

FILADELFO RODRIGUES FILHO

**Nova técnica para pesquisa de viabilidade miocárdica
com ^{18}F -fluoro-desoxi-glicose utilizando dieta restrita
em carboidratos: estudo comparativo com o clamp
hiperinsulínico euglicêmico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Cardiologia
Orientador: Dr. José Cláudio Meneghetti

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues Filho, Filadelfo

Nova técnica para pesquisa de viabilidade miocárdica com ¹⁸F-fluoro-desoxi-glicose utilizando dieta restrita em carboidratos : estudo comparativo com o clamp hiperinsulínico euglicêmico / Filadelfo Rodrigues Filho. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: José Cláudio Meneghetti.

Descritores: 1.Coronariopatia 2.Insuficiência cardíaca congestiva/complicações 3.Sobrevivência de tecidos 4.Miocárdio atordoado 5.Miocárdio/metabolismo 6.Tomografia por emissão de pósitrons 7.Fluordesoxiglicose F18 8.Técnica clamp de glucose 9.Dieta com restrição de carboidratos

USP/FM/SBD-126/08

DEDICATÓRIA

*“Seus olhos meu clarão
Me guiam dentro da escuridão
Seus pés me abrem o caminho
Eu sigo e nunca me sinto só”
Você é assim
Um sonho pra mim“*

Tribalistas

*Essa é você, Marília, meu amor,
Impossível te definir melhor.
Minha grande parceira, amiga, companheira
Sem o nosso amor, nada disso teria sentido.*

*“Não sei se o mundo é bom
Mas ele ficou melhor
Quando você chegou
e perguntou: Tem lugar pra mim?”*

*Não sei quanto o mundo é bom
Mas ele está melhor
Desde que você chegou
E explicou o mundo pra mim”*

Nando Reis

*Para você, Caio, meu filho,
Ainda tão novo, mas que já mudou a minha vida
Meu maior presente*

*Aos meus pais, Violeta e Filadelfo,
Por todo carinho, incentivo e palavras de encorajamento,
Por todo o amor e segurança em cada passo da minha vida,
Por todas as lições de caráter, honestidade e responsabilidade,
Pelo apoio incondicional em todos os momentos,
Exemplos de constante e incansável doação
Essa conquista é mais uma de vocês*

AGRADECIMENTOS

Meu sincero agradecimento a todas as pessoas e instituições que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização dessa pesquisa, em especial:

Ao Dr. José Cláudio Meneghetti, orientador desta tese, pela disponibilidade e apoio ao longo da pesquisa e pela oportunidade de realização do doutoramento.

Ao Dr. José Soares Júnior, co-orientador, cuja valiosa idéia foi o ponto inicial deste trabalho, pelas sugestões e críticas sempre pertinentes e pelos ensinamentos e contribuições durante a realização dessa tese.

À Dra. Anneliese Fischer Thom e Dra. Paola Smanio, que me despertaram o interesse pela Medicina Nuclear e me acolheram com todo o carinho no Dante. Obrigado pelo incentivo, ensinamento e entusiasmo contínuo durante nossa convivência. À Dra. Anneliese, especial agradecimento, pela felicidade do convívio direto, possibilitando que eu me tornasse mais um de seus admiradores.

Ao Dr. Manuel Odorico de Moraes, meu primeiro mestre, grande amigo, por me ensinar os passos iniciais na arte científica. Se esta tese é um fruto colhido, com certeza a semente nasceu nos anos de aprendizado, nos laboratórios da Farmacologia.

À enfermeira Rosa Catapirra, exemplo de competência e profissionalismo, na fundamental ajuda para a realização dessa pesquisa, sem a qual, com certeza, o caminho teria sido muito mais árduo.

À Dra. Marisa Izaki, pela amizade e carinho que sempre teve com todos os seus aprendizes, entre os quais felizmente me encontro.

À Dra. Maria Clementina Giorgi pelos conselhos e incentivos manifestados.

Aos amigos Rubens, Eliana, Luis e Marquinhos, pela inestimável ajuda para concretização desse trabalho.

Aos amigos do Incor: Alessandra, Rodrigo, Kátia, Niltinho, Leandro, Gerson, Tânia, Fernandes 1 e 2, Adicléia, Douglas, Edemar, Agda, Celma, Silvana e Maisa, pela troca de experiências e saudável convivência durante todos esses anos.

Aos Drs. William Azem Chalela, Andréa Falcão e Charles Garcia, por todo apoio e ajuda recebidos.

Aos funcionários da secretaria do Serviço de Medicina Nuclear do Incor, principalmente Andréia, Luisa, Cida, Paty, Celso e Maria del Carmen, pela disponibilidade e colaboração prestada. A você, Mari, meu especial agradecimento pela amizade e pelos inúmeros “galhos quebrados”.

Aos funcionários do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Dante Pazzanese, em especial: Alexsandra, Stella, Adriana, Rosângela, Camille, Jhonny, Henrique, Andréa e Leonardo, pela amizade, disponibilidade e colaboração prestadas.

A equipe do laboratório de Lípidos do InCor, em especial Tatiana Vitória e Dra. Carmen Vinagre, minha gratidão sincera pela ajuda na realização desse trabalho.

Aos colegas residentes da Medicina nuclear pela ajuda e contribuições dadas a esta pesquisa.

Às secretarias da Pós-Graduação, Neusa Dini, Juliana Sobrinho e Eva Oliveira, pela inestimável ajuda em todos os momentos em que precisei durante esses quatro longos anos.

Aos amigos Inayá e Ricardo pela atenção e acolhimento nesses vários anos de amizade, em especial nas minhas inúmeras idas a São Paulo.

Aos colegas Maria Amélia, Maurício Mendes e Adriano Lopes, que tanto tiveram que aturar minhas ausências para poder dar prosseguimento à minha tese, e que sempre o fizeram com apoio e desprendimento.

À FAPESP pelo auxílio nessa pesquisa

À Deus, fortaleza e amparo, sempre.

Normalização

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	xvii
Lista de figuras.....	xix
Lista de tabelas.....	xx
Resumo	xxii
Summary	xxiv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Considerações gerais.....	2
1.1.1 Opções terapêuticas para a IC.....	3
1.1.2 Diferenciação Fibrose X Miocárdio Viável.....	5
1.1.3 Miocárdio atordoado e Miocárdio hibernado.....	6
1.2 Métodos de detecção de viabilidade miocárdica	9
1.2.1 Pesquisa de viabilidade miocárdica utilizando o exame tomográfico por emissão de pósitrons (PET)	12
1.2.2 PET com a utilização de ¹⁸ F-fluoro-desoxi-glicose (¹⁸ FDG-PET)	14
1.2.3 Estado dietético e metabolismo miocárdico	17
1.2.4 Influência do estado metabólico na pesquisa de viabilidade miocárdica com ¹⁸ FDG-PET	19
1.2.5 Efeitos da dieta restrita em carboidratos	21
2 OBJETIVOS	23
3. MÉTODOS	25
3.1 Casuística	26
3.1.1 Cálculo do tamanho da amostra	26
3.1.2 Critérios de inclusão.....	27
3.1.3 Critérios de exclusão.....	27
3.1.4 Avaliação de segurança e consentimento.....	28
3.2 Desenho do estudo	28
3.3 Exames de imagem.....	30
3.3.1 Cintilografia de perfusão do miocárdio com ^{99m} Tc-sestamibi (MIBI)	30
3.3.1.1 Etapa de repouso	30
3.3.1.2 Etapa de estresse.....	30
3.3.1.3 Aquisição e processamento de imagens	31
3.3.1.4 Análise visual das imagens	31
3.3.1.5 Análise semiquantitativa das imagens.....	34
3.3.2 ¹⁸ FDG-PET com <i>clamp</i> hiperinsulínico euglicêmico (PET-CLAMP).....	34
3.3.2.1 Preparo do paciente e execução do CLAMP	34
3.3.2.2 Aquisição e processamento das imagens do PET-CLAMP.....	36
3.3.2.3 Análise visual do PET-CLAMP	36
3.3.3 ¹⁸ FDG-PET com dieta restrita em carboidratos (PET-DIETA).....	37
3.3.3.1 Preparo do paciente - dieta restrita em carboidratos (DIETA)	37

3.3.3.2	Aquisição e processamento das imagens do PET-DIETA	38
3.3.3.3	Análise visual das imagens das imagens do PET-DIETA	40
3.3.3.4	Análise semiquantitativa das imagens do PET-DIETA – captação percentual	40
3.3.4	Análise conjunta das imagens de PET-CLAMP e PET-DIETA com a cintilografia de perfusão miocárdica (MIBI)	42
3.3.5	Análise comparativa entre PET-CLAMP e PET-DIETA	43
3.3.6	Análise comparativa entre PET-CLAMP e a presença de manifestações clínicas de viabilidade miocárdica	44
3.4	Exames laboratoriais	45
3.5	Análise estatística	46
4	RESULTADOS	48
4.1	Características da população estudada	49
4.1.1	Características clínicas	49
4.1.2	Sintomas	50
4.1.3	Antecedentes	51
4.1.4	Medicações	51
4.1.5	Cinecoronariografia prévia	52
4.2	Cintilografia de perfusão do miocárdio com ^{99m} Tc-sestamibi (MIBI)	52
4.2.1	Análise do estresse	52
4.2.2	Análise visual das imagens	52
4.2.3	Análise da função ventricular global	53
4.2.4	Análise dos volumes ventriculares	54
4.3	¹⁸ FDG-PET com <i>clamp</i> hiperinsulínico euglicêmico (PET-CLAMP)	56
4.3.1	Análise do preparo	56
4.3.2	Análise visual do metabolismo de ¹⁸ FDG	56
4.4	¹⁸ FDG-PET com dieta restrita em carboidratos (PET-DIETA)	58
4.4.1	Análise do preparo	58
4.4.2	Avaliação visual do metabolismo de ¹⁸ FDG	58
4.4.3	Análise semiquantitativa do ¹⁸ FDG-PET – percentagem de captação	60
4.5	Análise conjunta dos exames (PET-CLAMP e PET-DIETA)	60
4.5.1	Avaliação das áreas com perfusão normal ao MIBI	60
4.5.2	Análise das áreas de <i>mismatch</i> – avaliação visual	61
4.5.3	Análise das áreas de <i>mismatch</i> – avaliação semiquantitativa	65
4.5.4	Análise das áreas de <i>mismatch</i> – comparação com sintomas anginosos	66
4.6	Exames laboratoriais	67
4.6.1	Dosagem de glicose sérica	67
4.6.2	Dosagem de insulina sérica	70
4.6.3	Dosagens de ácidos graxos livres	73

