3):259-63.
13. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(4):976-82.
14. Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG, Shaw LJ, Iskander SS, Ruddy TD, et al. INSPIRE Investigators. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2458-67.
15. Dilsizian V, Bateman TM, Bergmann SR, Des Prez R, Magram MY, Goodbody AE, et al. Metabolic imaging with  $\beta$ -Methyl-p-[123I]-iodophenyl-pentadecanoic acid identifies ischemic memory after demand ischemia. *Circulation.* 2005;112:2169-74.
16. Dou K, Yang M, Yang Y, Jain D, He Z. Myocardial 18F-FDG uptake after exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2008;49:1986-91.
17. Flotats A, Carrió I. Non-invasive in vivo imaging of myocardial apoptosis and necrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:615-30.
18. Sarda-Mantel L, Hervatin F, Michel JB, Louedec L, Martet G, Rouzet F, et al. Myocardial uptake of 99mTc-annexin-V and 111In-antimyosin-antibodies after ischemia-reperfusion in rats. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:158-65.
19. Willerson JT, Parkey RW, Bonte FJ, Lewis SE, Corbett J, Buja LM. Pathophysiologic considerations and clinicopathological correlates of technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigraphy. *Semin Nucl Med.* 1980;10:54-69.
20. Wynne J, Holman BL. Acute myocardial infarct scintigraphy with infarct-avid radiotracers. *Med Clin North Am.* 1980;64:119-44.
21. Corbett JR, Lewis M, Willerson JT, Nicod PH, Huxley RL, Simon T, et al. Technetium-99m pyrophosphate imaging in patients with acute myocardial infarction: comparison of planar imaging with single-photon tomography with and without blood pool overlay. *Circulation.* 1984;69:1120-8.
22. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, Li HL, Nishimura H, Hamazaki Y, et al. Technetium-99m pyrophosphate/thallium-201 dual-isotope SPECT imaging predicts reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction after reperfusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:230-6.
23. Johnson LL, Seldin DW, Becker LC, LaFrance ND, Liberman HA, James C, et al. Antimyosin imaging in acute transmural myocardial infarction: results of a multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:27-35.
24. Volpini M, Giubbini R, Gei P, Cuccia C, Franzoni P, Riva S, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction by indium-111 antimyosin antibodies and correlation with the traditional techniques for the evaluation of extent and localization. *Am J Cardiol.* 1989;63:7-13.
25. Nedelman MA, Schaible TF, Manspeaker HF, et al: Evaluation of antimyosin uptake in reversibly injured ("stunned") myocardium [abstract]. *J Nucl Med.* 1990;31:795.
26. Kockle FJ, Baiard MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer SV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the ACC/AHA task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 1;42(7):1318-33.
27. Mari C, Strauss WH. Detection and characterization of hibernating myocardium. *Nucl Med Commun.* 2002 Aug;23(4):311-22.
28. Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, Iwanochko RM, Coates G, Freeman M, et al. Positron emission tomography and recovery following revascularization (PAAR 1): The importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 20;40(10):1735-43.
29. Di Carli MF, Hachamovitch R, Berman DS. The art and science of predicting post revascularization improvement in left ventricular (LV) function in patients with severely depressed LV function. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 20;40(20):1744-7.
30. Machac J. Cardiac positron tomography imaging. *Semin Nucl Med.* 2005;35:17-36.
31. Kauffman GJ, Boyne TS, Watson DD, Smith WH, Beller GA. Comparison of rest thallium-201 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;27:1592-7.
32. Sawada S, Bapat A, Vaz D, We Kesler J, Fineberg N, Greene A, et al. Incremental value of myocardial viability for prediction of long-term prognosis in surgically revascularized patients with left ventricular dysfunction. *J*

- Am Coll Cardiol. 2003 Dec 17;42(12):2099-105.
33. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Fix JS, James KB, Saap SK, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction: Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation*. 1994;90:2687-94.
34. Perrone-Fillard P, Chiarello M. The identification of myocardial hibernation in patients with ischemic heart failure by echocardiography and radionuclide studies. *Progr Cardiovasc Dis*. 2001;43:419-32.
35. Lavine M, McGill C, Ahlberg A, Heller GV, WH Gaasch, Lecine HJ, et al. Functional assessment with electrocardiographic gated single photon emission computed tomography improves the hability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. *Am J Cardiol*. 1999;83:1-5.
36. Eitzman D, Al-Aouar Z, Kanter HL, Dahl JV, Kirsh M, Deeb GM, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease with advanced studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:559-65.
37. Arrighi JA, Ng CK, Dey HM, Wackers FJ, Soufer R. Effect of left ventricular function on the assessment of myocardial viability by technetium-99m sestamibi and correlation with positron emission tomography in patients with healed myocardial infarcts or stable angina pectoris, or both. *Am J Cardiol*. 1997 Oct 15;80(8):1007-13.
38. Di Carli MF, Dorbala S. Integrate PET/CT for cardiac imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;50:44-52.
39. Groves AC, Dick MES, Dickson JC, Kayani I, Endozo R, Blanchard P. Cardiac rubidium-82 PET/CT: Initial European experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1965-72.
40. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, Fakhri GE, Sitek A, Moore SC. Clinical myocardial perfusion PET/CT. *J Nucl Med*. 2007;48:783-93.
41. Campisi R, Di Carli MF. Assessment of coronary flow reserve and microcirculation: a clinical perspective. *J Nucl Med*. 2004;11:3-10.
42. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830-40.
-