5 DISCUSSÃO	77
5.1 Características da população estudada	78
5.2 Cintilografia de perfusão do miocárdio com ^{99m} Tc-sestamibi (MIBI).....	80
5.3 Exames laboratoriais	82
5.4 ¹⁸ FDG-PET – Análise do preparo	84
5.5 ¹⁸ FDG-PET – Método de análise das imagens.....	86
5.5.1 Imagens com PET-CLAMP	86
5.5.2 Imagens com PET-DIETA	87
5.5.3 Análise das áreas de <i>mismatch</i> – ¹⁸ FDG-PET.....	89
5.6 Análise da concordância entre PET-CLAMP e PET-DIETA	92
5.7 Considerações finais e limitações do estudo.....	93
6 CONCLUSÕES.....	98
7 ANEXOS	100
8 REFERÊNCIAS	107

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

IC	Insuficiência cardíaca
AHA	American Heart Association
SUS	Sistem Único de Saúde
DAC	Doença arterial coronariana crônica
SOLVD	Studies of left ventricular dysfunction
IM	Infarto do miocárdio
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
VE	Ventrículo esquerdo
FEVE	Fração de ejeção do Ventrículo esquerdo
CASS	Coronary Artery Surgery Study
MH	Miocárdio hibernado
PET	Exame tomográfico por emissão de pósitrons
KeV	Quilo-elétron-Volt
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (Single Photon Emission Computed Tomography)
InCor	Instituto do Coração
FDG	¹⁸ F-fluoro-desoxi-glicose
SUV	Standardized Uptake Value – valor de captação padronizado
FDG-PET	PET com a utilização de ¹⁸ F-fluoro-desoxi-glicose
AGL	Ácidos graxos livres
CLAMP	<i>Clamp</i> hiperinsulínico euglicêmico
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
SMNIM	Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração
k	Kappa
Gated-SPECT (MIBI)	Cintilografia de perfusão do miocárdio tomográfica com ^{99m} Tc-sestamibi sincronizada ao eletrocardiograma
PET-DIETA	Dieta restrita em carboidratos por 24h antes do PET
GLI	dosagem sérica de glicose
INS	Insulina
MBq	Mega-Becquerel

mCi	Mili-Curie
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ADA	Artéria descendente anterior
ACX	Artéria circunflexa
ACD	Artéria coronária direita
SSS	Summed Stress Score
SRS	Summed Rest Score
SDS	Summed Difference Score
VDF	Volume diastólico final
VSF	Volume sistólico final
ASNC	Sociedade Norte-Americana de Cardiologia Nuclear
GC	Glicemia capilar
ml/Kg/h	Mililitro por quilograma por hora
mg/dl	Miligrama por decilitro
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
VC	Cálculo da variação percentual de captação
ROC	Receiver Operator Characteristic
kp	Kappa ponderado
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
DM2	Diabetes melito tipo 2
DLP	Dislipidemia
IMC	Índice de massa corpórea
DP	Desvio padrão
CF	Classe funcional
DM	Grupo diabético
NDM	Grupo não diabético
μU/ml	microunidades por mililitro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Divisão miocárdica em 17 segmentos, com os territórios arteriais correspondentes	33
Figura 2 -	Exemplo de ¹⁸ FDG-PET com CLAMP e com DIETA mostrando ausência de <i>mismatch</i>	63
Figura 3 -	Exemplo de ¹⁸ FDG-PET com CLAMP e com DIETA mostrando presença de <i>mismatch</i> em região ínfero-lateral do VE	63
Figura 4	Valores de glicemia antes de iniciar o CLAMP (em jejum)(GLI1), após o CLAMP (antes de injetar o FDG) (GLI2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (GLI3)	68
Figura 5	Valores de glicemia antes de iniciar o CLAMP (em jejum)(GLI1), após o CLAMP (antes de injetar o FDG) (GLI2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (GLI3), em pacientes não diabéticos (NDM) e diabéticos (DM)	70
Figura 6	Valores de insulinemia antes de iniciar o CLAMP (em jejum)(INS1), após o CLAMP (INS2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (INS3).....	71
Figura 7	Valores de insulinemia antes de iniciar o CLAMP (em jejum) (INS1), após o CLAMP (INS2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (INS3), em pacientes não diabéticos (NDM) e diabéticos (DM).....	73
Figura 8	Valores de ácidos graxos livres antes de iniciar o CLAMP (em jejum)(AGL1), após o CLAMP (antes de injetar o FDG) (AGL2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (AGL3)	74
Figura 9	Valores de ácidos graxos livres antes de iniciar o CLAMP (em jejum) (AGL1), após o CLAMP (AGL2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (AGL3), em pacientes não diabéticos (NDM) e diabéticos (DM).....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características do tecido miocárdico nas diversas situações (adaptado).....	9
Tabela 2	Resumo dos métodos de imagem para detecção de viabilidade miocárdica	10
Tabela 3	Fatores responsáveis pela ausência de melhora contrátil em área de miocárdio viável após a revascularização (adaptado)	12
Tabela 4	Contração, perfusão miocárdica e captação de ¹⁸ FDG em relação à classificação tecidual	16
Tabela 5	<i>Clamp</i> hiperinsulínico euglicêmico utilizado no estudo.....	35
Tabela 6	Dieta com baixo teor de carboidratos orientada para o paciente.....	39
Tabela 7	Resumo da classificação de áreas utilizadas	43
Tabela 8	Interpretação dos valores de kappa	47
Tabela 9	Distribuição das características clínicas da população estudada.....	49
Tabela 10	Resumo dos dados obtidos na cintilografia de perfusão do miocárdio	55
Tabela 11	Distribuição dos segmentos miocárdicos estudados quanto à presença de <i>mismatch</i> perfusão/metabolismo (análise visual) de acordo com os dois métodos.....	62
Tabela 12	Distribuição das áreas estudadas quanto à presença de <i>mismatch</i> perfusão/metabolismo de acordo com a análise visual dos dois métodos	62
Tabela 13	Distribuição das regiões miocárdicas estudadas quanto ao número de áreas com presença de <i>mismatch</i> perfusão/metabolismo de acordo com os dois exames (análise visual).....	64
Tabela 14	Distribuição dos territórios arteriais estudados quanto ao número de áreas com presença de <i>mismatch</i> perfusão/metabolismo de acordo com os dois exames (análise visual).....	64

Tabela 15	Distribuição dos segmentos estudados quanto à presença de <i>mismatch</i> perfusão/metabolismo de acordo com a análise visual dos dois métodos, nos subgrupos de pacientes NDM e DM	65
Tabela 16	Distribuição das áreas estudadas relativamente à presença de <i>mismatch</i> , tanto com relação à análise semiquantitativa do PET-DIETA utilizando a variação percentual de captação (com ponto de corte de 17%) em comparação com a análise visual do PET-CLAMP, ambas avaliadas conjuntamente com a perfusão miocárdica (MIBI)	66
Tabela 17	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de glicemia sérica (GLI) nos tempos 1, 2 e 3 (GLI1, GLI2 e GLI3)	67
Tabela 18	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de glicemia sérica (GLI) nos tempos 1, 2 e 3 (GLI1, GLI2 e GLI3), no subgrupo de pacientes não diabéticos	69
Tabela 19	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de glicemia sérica (GLI) nos tempos 1, 2 e 3 (GLI1, GLI2 e GLI3), no subgrupo de pacientes diabéticos	69
Tabela 20	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de insulinemia sérica (INS) nos tempos 1, 2 e 3 (INS1, INS2 e INS3)	71
Tabela 21	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de insulinemia sérica (INS) nos tempos 1, 2 e 3 (INS1, INS2 e INS3), no subgrupo de pacientes não diabéticos	72
Tabela 22	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de insulinemia sérica (INS) nos tempos 1, 2 e 3 (INS1, INS2 e INS3), no subgrupo de pacientes não diabéticos	72
Tabela 23	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de ácidos graxos livres (AGL) nos tempos 1, 2 e 3 (AGL1, AGL2 e AGL3)	74
Tabela 24	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de ácidos graxos livres (AGL) nos tempos 1, 2 e 3 (AGL1, AGL2 e AGL3), no subgrupo de pacientes não diabéticos	75
Tabela 25	Medidas de tendência central e dispersão dos valores de ácidos graxos livres (AGL) nos tempos 1, 2 e 3 (AGL1, AGL2 e AGL3), no subgrupo de pacientes diabéticos	75

RESUMO

Rodrigues-Filho, F. Nova técnica para pesquisa de viabilidade miocárdica com ^{18}F -fluoro-desoxi-glicose utilizando dieta restrita em carboidratos: estudo comparativo com o clamp hiperinsulínico euglicêmico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 123p.

INTRODUÇÃO: Em pacientes com infarto do miocárdio (IM) e disfunção cardíaca, a evidência de viabilidade miocárdica é primordial, e o exame tomográfico por emissão de pósitrons com ^{18}F -fluoro-desoxi-glicose (^{18}F FDG-PET) é o padrão-ouro para essa identificação. Existe preferência, na literatura, pela realização do clamp hiperinsulínico euglicêmico (CLAMP) antes da injeção de ^{18}F FDG para estimular todo o miocárdio a consumir glicose (GLI), garantindo assim a sua captação pelas áreas de miocárdio hibernado (MH). No entanto, essa técnica é trabalhosa, além do risco de hipoglicemia durante a realização. Desenvolvemos uma nova técnica na qual o paciente é submetido a uma dieta restrita em carboidratos (DIETA) por 24 horas antes do exame, sem a necessidade de CLAMP, com o objetivo de diminuir os níveis de insulina e aumentar ácidos graxos livres (AGL), estimulando o miocárdio normal a consumir AGL, e não GLI. A área de MH, porém, não consegue realizar o metabolismo oxidativo de AGL, mantendo o consumo de GLI. **OBJETIVOS:** comparar o PET após DIETA (PET-DIETA) com o PET após CLAMP (PET-CLAMP), para a pesquisa de viabilidade miocárdica. **MÉTODOS:** Trinta pacientes com IM prévio e hipocinesia na área infartada foram submetidos à cintilografia de perfusão miocárdica com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (MIBI), PET-CLAMP e PET-DIETA. A DIETA limitava-se a 15-20g de carboidratos por dia. Os exames foram submetidos à análise visual e classificados por escores (0 a 4). Foram consideradas áreas de mismatch (MH) aquelas com hipoperfusão ao MIBI e captação presente no PET-CLAMP ou no PET-DIETA, em um modelo de 17 segmentos, além da análise por parede, território arterial e por paciente. A análise por segmentos foi realizada ainda dividindo-se os pacientes em diabéticos (DM) e não diabéticos (NDM). O PET-DIETA também foi submetido à análise automática (por percentual de captação) **RESULTADOS:** Durante o CLAMP, seis (20%) pacientes apresentaram hipoglicemia. Nenhum paciente apresentou hipoglicemia após a DIETA. Houve concordância na análise visual do PET-CLAMP e PET-DIETA para detecção de áreas de mismatch em 94,5% dos segmentos analisados, com um índice kappa de 0,78 (concordância substancial). Essa concordância se manteve na análise por parede (0,80), território arterial ($k=0,79$) e por paciente (0,79). Quando dividimos os pacientes em NDM (22) e DM (8), encontramos $k=0,78$ para o subgrupo NDM e 0,70 para o subgrupo DM. A análise automática para o PET-DIETA evidenciou, quando comparada com a análise visual do PET-CLAMP, uma concordância moderada, com índice kappa de 0,50 para análise por segmento, 0,54 por parede, 0,60 por território arterial e 0,48 por paciente. **CONCLUSÕES:** Concluímos assim que o exame de PET-DIETA apresenta uma excelente concordância para detecção de áreas de mismatch com o PET-CLAMP, ambos em conjunto com a análise do MIBI, possivelmente com mais segurança para o paciente. Essa concordância se mantém quando avaliamos os subgrupos de DM e NDM.

SUMMARY

Rodrigues-Filho, F. New method in myocardial viability detection with ^{18}F -fluoro-desoxy-glucose using a low-carbohydrate diet: a comparative study with euglycemic hyperinsulinemic clamp. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 123p.

BACKGROUND: In patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, the evidence of myocardial viability has important clinical implications. Positron emission tomography (PET) using ^{18}F -fluoro-desoxy-glucose (^{18}F FDG) is considered the gold standard for viability detection. The euglycemic hyperinsulinemic clamping (CLAMP) before ^{18}F FDG injection stimulates uptake of both glucose and ^{18}F FDG in the myocardium, including areas of hibernating myocardium (MH), and it is the most used protocol. However, this imaging protocol has an increased risk for hypoglycemia and is relatively time-consuming. We developed a new protocol using a 24 hours low-carbohydrate diet (DIET), aiming to reduce insulin levels and increase free fatty acids (FFA). This protocol stimulates the normal myocardium to use FFA, not glucose, but the area of hibernating myocardium (viable area) may not use oxidative metabolism with FFA, keeping glucose uptake and becoming a hot spot at PET images. The aim of this study was to compare both techniques by segments, regions, vascular territories and patients.

METHODS: Thirty patients with previous myocardial infarction and left ventricular dysfunction were studied. All of them underwent into a SPECT perfusion scan with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi and two ^{18}F FDG PET studies to assess myocardial viability, one with CLAMP (PET-CLAMP) and another using a 24 hours low-carbohydrate diet (PET-DIET). For the analysis, the myocardium was divided into 17 segments, 5 regions and 3 vascular territories. A visual and an automatic semi-quantitative analysis (only for PET-DIET) were carried out according to the following score indicating radiotracer uptake: 0 = normal to 4 = absent. Myocardial viability was defined as the presence of normal or mildly reduced FDG uptake in an area with reduced perfusion ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi uptake). We also performed subgroup analyses in diabetes (DM) and non-diabetic patients (NDM).

RESULTS: While using CLAMP protocol, six (20%) patients had hypoglycemia. None of the patients had hypoglycemia after using DIET. High agreement rates were observed with visual analysis in comparing mismatch areas ($\kappa=0,78$ – substantial concordance). Similar rates were found in regions (0,80), vascular territories (0,79) and patient (0,79) analysis. In subgroup analysis, DM (8) presented with $\kappa=0,70$ and NDM (22) with $\kappa=0,78$. Upon analysis, the automatic method for PET-DIET showed moderate agreement when compared with PET-CLAMP visual analysis by segments ($\kappa=0,50$), regions (0,54), vascular territories (0,60) and patient (0,48).

CONCLUSIONS: This has led to the suggestion that PET-DIET study proved an excellent agreement in detecting mismatch areas assessed by PET-CLAMP, with probably more safety. The same results occur in the diabetes and non-diabetic patients subgroups.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A insuficiência cardíaca (IC) crônica apresenta-se como problema grave de saúde pública, com aumento considerável do número de pacientes acometidos, associando-se a elevada taxa de morbidade e mortalidade com importante repercussão nos serviços de atenção à saúde¹. Dados recentes divulgados pela Associação Norte-americana do Coração (AHA - *American Heart Association*) demonstram que aproximadamente 5 milhões de pacientes têm IC, com 550.000 novos pacientes diagnosticados anualmente, resultando em mais de um milhão de hospitalizações².

No Brasil, os estudos nacionais para dimensionamento do impacto epidemiológico e socioeconômico da IC são escassos³. Em 2002, estimava-se que até 6,4 milhões de brasileiros sofriam de IC⁴. Cerca de um terço dos pacientes internados no SUS (Sistema Único de Saúde) com doenças cardíacas é portador de IC⁴. Constitui a terceira causa de hospitalização e a primeira cardiovascular, com elevada taxa de mortalidade⁵. Além dos altos custos hospitalares, ela provoca sensível perda de qualidade de vida, podendo resultar em aposentadorias precoces e altos custos socioeconômicos⁴. Por todos esses motivos, a IC é um grave problema de saúde pública no Brasil e em todo o Mundo^{4,5}.

A causa mais importante de IC é a doença arterial coronariana crônica (DAC), sendo responsável por mais de dois terços dos pacientes². A diminuição das taxas de morbi-mortalidade da DAC, com o aperfeiçoamento da terapêutica, conduz a um aumento do número de pacientes que sobrevivem ao infarto do miocárdio (IM), porém desenvolvendo miocardiopatia isquêmica posteriormente^{6,7}.

1.1.1 Opções terapêuticas para a IC

Nas duas últimas décadas, o melhor conhecimento da fisiopatologia da IC e dos mecanismos celulares e moleculares que exarcebam sua progressão propiciou consideráveis avanços na terapêutica da síndrome⁸. Modulação farmacológica do sistema neuro-humoral com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ou bloqueadores do receptor de angiotensina), betabloqueadores e antagonistas da aldosterona melhoraram a sobrevida e diminuíram as hospitalizações destes pacientes⁹. O uso de dispositivos implantáveis, como desfibriladores e marcapassos, também desempenha papel importante na redução do risco de morte súbita e na melhora dos sintomas⁹. O transplante cardíaco é associado a um bom prognóstico em longo prazo, porém o número de doadores é limitado, e muitos pacientes não resistem até a cirurgia². Os dispositivos de assistência circulatória, apesar dos benefícios crescentes, são associados a riscos que limitam sua aplicação a todos os pacientes⁷.

A revascularização do miocárdio, seja cirúrgica ou percutânea, é uma excelente técnica no manejo da IC isquêmica, porém a correta seleção dos pacientes é essencial para o seu benefício^{7,10}. O seu uso como alternativa terapêutica na IC secundária à DAC é motivo de muito debate e pesquisa¹¹. O conhecimento atual procede basicamente de análise de subgrupos de grandes estudos direcionados, e compara tratamento clínico *versus* cirúrgico para DAC de uma maneira geral¹¹. Um grande estudo patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde dos EUA, o estudo STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*), foi desenhado para obter respostas mais definitivas dessas dúvidas, mas os primeiros resultados só devem sair em 2009¹¹.

A IC em razão da DAC pode ocorrer sem infarto prévio, porém, na maioria dos pacientes, este último está presente¹⁰. A progressão para disfunção ventricular é dependente da extensão na qual a área de miocárdio em risco sofreu dano permanente (fibrose), da quantidade de miocárdio potencialmente viável nessa região e da função do miocárdio que está localizado remotamente a essa área de risco¹⁰.

A revascularização miocárdica tem efeito benéfico na IC de etiologia isquêmica pela atenuação da isquemia em curso e pela melhora do fluxo sanguíneo dos segmentos cronicamente hipoperfundidos, quando ainda viáveis^{4,10}. Ela causa uma remodelação reversa, ou seja, uma redução dos volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo (VE), com o conseqüente aumento da fração de ejeção do VE (FEVE)^{12,13}. Quadros de disfunção ventricular esquerda global ou regional podem ser revertidos,

significativamente, em pacientes com DAC mediante procedimentos de revascularização miocárdica¹⁴. A estimativa é de que aproximadamente 25% a 40% dos pacientes com DAC e disfunção ventricular esquerda têm potencial para melhora significativa na função ventricular após revascularização¹⁵.

O risco perioperatório, porém, não deve ser subestimado, particularmente em pacientes com clínica de IC congestiva¹⁶. No estudo CASS (*Coronary Artery Surgery Study*), a mortalidade perioperatória foi 1,97% em pacientes com função ventricular normal, tendo triplicado (6,21%) em pacientes com fração de ejeção menor do que 35%¹⁷. Em razão desta alta morbi-mortalidade, a diferenciação entre miocárdio viável e não viável (fibrose) é muito importante em pacientes com função ventricular deprimida que estão sendo considerados para revascularização miocárdica¹⁵.

1.1.2 Diferenciação Fibrose X Miocárdio Viável

Por vários anos, a seqüela funcional do IM foi considerada irreversível, e o achado de hipocontratilidade em alguma região cardíaca após infarto era sinônimo de fibrose¹⁸. Posteriormente, com a observação de que em alguns casos a alteração contrátil do miocárdio pode ser revertida após a revascularização, a presença da disfunção ventricular esquerda passou de uma contra-indicação relativa para uma indicação do procedimento, principalmente em decorrência da identificação de miocárdio disfuncionante viável que poderia melhorar após a intervenção^{16,19}.

Rapidamente, essa observação clínica passou a ser reproduzida em modelos experimentais, permitindo assim o seu melhor entendimento e caracterização¹⁹.

Os mecanismos envolvidos na melhora da sobrevida após a revascularização estão relacionados não só à melhora na função ventricular esquerda, mas também a outros fatores, como a diminuição do remodelamento ventricular esquerdo, da propensão a arritmias e da probabilidade de um evento isquêmico no futuro^{16,20,21}. Assim, a sobrevida destes pacientes pode ser aumentada após a revascularização, mesmo quando a função ventricular esquerda não melhora após o procedimento^{10,22}.

A correta seleção do subgrupo de pacientes com DAC e disfunção ventricular esquerda com potencial para melhora significativa da função ventricular após revascularização é muito importante²³. A melhora na sobrevida e na função ventricular depende da reperfusão com sucesso de um miocárdio viável, apesar de hipocinético¹⁶. Duas condições fisiopatológicas foram descritas para explicar a disfunção ventricular isquêmica reversível: miocárdio atordado e miocárdio hibernado^{6,16,24}.

1.1.3 Miocárdio atordado e Miocárdio hibernado

O miocárdio atordado é uma disfunção ventricular segmentar que ocorre após isquemia prolongada, com retorno do fluxo sanguíneo ao normal em condições de repouso e recuperação da contratilidade após um intervalo de tempo^{16,25,26}. O atordoamento parece resultar de alterações de proteínas

contráteis em resposta a um insulto isquêmico subletal, e o tempo de recuperação da função contrátil pode estar relacionado à síntese de novas proteínas²⁷.

Como a perfusão sangüínea está preservada, o retorno da função contrátil ocorre de forma espontânea, mas o intervalo de tempo dessa recuperação pode variar de dias a semanas ou até meses^{24,27}. A presença de múltiplos episódios de atordoamento na mesma área do miocárdio, no entanto, pode conduzir ao aparecimento de miocárdio hibernado, sem recuperação espontânea da função contrátil^{27,28}.

No miocárdio hibernado (MH), a redução crônica no fluxo sangüíneo provoca uma regulação para baixo (*down-regulation*) da demanda de oxigênio do músculo cardíaco, acompanhada principalmente de redução na carga contrátil²⁶. Ocorre disfunção segmentar persistente secundária à diminuição da perfusão, que ainda está presente em quantidade mínima para manter a integridade estrutural^{16,25}. Alguns estudos recentes demonstram que a perfusão de repouso em áreas hibernadas pode estar pouco diminuída, porém a reserva de fluxo está profundamente alterada^{29,27}. A redução da contratilidade miocárdica conserva a demanda metabólica e pode ser protetora, porém hibernação prolongada e acentuada pode causar graves alterações ultra-estruturais, perda irreversível de unidades contráteis e apoptose^{16,30}. Assim, a hibernação não tratada causa morte celular e fibrose em um período variável, dependendo do grau de redução do fluxo sangüíneo em repouso e da remodelação miocárdica, podendo levar de meses a vários anos^{16,31,32}.

Por definição, a função sistólica do MH melhora com a regularização da perfusão de repouso após revascularização^{6,25}. Ambos os mecanismos (atordoamento e hibernação) representam o final do espectro da disfunção reversível e, provavelmente, ambas as condições coexistem em combinação com variados graus de necrose e tecido cicatricial (lesões irreversíveis)^{23,26}. Na verdade, alguns autores consideram a seqüência atordoamento → hibernação → fibrose não transmural → fibrose transmural como diferentes estádios do mesmo espectro, todos participando da resposta do miocárdio à isquemia^{23,28}.

O MH pode causar função ventricular sistólica e/ou diastólica anormal, levando o paciente a uma clínica de dispnéia aos esforços (ou mesmo em repouso), com pouca ou nenhuma manifestação anginosa¹⁶. Pode-se ter, então, uma idéia incorreta de que essa manifestação clínica resulta de necrose miocárdica irreversível, quando na verdade corresponde a músculo hibernado com possível melhora após retorno do fluxo sanguíneo¹⁶. A detecção de MH é importante na avaliação e manejo dos pacientes com disfunção ventricular esquerda, pois determina um grupo de pacientes com potencial melhora funcional e/ou do prognóstico após revascularização^{10,20,33}. Além disso, tem um papel central na decisão entre transplante cardíaco e revascularização em pacientes com miocardiopatia isquêmica de natureza grave²⁵. Regiões de MH são comuns nestes pacientes e têm um impacto negativo na sobrevivência, na ausência de revascularização do miocárdio^{20,32}. Os pacientes selecionados para revascularização, por meio de métodos de imagem demonstrando áreas de

MH, apresentam maior sobrevida a longo prazo, quando comparados aos pacientes que permanecem em tratamento clínico^{10,16,20}

A tabela 1 mostra as características de reserva contrátil, de fluxo em repouso, de metabolismo e da recuperação da função no miocárdio atordado e hibernado, assim como no tecido normal e fibrose.

Tabela 1 - Características do tecido miocárdico nas diversas situações

	Reserva contrátil	Perfusão em repouso	Metabolismo de glicose	Recuperação funcional
Miocárdio Normal	Presente	Normal	Normal	-----
Miocárdio Atordado	Presente	Normal	Reduzido	Espontânea
Miocárdio Hibernado	Variável	Reduzida	Reduzido	Após revascularização
Fibrose Miocárdica	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

FONTE: Canty Jr JM, Fallavollita JA. *Hibernating myocardium*. J Nucl Cardiol. 2005 Jan-Feb;12(1):104-19 (adaptado)³².

1.2 MÉTODOS DE DETECÇÃO DE VIABILIDADE MIOCÁRDICA

O principal valor da avaliação de viabilidade e hibernação é visto nos pacientes mais graves e com disfunção miocárdica crônica, nos quais a sobrevida sem intervenção é baixa, mas o risco de um procedimento de revascularização é elevado³⁴. Uma determinação acurada de viabilidade miocárdica que seja capaz de distinguir lesão miocárdica irreversível de

hibernação é crítica para o processo de decisão clínica, e vários métodos foram desenvolvidos e/ou aperfeiçoados com esse objetivo²⁵. A tabela 2 mostra um resumo dos métodos de imagem disponíveis para detecção de viabilidade miocárdica.

Tabela 2 - Resumo dos métodos de imagem para detecção de viabilidade miocárdica

Não nucleares

- Ecocardiografia
 - Ecocardiografia de estresse com dobutamina (reserva contrátil)
 - Ecocardiografia com contraste por microbolhas
- Imagem por ressonância magnética
 - Espessamento diastólico final da parede do VE
 - Reserva contrátil com estresse com dobutamina
 - Realce tardio
- Tomografia multislice de coronária

Nucleares

- Pesquisa de viabilidade miocárdica com cloreto de tálio-201
 - Pesquisa de viabilidade miocárdica utilizando fármacos marcados com tecnécio-99m
 - Exame tomográfico por emissão de pósitrons (PET)
 - ¹⁸F-fluoro-desoxiglicose
 - avaliação perfusional com PET (¹³N-amônia, rubídio-82)
 - avaliação perfusional com SPECT (^{99m}Tc-sestamibi, ^{99m}Tc tetrofosmin)
 - Outros isótopos emissores de pósitrons
-

Um importante ponto a ser considerado é o fato de que a viabilidade miocárdica se apresenta inserida num âmbito de pacientes com DAC que podem apresentar territórios miocárdicos normais, isquêmicos, com fibrose ou hibernados³⁵. Muitas vezes, a detecção de isquemia estresse-induzida é muito mais importante clinicamente, do ponto de vista de condução adequada dos pacientes, do que a investigação da viabilidade miocárdica

isoladamente³⁶. De forma simples, pode-se dizer que os fundamentos da investigação de viabilidade miocárdica estão baseados na seguinte situação clínica: pacientes com DAC que sofreram infarto prévio, apresentando disfunção ventricular esquerda e com cinecoronariografia mostrando lesão passível de tratamento, além de ausência de isquemia estresse-induzida em quantidade suficiente que, por si, já indique a revascularização³⁶.

Além disso, substancial quantidade de segmentos classificados como viáveis não vão apresentar melhora contrátil após revascularização³³. Schinkel et al³³ publicaram recentemente uma revisão na qual enumeram vários fatores responsáveis por essa realidade (tabela 3). Um dos principais é a quantidade de miocárdio viável necessária para que haja melhora na função ventricular regional e/ou global. Alguns estudos defendem a presença de no mínimo quatro segmentos miocárdicos viáveis para haver uma melhora da função global, no entanto, mesmo pacientes com menos de quatro segmentos podem apresentar melhora, apesar de que em menor proporção^{37,38}. Uma forma bem mais adequada de quantificação é pela percentagem de miocárdio viável, com as evidências sugerindo que aproximadamente 20-30% do VE precisam estar viáveis para que ocorra melhora^{2,10,37}.

Tabela 3 - Fatores responsáveis pela ausência de melhora contrátil em área de miocárdio viável após a revascularização

Antes da revascularização

- Intensidade da lesão celular no miocárdio hibernado
- Extensão do remodelamento e dilatação do VE
- Fibrose subendocárdica: o segmento pode ser apenas parcialmente viável, o que não seria detectado por técnicas com baixa resolução espacial (medicina nuclear e ecocardiografia)
- Fibrose extensa adjacente a miocárdio viável pode inviabilizar a melhora funcional.
- Duração da hibernação: quanto maior o tempo, menor a chance de recuperação, provavelmente em virtude da evolução para fibrose

Durante a revascularização

- Revascularização incompleta
- Lesão isquêmica durante o procedimento pode resultar em transição de miocárdio viável para fibrose

Após a revascularização

- Oclusão de enxerto ou reestenose
- Tempo de análise pós revascularização: miocárdio com sofrimento acentuado pode levar mais de um ano para melhorar a função

FONTE: Schinkel AF et al. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol.* 2007 Jul;32(7):375-410³³.

1.2.1 Pesquisa de viabilidade miocárdica utilizando o exame tomográfico por emissão de pósitrons (PET)

O exame tomográfico por emissão de pósitrons (PET - *positron emission tomography*) é um excelente método para demonstrar miocárdio viável em pacientes com disfunção ventricular esquerda¹⁶. Pósitrons (elétrons com carga positiva) são emitidos por núcleos de átomos instáveis em decorrência de uma relação próton/nêutron alta e, após alcançarem a camada eletrônica do átomo, colidem com elétrons, resultando na aniquilação de ambos e emissão de dois fótons de energia de 511 keV cada,

em direções opostas²¹. A identificação dos fótons no sistema de detecção de forma praticamente simultânea (em torno de 12×10^{-9} s entre eles) e em direções opostas permite informação direcional precisa e melhor resolução espacial do que os sistemas de SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography* – tomografia computadorizada por emissão de fóton único), utilizados nos exames com tálio-201 e tecnécio-99m²¹, principalmente com o uso de equipamentos dedicados^{14,39}. É importante ressaltar que a tecnologia PET, já disponível no Brasil, foi introduzida no país no Instituto do Coração-InCor-HC-FMUSP, inicialmente com aquisição de imagens com câmara de cintilação com circuito de coincidência, e, a partir do início de 2003, em equipamento PET dedicado^{36,40}.

Vários agentes emissores de pósitrons são utilizados para avaliação de viabilidade miocárdica em segmentos miocárdicos disfuncionantes, como o ¹¹C-acetato para estudar o metabolismo oxidativo regional, ¹⁵O-H₂O para determinar a quantidade de tecido perfundível, análise da cinética de captação e depuração de rubídio-82, ou mesmo análise do fluxo sanguíneo miocárdico isolado com ¹³N-amônia^{15,26,41-44}. Em razão, porém, da menor aplicabilidade clínica e da menor disponibilidade, estes agentes ficaram relegados a segundo plano em relação ao ¹⁸F-fluoro-desoxi-glicose (¹⁸FDG)^{14,35}. Em estudos comparativos, o PET, com a utilização de ¹⁸F-fluoro-desoxi-glicose (¹⁸FDG-PET), demonstra a maior acurácia preditiva de todas as modalidades de imagem em detectar miocárdio disfuncionante com melhora após a revascularização^{6,16,45}, e é considerado o padrão de

referência para a detecção de viabilidade miocárdica por técnicas de imagem^{1,6,25,35}.

1.2.2 PET com a utilização de ¹⁸F-fluoro-desoxi-glicose (¹⁸FDG-PET)

O flúor-18 é um emissor de pósitrons produzido em ciclotron tendo por base o oxigênio-18, com meia-vida aproximada de 110 minutos³⁹. A molécula 2-desoxi-glicose é um análogo da glicose, e pode ser marcada com o ¹⁸F por um processo químico de síntese, obtendo-se o ¹⁸FDG^{39,46}. O ¹⁸FDG é transportado para dentro do miócito pelo mesmo sistema de transporte da glicose e então é fosforilado a ¹⁸FDG-6-fosfato pela enzima hexoquinase⁴⁷. Esta reação é praticamente unidirecional e resulta no acúmulo de ¹⁸FDG-6-fosfato dentro do miocárdio, pela ausência da enzima glicose-6-fosfatase (responsável pela degradação do ¹⁸FDG-6-fosfato) no músculo cardíaco^{21,41}. Portanto, o metabolismo de glicose e de ¹⁸FDG no miocárdio é semelhante até esta etapa, porém o ¹⁸FDG não é utilizado para produção de energia nas etapas posteriores, permanecendo na célula, o que permite a realização das imagens *in vivo*^{21,48}.

Alguns estudos tentaram avaliar a presença de viabilidade miocárdica, utilizando o estudo metabólico com ¹⁸FDG-PET isoladamente²⁶. Para isso, pode-se utilizar a quantificação absoluta do consumo de glicose no miocárdio com ¹⁸FDG^{49,50}. Apesar de precisa, esse tipo de avaliação ainda tem pouca aplicabilidade clínica, tanto pela técnica mais demorada, que necessita aquisição dinâmica de imagens, quanto pela diversidade dos valores encontrados^{6,51}. A alternativa é a utilização de índices com suporte

na análise semiquantitativa, como a captação percentual (em relação às áreas de captação máxima) ou o SUV (*Standardized Uptake Value* – valor de captação padronizado), que relaciona a captação com a dose injetada e o peso do paciente^{51,52}. A avaliação isolada do metabolismo de glicose, no entanto, necessita uma padronização muito cuidadosa do estado dietético do paciente²⁶.

A maioria dos estudos realiza avaliação conjunta da perfusão miocárdica e do metabolismo de glicose^{6,14,21}. O fluxo sanguíneo miocárdico pode ser analisado em PET com traçadores de fluxo, como, por exemplo, a ¹³N-amônia⁵³, ou mesmo em sistemas de SPECT com ^{99m}Tc-sestamibi⁵⁴, ^{99m}Tc-tetrofosmin⁵⁵ ou cloreto de tálio-201⁵⁶⁻⁵⁸, seguido da avaliação da utilização regional de glicose com ¹⁸FDG. Identifica-se, então, a presença do padrão de discordância (*mismatch*) entre perfusão e metabolismo, ou seja, perfusão diminuída ou ausente em repouso e metabolismo de glicose preservado, encontrado em áreas com MH^{21,48}. Pacientes com padrão de *mismatch* apresentam maior probabilidade de melhora da função sistólica regional e global após a revascularização (áreas de MH), enquanto pacientes com redução concomitante de perfusão de repouso e captação de ¹⁸FDG têm predominantemente fibrose miocárdica como causa da disfunção^{25,48}. Além disso, a extensão e a intensidade do *mismatch* entre fluxo e metabolismo em um paciente com disfunção ventricular esquerda pode ser utilizada para prever a magnitude da recuperação da função ventricular global após a revascularização¹⁵.

A tabela 4 mostra o comportamento da contração, perfusão miocárdica e captação de ^{18}F FDG em relação à classificação tecidual.

Tabela 4 - Contração, perfusão miocárdica e captação de ^{18}F FDG em relação à classificação tecidual

	Contração	Perfusão	Captação de ^{18}F FDG
Miocárdio Normal	NI	NI	NI
Atordoamento repetitivo	↓	NI	NI ou ↑
Hibernação	↓	↓ / ↓↓	NI ou ↑
Cicatriz transmural	↓	↓↓	↓↓
Cicatriz não transmural	↓	↓	↓

FONTE: Soares Jr J. Diagnóstico da viabilidade do miocárdio. In: Thom AF, Smanio PEP, editors. *Medicina Nuclear em Cardiologia: da metodologia à clínica*. São Paulo. Ed. Atheneu; 2007. p. 199-211³⁶.

NI : normal; ↓: reduzida ; ↓↓: acentuadamente reduzida; ↑: aumentada

Utilizando o ^{18}F FDG, o valor preditivo positivo e negativo para identificação de áreas que vão manifestar melhora da função após a revascularização encontra-se em torno de 85%^{15,33}. A sensibilidade e a especificidade do ^{18}F FDG-PET estão em torno de 93% e 86%, respectivamente, porém esta especificidade varia muito^{6,23,33,34,59}. As razões para valores tão diversos de especificidade estão relacionadas à variabilidade das populações estudadas, aos critérios de seleção dos pacientes e, principalmente, às diferentes condições dietéticas dos pacientes antes de serem submetidos ao exame³⁴.

1.2.3 Estado dietético e metabolismo miocárdico

O estado dietético é importante na captação de glicose (e ^{18}FDG) pelo miocárdio²¹. O miocárdio normalmente utiliza energia para seu metabolismo de várias fontes, como ácidos graxos livres (AGL), lactato, piruvato, corpos cetônicos, glicose e aminoácidos^{41,42}. Em condições de repouso, o metabolismo no músculo cardíaco normal é principalmente oxidativo, com a utilização de AGL¹⁴, e a glicose contribui com 30% de substrato para o ciclo dos ácidos tricarboxílicos³⁴. A utilização dos substratos pelo miocárdio para a produção de energia pode ser influenciada por vários fatores^{34,60}. No jejum, por exemplo, os níveis de AGL são elevados, e os de glicose e insulina baixos⁶⁰. Com isso a taxa de oxidação de AGL é alta e inibe a glicólise e a oxidação de glicose, sendo os AGL os principais substratos metabólicos do miocárdio normal nessa situação^{14,60}. Algumas áreas de miocárdio normal, porém, podem ainda manter uma captação de glicose em situações de jejum^{61,62}.

No estado pós-prandial, os níveis de glicose e insulina aumentam e a insulina reduz a lipólise periférica, provocando redução na concentração plasmática de AGL e, portanto, diminuindo sua disponibilidade para o miocárdio^{34,42}. Conseqüentemente, a glicose torna-se o substrato dominante para a produção de energia no músculo cardíaco pela via oxidativa^{41,62}. Em condições de estimulação insulínica, seja por administração de glicose oral ou por aplicação de insulina parenteral, as áreas normais vão passar a consumir glicose em uma taxa muito maior, enquanto as áreas hibernadas vão demonstrar apenas pequeno aumento de consumo de glicose⁶³.

As alterações de fluxo sanguíneo miocárdico também influem no metabolismo⁴¹. A isquemia é associada a um aumento da glicólise e aumento do número e da expressão de proteínas transportadoras de glicose na membrana celular dos miócitos^{34,60}. Na isquemia crônica do miocárdio, como no MH, a oferta de oxigênio é baixa e o coração pode usar a via glicolítica (anaeróbica) para a produção de energia, a qual pode não ser adequada para manter a contratilidade, mas é suficiente para preservar a integridade celular^{1,14}. A glicólise torna-se desacoplada do metabolismo oxidativo, resultando em uma produção excessiva de piruvato e lactato, que nos estádios de isquemia de leve a moderada são removidos do miocárdio, mas se acumulam com a diminuição acentuada de fluxo sanguíneo³⁴. Concentrações aumentadas de lactato e íons hidrogênio impedem a glicólise, levando a uma perda dos gradientes de concentração transmembrana, quebra da integridade da membrana e morte celular^{6,34}. Assim, a presença de metabolismo residual de glicose, apontado pela captação de ¹⁸FDG, indica a presença de miocárdio ainda viável, padrão encontrado no MH^{34,63}.

Na prática clínica de ¹⁸FDG-PET em pacientes oncológicos, observou-se que a realização de refeições com pouca quantidade de carboidratos na véspera do exame provoca menor captação cardíaca de ¹⁸FDG⁶⁴. Em situações experimentais em que é ofertada uma dieta com pouco carboidrato, observa-se diminuição dos níveis plasmáticos de glicose e insulina, o que vai estimular o miocárdio normal a utilizar AGL de maneira

mais uniforme, possivelmente sem o aparecimento de áreas de miocárdio normal consumindo glicose, como no jejum^{34,61,62,65}.

1.2.4 Influência do estado metabólico na pesquisa de viabilidade miocárdica com ¹⁸FDG-PET

Vários fatores, portanto, contribuem para a variabilidade na distribuição da captação miocárdica observada na imagem com ¹⁸FDG e para a dificuldade de interpretação dos dados^{21,66,67}. A cuidadosa preparação do paciente para a pesquisa de viabilidade miocárdica com ¹⁸FDG é muito importante^{26,68}. Alguns laboratórios orientam ao paciente apenas jejum por pelo menos 4h a 12h^{53,54,56,69}. A captação de glicose pelo miocárdio nessas condições, no entanto, é bastante errática, e mesmo áreas normais podem captar ¹⁸FDG, confundindo a interpretação do exame^{47,61}.

A alternativa é fornecer ao paciente uma carga oral de glicose (50 a 75g) para estimular a secreção de insulina e conseqüentemente a captação miocárdica de glicose e ¹⁸FDG^{34,68}. A obtenção de imagens insatisfatórias para o diagnóstico, contudo, pode ocorrer em 20% a 25% dos pacientes, principalmente em diabéticos³⁴. Além disso, muitos pacientes com DAC têm resistência à insulina, ou seja, a quantidade de insulina endógena liberada após a carga oral de glicose não vai induzir uma estimulação adequada em razão de uma resistência parcial à ação do hormônio²¹. Isso pode provocar, em vários casos, baixa qualidade de imagem com ¹⁸FDG, após uma carga oral de glicose, além de prejudicar análise semiquantitativa²¹.

Foram desenvolvidas outras técnicas de preparo do paciente para os estudos de viabilidade miocárdica com ^{18}F FDG-PET, com a tentativa de se padronizar as condições de realização do exame^{21,70}. O *clamp* hiperinsulínico euglicêmico (CLAMP) é a opção mais utilizada atualmente^{6,14,57,58}. Ele consiste na infusão simultânea de insulina e glicose, estimulando a máxima captação de glicose por todas as áreas do miocárdio, levando à uniformização das condições metabólicas prévias ao exame e à obtenção de imagens com boa qualidade^{68,70}. O CLAMP, porém, é bastante trabalhoso e demorado, além de apresentar várias dificuldades técnicas na sua realização, como necessidade de bomba de infusão, monitorização cuidadosa da glicemia e risco de hipoglicemia, principalmente em diabéticos^{57,71}. Métodos alternativos foram desenvolvidos na tentativa de superar essas dificuldades, como a administração de acipimox, um derivado do ácido nicotínico que apresenta efeito de inibir a lipólise e diminuir os níveis circulantes de ácidos graxos, estimulando assim o miocárdio a consumir glicose^{55,72,73}. Dificuldades como a necessidade de administrar a droga 2 horas antes da injeção do radiofármaco⁶⁹ e a ocorrência de efeitos colaterais^{34,55,57,74}, no entanto, têm limitado o seu emprego.

Além das dificuldades, a aplicação destas técnicas de preparo do paciente pode subestimar a extensão de tecido viável⁵⁶. Isso ocorre porque tanto com a carga oral de glicose, uso de acipimox ou, principalmente, após a realização do CLAMP, existe um estímulo para que todo o miocárdio normal passe a captar glicose, com diminuição relativa de sua captação nas áreas hibernadas, podendo tornar mais difícil a visualização da captação de

^{18}F FDG nessas áreas^{34,65}. Apesar disso, a utilização do CLAMP é freqüente na maioria dos laboratórios de Medicina nuclear como método-padrão para realizar estudos de viabilidade miocárdica com ^{18}F FDG^{34,57,58,75}.

1.2.5 Efeitos da dieta restrita em carboidratos

Uma dieta é considerada restrita em carboidratos quando tem menos de 50g (preferencialmente menos de 20g) de carboidratos por dia^{76,77}. A utilização de uma dieta com baixo teor de carboidratos leva a uma diminuição dos níveis plasmáticos de insulina e, nestas condições, o metabolismo do miocárdio normal passa a utilizar preferencialmente AGL^{34,76}. As áreas hibernadas, como já discutido, por não poderem utilizar AGL pela via oxidativa, continuam tendo como substrato principal para seu metabolismo a glicose (utilizada pela via glicolítica, sem necessidade de oxigênio)⁶³. A realização do exame nestas condições, por não existir captação de ^{18}F FDG nas áreas de miocárdio normal, somente nas hibernadas, pode permitir melhor identificação destas (áreas de *mismatch*), facilitando a análise visual do exame, conforme relato de caso já descrito pelo nosso grupo em que foi realizado exame com a utilização dessa técnica⁶⁵.

A utilização do ^{18}F FDG-PET, em conjunto com uma análise da perfusão miocárdica, para a pesquisa de viabilidade miocárdica em pacientes coronariopatas crônicos já é bem estabelecida na literatura^{14,25}. Em razão da elevada variabilidade de uso de substratos para produção de energia pelo miocárdio, o estado metabólico do paciente é importante para a

correta interpretação dos resultados do ^{18}F FDG-PET³⁴. A técnica do CLAMP previamente a injeção do ^{18}F FDG é o preparo do paciente mais utilizada, porém apresenta várias dificuldades técnicas e riscos de hipoglicemia^{34,75}. A utilização de uma dieta pobre em carboidratos no dia anterior ao exame, sem necessidade de qualquer intervenção prévia à injeção do ^{18}F FDG no dia do estudo, pode ser uma abordagem tecnicamente mais fácil e propiciar bons resultados em termos de detecção de áreas viáveis.

2 OBJETIVOS

O objetivo principal do estudo é pesquisar a viabilidade miocárdica com ^{18}F FDG-PET em pacientes coronariopatas crônicos, utilizando uma dieta restrita em carboidratos no dia anterior ao exame, e comparar os resultados com os do método mais frequentemente utilizado na literatura, o ^{18}F FDG-PET com *clamp* hiperinsulínico euglicêmico, em relação à detecção de áreas de *mismatch* entre metabolismo de glicose (avaliado com ^{18}F FDG) e perfusão (avaliada com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi).

Como objetivos secundários:

- 1 comparar os dois métodos em relação às áreas de perfusão normal (avaliada com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi); e
- 2 comparar os dois métodos quanto à detecção de áreas de *mismatch* nos subgrupos de pacientes diabéticos e não diabéticos.

3 MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Para o presente estudo, foram recrutados pacientes encaminhados para pesquisa de viabilidade miocárdica no Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SMNIM-InCor-HC-FMUSP), no período de outubro de 2005 a março de 2007. No total, 30 pacientes preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos.

3.1.1 Cálculo do tamanho da amostra

Considerando uma proporção entre 10% e 30% de casos positivos para viabilidade (estimada com suporte em dados da literatura) e uma concordância mínima esperada de 0,60 (kappa), foi calculado um n de 30 indivíduos, baseado em um teste de hipótese, com poder de 90% (erro beta de 10%) e nível de significância de 0,05 (erro alfa de 5%), considerando como hipótese nula a ausência de concordância entre os métodos ($k=0$) e como hipótese alternativa a presença de concordância entre os exames ($k \neq 0$)⁷⁸.

3.1.2 Critérios de inclusão

Como critérios de inclusão, os pacientes deviam ter:

- (1) história de infarto do miocárdio; ou comprovação do evento por eletrocardiograma de repouso ou algum método de imagem (ecocardiograma e/ou Medicina nuclear e/ou ressonância magnética e/ou cineangiocoronariografia);
- (2) evidência de alteração contrátil na área de infarto, com análise de contratilidade do VE por método de imagem; e
- (3) termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP, devidamente assinado pelos pacientes.

3.1.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que, mesmo satisfazendo os critérios há pouco referidos, apresentaram um ou mais dos seguintes critérios de exclusão:

- (1) história de infarto recente do miocárdio (menos de 30 dias);
- (2) sinais de insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica, como história de doença de Chagas, alcoolismo importante, hipertensão arterial sistêmica com hipertrofia miocárdica grave, valvopatia;
- (3) presença de bloqueio de ramo esquerdo ao eletrocardiograma; e
- (4) Diabetes melito tipo I.

Os pacientes selecionados para o estudo poderiam estar em uso de medicação para prevenção ou tratamento de doença coronariana, bem como, nos diabéticos, antidiabéticos orais e/ou insulina.

3.1.4 Avaliação de segurança e consentimento

Todos os pacientes obtiveram explicações, pelos pesquisadores principais, de todas as etapas da pesquisa. Foi solicitado que lessem e assinassem o termo de consentimento livre e informado, no qual estavam explícitos em linguagem bastante acessível os objetivos e os riscos da pesquisa, inclusive quanto à radiação resultante dos exames de Medicina nuclear (anexo A).

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram 3 exames de imagem, nesta ordem, com intervalo de até 2 semanas entre eles:

- cintilografia de perfusão do miocárdio tomográfica com ^{99m}Tc -sestamibi sincronizada com o eletrocardiograma - *Gated-SPECT* (MIBI);
- estudo do metabolismo cardíaco com tomografia por emissão de pósitrons utilizando fluoro-desoxi-glicose marcada com flúor-18

- (¹⁸FDG-PET), com realização de *clamp* hiperinsulínico euglicêmico (CLAMP) previamente à injeção do radiofármaco (PET-CLAMP);
- estudo do metabolismo cardíaco com tomografia por emissão de pósitrons, utilizando fluoro-desoxi-glicose marcada com flúor-18 (¹⁸FDG-PET), com realização de dieta restrita em carboidratos por 24h antes do exame (PET-DIETA).

Além disso, todos os pacientes colheram amostras sanguíneas para dosagem sérica de glicose (GLI), insulina (INS) e ácidos graxos livres (AGL) em 3 tempos distintos.

- T1 – antes do início do CLAMP, no dia de realização do PET-CLAMP;
- T2 – após a realização do CLAMP e antes da injeção do radiofármaco, também no dia de realização do PET-CLAMP; e
- T3 – antes da administração do radiofármaco, no dia de realização do PET-DIETA.

3.3 EXAMES DE IMAGEM

3.3.1 Cintilografia de perfusão do miocárdio com ^{99m}Tc -sestamibi (MIBI)

3.3.1.1 Etapa de repouso

O exame foi realizado no protocolo-padrão do Setor de Medicina Nuclear, com as duas etapas (estresse e repouso) realizadas no mesmo dia, sendo o repouso realizado inicialmente, com a administração de 370 MBq (10 mCi) de ^{99m}Tc -sestamibi por via endovenosa. Após 60-90 minutos, o paciente era posicionado na gama-câmara para realizar a aquisição das imagens.

3.3.1.2 Etapa de estresse

Os pacientes foram submetidos ao tipo de estresse solicitado pelo seu médico assistente (físico ou farmacológico). O estresse físico foi realizado em esteira ergométrica, de preferência pelo protocolo de Bruce, sempre tendo como objetivo atingir a frequência cardíaca máxima para a idade ou a exaustão física, sendo encerrado antes, quando identificado algum dos critérios de interrupção do exame adotados pelo consenso do ACC/AHA de 2002⁷⁹. No pico máximo do esforço, ou quando preenchido algum dos critérios de interrupção do exame, foram injetados 1110 MBq (30mCi) de ^{99m}Tc -sestamibi por via endovenosa.

O estresse farmacológico era realizado com vasodilatadores, dipiridamol (0,56mg/kg) ou adenosina (0,84mg/kg), de acordo com o

protocolo-padrão do Setor de Medicina Nuclear. No pico de ação da medicação, foi injetado o radiofármaco por via endovenosa. Após 45 a 60 minutos, o paciente era submetido a uma nova aquisição de imagens.

3.3.1.3 Aquisição e processamento de imagens

As imagens foram adquiridas em gama-câmara de cintilação ADAC Cardio MD (Phillips), de acordo com protocolo do Setor. O processamento das imagens foi realizado com o softwares *AutoSPECT 5.0* em plataforma *Pegasys* (método iterativo e filtro de pré-reconstrução do tipo *Butterworth*). Após a reconstrução das imagens, foram obtidos cortes tomográficos que foram reorientados para o eixo de correção em três planos perpendiculares:

- eixo curto - corte axial, do ápice para a base;
- eixo longo horizontal - corte coronal, da parede inferior para a anterior; e
- eixo longo vertical - corte sagital, do septo para a parede lateral.

As imagens foram adquiridas sincronizadas com o eletrocardiograma (*Gated-SPECT*).

3.3.1.4 Análise visual das imagens

A análise visual das imagens foi realizada de forma semiquantitativa, com a divisão do miocárdio do VE em 17 segmentos, sendo 16 segmentos analisados no eixo curto (6 segmentos nos terços basal e médio e 4 segmentos no terço apical) e o segmento apical analisado no eixo longo vertical (figura 1)⁸⁰. Cada segmento foi classificado, então, de acordo com

escores (0-captação normal, 1-hipocaptação discreta, 2-hipocaptação moderada, 3-hipocaptação acentuada e 4-ausência de captação), por 2 observadores experientes, sem prévio conhecimento de dados clínicos e angiográficos dos pacientes, sendo os casos discordantes decididos por consenso. Foi estimulada aos analisadores a utilização de sua experiência para não valorizar possíveis áreas de atenuação, principalmente atenuação diafragmática, como áreas de hipocaptação.

Além da divisão em 17 segmentos, foi realizada a análise de acordo com a região do miocárdio, com a divisão do miocárdio em parede anterior, septal, inferior, lateral e apical. Também foi analisada a captação conforme o território arterial envolvido - artéria descendente anterior (ADA), circunflexa (ACX) e coronária direita (ACD), utilizando a divisão demonstrada na figura 1.

Os escores atribuídos foram somados com o objetivo de estabelecer os seguintes índices:

1 SSS – *Summed Stress Score* - somatório dos escores atribuídos a cada segmento nas imagens obtidas no estresse;

2 SRS – *Summed Rest Score* - somatório dos escores atribuídos a cada segmento nas imagens obtidas em repouso; e

3 SDS – *Summed Difference Score* - é a diferença obtida pela fórmula SSS - SRS. Quando igual a zero, exclui isquemia miocárdica. Para esse estudo considerou-se como indicativa de isquemia estresse-induzida a diferença de escore $> 2^{81}$.

Além disso, foi estimada a percentagem de miocárdio alterada com base nos escores acima: 100% = máximo de hipocaptação (17 segmentos X 4 = 68). Portanto, foi estabelecida a quantidade (em %) de miocárdio hipoperfundido no estresse e no repouso (e, conseqüentemente, de miocárdio isquêmico)⁸².

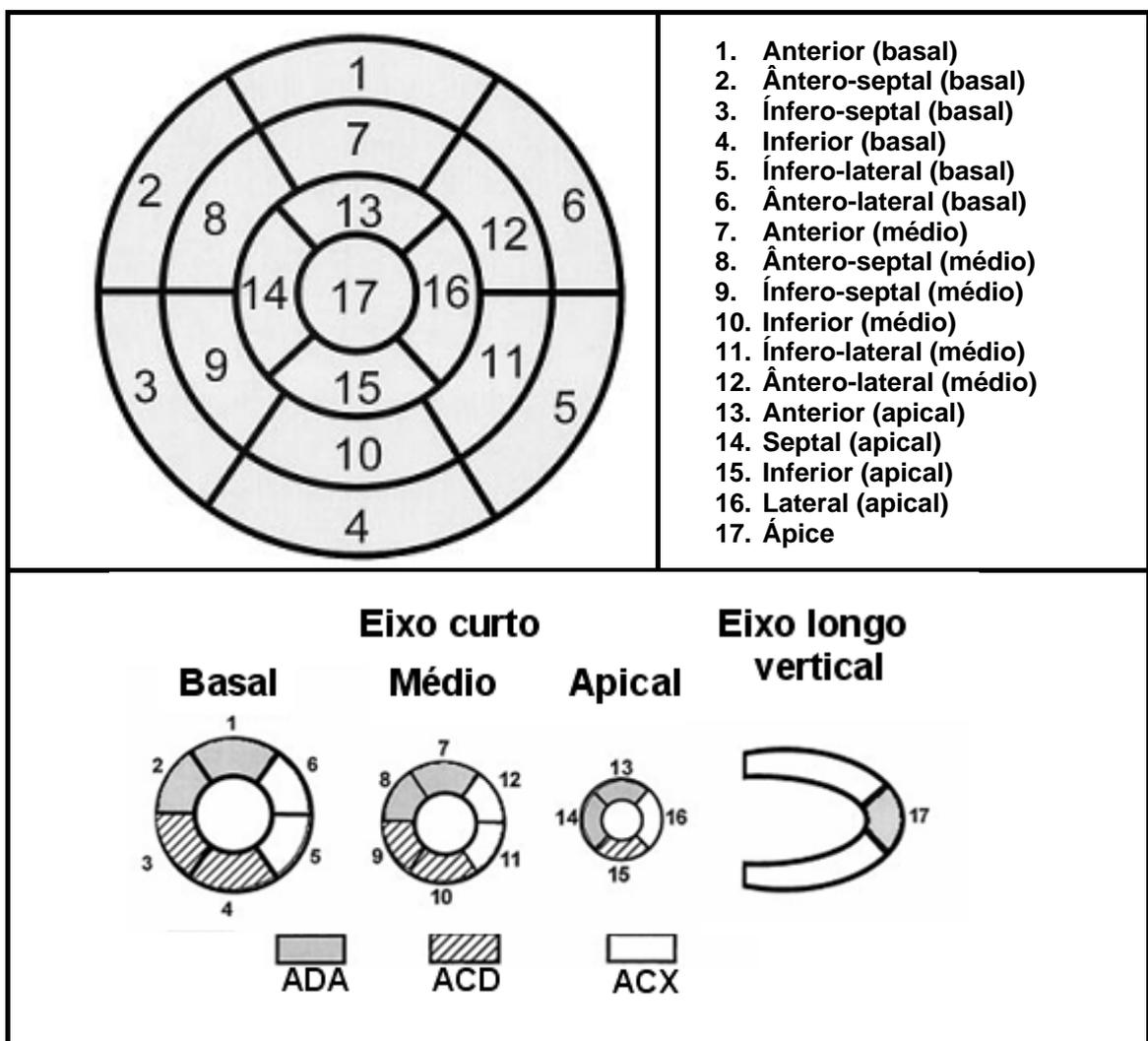


Figura 1 - Divisão miocárdica em 17 segmentos, com os territórios arteriais correspondentes⁸⁰

3.3.1.5 Análise semiquantitativa das imagens

O estudo sincronizado com o eletrocardiograma (*Gated-SPECT*) foi submetido à reconstrução posterior no *software* QGS (*Quantitative Gated SPECT – Cedars-Sinai*, Los Angeles, CA). O ciclo cardíaco (intervalo RR) foi dividido em oito intervalos, e em cada um automaticamente são localizadas as superfícies epicárdica, endocárdica e o plano valvar de forma tridimensional. Desse modo são calculados os volumes diastólicos (VDF) e sistólicos finais (VSF) e a fração de ejeção do VE (FEVE)⁸³.

3.3.2 ¹⁸FDG-PET com *clamp* hiperinsulínico euglicêmico (PET-CLAMP)

3.3.2.1 Preparo do paciente e execução do CLAMP

Para a realização do PET-CLAMP, todos os pacientes foram orientados a permanecer em jejum, exceto água, a partir das 22 horas do dia anterior. Não foram suspensas quaisquer medicações, mesmo nos pacientes diabéticos. Não houve qualquer orientação quanto à alimentação do paciente durante o dia anterior ao exame.

Na chegada do paciente foram colhidas amostras de sangue para dosagem sérica de glicose (GLI), insulina (INS) e ácidos graxos livres (AGL). O CLAMP foi realizado de acordo com o protocolo do serviço (tabela 5), adaptado das orientações da ASNC (Sociedade Norte-Americana de Cardiologia Nuclear)⁸⁴. Foram realizadas medidas de glicemia capilar (GC) utilizando aparelho Accu-Check Advantage (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.) durante todo o procedimento, tanto para

acompanhamento do momento certo de injeção do radiofármaco quanto para detecção de episódios de hipoglicemia (definida como GC < 60mg/dl). No momento adequado era realizada a administração de 370MBq (10mCi) de ¹⁸FDG.

Logo antes da injeção do ¹⁸FDG, novamente foram colhidas amostras de sangue (dosagem de GLI, INS e AGL). Após 15 min da injeção do radiofármaco, a infusão do *clamp* era encerrada e o paciente orientado a se alimentar. Nova GC foi realizada após o final do clamp, antes do início e após o término da aquisição de imagens, para detecção de possível hipoglicemia.

Tabela 5 - *Clamp* hiperinsulínico euglicêmico utilizado no estudo

Pacientes não diabéticos e com glicemia < 110mg/dl

1. Preparar solução de glicose-insulina, da seguinte forma:
insulina regular 8UI + solução de glicose 5% 500ml
2. Infundir a solução do item 1 por bomba de infusão contínua na razão de 3ml/kg/h
3. Determinar glicemia capilar (GC) aos 20 minutos e aos 30 minutos.
4. Aos 30 minutos:
 - se a GC estiver menor ou igual a 160mg/dl, injetar o ¹⁸FDG
 - se estiver acima de 160mg/dl, injetar 2UI a 4UI de insulina EV e medir glicemia a cada 10min, até a glicemia cair abaixo de 160mg/dl (repetir insulina se necessário)
5. Quando estiver abaixo de 160mg/dl, injetar o ¹⁸FDG.

Pacientes diabéticos e com glicemia >110mg/dl

1. Preparar solução de glicose-insulina, da seguinte forma:
insulina regular 8UI + solução de glicose 5% 500ml
 2. Infundir a solução do item 1 por bomba de infusão contínua na razão de 3ml/Kg/h
 3. Determinar glicemia capilar aos 20 minutos e então de 10/10minutos.
 4. Ajustar a infusão de glicose e insulina para manter glicemia entre 90 e 160mg/dl; caso necessário, administrar insulina adicional.
 5. Após 2 medidas consecutivas nessa faixa, injetar o ¹⁸FDG.
-

3.3.2.2 Aquisição e processamento das imagens do PET-CLAMP

Aproximadamente após 40-50 minutos da injeção do ^{18}F FDG, o paciente era posicionado no equipamento de PET dedicado (*GE Advance NXi PET Imaging System*). Inicialmente, foi adquirida uma imagem de transmissão para correta localização do coração no tórax e posterior correção de atenuação das imagens. Após posicionamento, as imagens de emissão do ^{18}F FDG foram adquiridas.

O processamento das imagens foi realizado inicialmente em uma estação de trabalho *Sun Ultra 60*, com reconstrução das imagens por processo iterativo e obtenção dos cortes tomográficos, com a reorientação do ventrículo esquerdo nos mesmos planos do MIBI (eixo curto, eixo longo horizontal e eixo longo vertical). Após isso, as imagens foram convertidas em padrão DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) e reprocessadas em estação de processamento Xeleris 1.1 com *software Myovation (GE medical systems)*.

3.3.2.3 Análise visual do PET-CLAMP

A análise visual das imagens foi realizada de forma semelhante à utilizada no MIBI (figura 1), sendo cada segmento classificado com escores (0-captação normal, 1-hipocaptação discreta, 2- hipocaptação moderada, 3- hipocaptação acentuada e 4-ausência de captação), por 2 observadores. Em caso de haver discordância, foi estabelecido um consenso entre os analisadores. Também foi realizada a análise conforme a região do

miocárdio e o território arterial envolvido, de forma semelhante ao MIBI (figura 1).

3.3.3 ^{18}F FDG-PET com dieta restrita em carboidratos (PET-DIETA)

3.3.3.1 Preparo do paciente - dieta restrita em carboidratos (DIETA)

Cada paciente foi orientado a realizar uma dieta com baixo teor de carboidratos (tabela 6) no dia anterior ao exame, com jejum (exceto água) nas 8h anteriores ao horário do exame. A dieta foi bastante restritiva, com proibição de vários alimentos, tendo sido elaborada com o objetivo de restringir ao máximo o consumo de carboidratos. Foi estimado um consumo médio, com esta dieta, de apenas 15g a 20g de carboidratos em 24 horas. A explicação da dieta era realizada pessoalmente a cada paciente. Além disso, todos os pacientes receberam um *kit* contendo alguns alimentos sem carboidratos (chás diversos, gelatina e pudim dietéticos, adoçante) para facilitar a adesão.

Não foi necessária a suspensão de qualquer medicação, mesmo no período de jejum, exceto para insulina e hipoglicemiantes orais, que foram suspensos a partir de 12h do dia anterior para evitar hipoglicemia, pela menor ingestão de carboidratos.

Ao chegar no setor para o exame, os pacientes realizaram coleta de sangue para dosagem sérica de GLI, INS e AGL. Logo após foram injetados 370MBq (10mCi) de ^{18}F FDG por via endovenosa. Os pacientes foram então

deixados em repouso por 40-50 minutos, e então encaminhados para a aquisição de imagens em equipamento PET-dedicado.

Novamente aqui foram realizadas medidas de glicemia capilar (GC) durante o procedimento, inclusive antes do início e após o término da aquisição de imagens, para detecção de episódios de hipoglicemia (GC < 60mg/dl).

3.3.3.2 Aquisição e processamento das imagens do PET-DIETA

A aquisição e o processamento de imagens do PET-DIETA foram realizados da mesma forma descrita para o PET-CLAMP. Nos primeiros pacientes, para ajudar na reorientação das imagens, quando a captação miocárdica não se destacava significativamente das estruturas adjacentes, foi utilizada como guia a imagem do PET-CLAMP.

Tabela 6 - Dieta com baixo teor de carboidratos orientada para o paciente

- Iniciar a dieta na véspera a partir do café-da-manhã até às 22 horas. Jejum a partir das 22 horas da véspera até o horário do exame, exceto água pura.

Alimentos proibidos

- Iogurte, leite e derivados
- Açúcar (refinado, cristal, mascavo), mel, melado, glicose de milho, balas, doces em geral
- Molhos prontos para salada e outros industrializados com espessantes como catchup, mostarda
- Cereais matinais como farinha láctea, flocos de milho, granola
- Arroz, massas em geral
- Todos os tipos de grãos: feijão, lentilha, ervilha, grão-de-bico, soja.
- Batata, batata-doce, mandioca, inhame, cará, mandioquinha.
- Beterraba, cenoura
- Farinhas em geral (de trigo, milho, centeio, arroz, aveia, semolina, soja), bolachas, biscoitos, pães, torradas, tortas, bolos
- Chocolates, sorvetes
- Frutas e sucos
- Refrigerantes e bebidas alcoólicas.
-

Sugestão de cardápio (as porções são à vontade):

Refeição	Alimentos	Substitutos
Café-da-manhã	Chá sem açúcar	Chá com adoçante dietético exceto frutose
	Gelatina dietética	Pudim dietético
Almoço	Salada de alface (azeite, sal)	Acelga, agrião, escarola, rúcula, repolho, espinafre, pepino
	Frango grelhado (páprica, sal, alho, óleo, salsinha)	Carne bovina, peixe, ovo (podem ser fritos, assados, cozidos)
	Repolho refogado (sal, óleo, alho, cebola)	Acelga, escarola, espinafre
	Gelatina dietética	Pudim dietético
Lanche da Tarde	Chá sem açúcar	Chá com adoçante dietético exceto frutose
	Gelatina dietética	Pudim dietético
Jantar	Salada de pepino (azeite, sal)	Acelga, agrião, escarola, rúcula, repolho, espinafre
	Bife grelhado (sal, óleo, alho)	Frango, peixe, ovo (podem ser fritos, assados, cozidos)
	Espinafre refogado (sal, óleo, alho)	Acelga, escarola, repolho
	Gelatina dietética	Pudim dietético
Lanche da Noite	Chá sem açúcar	Chá com adoçante dietético exceto frutose
	Gelatina dietética	Pudim dietético

3.3.3.3 Análise visual das imagens das imagens do PET-DIETA

As imagens dos pacientes foram submetidas à análise visual, sendo realizado o mesmo procedimento do exame com CLAMP, com a divisão em 17 segmentos e a classificação visual por escores de 0 a 4 para cada segmento por 2 observadores, sendo estabelecido um consenso em caso de haver discordância. Os escores atribuídos foram: 0 (captação presente), 1 (captação discreta, porém evidente), 2 (captação semelhante à do *pool* sanguíneo, analisado na cavidade ventricular esquerda), 3 (captação inferior à do *pool* sanguíneo) e 4 (ausência de captação).

A reorientação das imagens do PET-DIETA foi realizada de modo concomitante às imagens do PET-CLAMP, possibilitando assim que a segmentação fosse a mais pareada possível.

3.3.3.4 Análise semiquantitativa das imagens do PET-DIETA – captação percentual

Utilizando a estação de processamento Xeleris 1.1 com *software* Myovation (GE *medical systems*), elaboramos mapas polares com a divisão automática do VE em 17 segmentos e quantificação da captação percentual relativa em cada segmento em relação à captação máxima no volume. Para isso, todas as imagens foram reorientadas, com a definição visual do ponto central e colocação de máscara sobre toda a atividade extracardíaca, permitindo assim uma quantificação adequada.

Para comparar a captação percentual por área do VE entre os pacientes, tentamos realizar uma padronização da captação segmentar do ^{18}F FDG com PET-DIETA, pois, se utilizássemos somente o valor percentual, ela variaria muito de paciente para paciente, mesmo nos segmentos normais, a depender da existência ou não de áreas hipercaptantes (captação superior ao *pool* sanguíneo), que seriam consideradas o ponto de máxima captação e utilizadas para o cálculo proporcional das outras áreas.

Para isso, foi realizado o seguinte procedimento:

- 1 cálculo da média da captação percentual, no PET-DIETA, dos segmentos com perfusão normal (escore 0 no MIBI) em cada paciente; e
- 2 cálculo da variação percentual de captação (VC) de cada segmento miocárdico em relação à média calculada no item anterior, em cada paciente.

Após essa padronização, temos em cada segmento um valor de captação que representa a variação entre a captação percentual do segmento e a média de captação percentual dos segmentos normais do paciente. Todos os valores encontrados para os segmentos hipoperfundidos foram colocados em uma curva ROC (curva de características operacionais), usando como padrão de referência a análise visual da captação de ^{18}F FDG no PET-CLAMP, associada à análise perfusional no MIBI, para determinação do ponto de corte com melhor acurácia.

Tanto para avaliação visual quanto para a semiquantitativa do PET-DIETA, também foi realizada a análise conforme a região do miocárdio e o

território arterial envolvido, de forma semelhante ao MIBI e ao PET-CLAMP (figura 1).

3.3.4 Análise conjunta das imagens de PET-CLAMP e PET-DIETA com a cintilografia de perfusão miocárdica (MIBI)

A avaliação conjunta das imagens entre o MIBI (análise da perfusão - utilizando somente as imagens de repouso) e o ^{18}F FDG-PET (análise do metabolismo de glicose) foi realizada para definição das áreas. Estas foram classificadas em normais (perfusão e metabolismo de glicose preservados), de match (diminuição de perfusão e de metabolismo de glicose) e mismatch (diminuição de perfusão e presença de metabolismo de glicose).

Foi considerada como área alterada no MIBI (deficit perfusional) a presença de um escore igual ou superior a 1 no segmento. Quando a análise conjunta foi realizada entre o PET-CLAMP e o MIBI, consideramos como área de *mismatch* quando o escore do PET-CLAMP foi menor do que o MIBI. Caso o escore de PET-CLAMP tenha sido igual ou superior ao do MIBI, a área foi considerada como *match*. Quando a análise conjunta foi realizada entre o PET-DIETA e o MIBI, foi considerada como *mismatch* a presença de um escore de 0 a 2 no PET-DIETA nas áreas alteradas ao MIBI, desde que o escore do PET-DIETA fosse menor do que o MIBI. Caso contrário, essas áreas foram consideradas como áreas de *match*.

Além disso, também foram identificadas áreas de mismatch reverso, definidas, no PET-CLAMP, como áreas com metabolismo de glicose diminuído (escore 1 a 4) e com perfusão normal no MIBI (escore 0) e, no

PET-DIETA, como áreas de metabolismo glicolítico preservado (escore 0 a 2) e com perfusão normal (escore 0 no MIBI).

A tabela 7 resume a classificação das áreas utilizada.

Tabela 7 - Resumo da classificação de áreas utilizada

	PET-CLAMP				PET-DIETA			
	MIBI		PET-CLAMP		MIBI		PET-DIETA	
Normal	0	normal	0	normal	0	normal	3-4	↓
Match	1-4	↓	1-4*	↓	1-4	↓	3-4	↓
Mismatch	1-4	↓	0-3**	↑	1-4	↓	0-2 [#]	↑
Mismatch reverso	0	normal	1-4	↓	0	normal	0-2	↑

* escore PET-CLAMP \geq escore MIBI ** escore PET-CLAMP < escore MIBI

[#] escore PET-DIETA < escore MIBI

3.3.5 Análise comparativa entre PET-CLAMP e PET-DIETA

O comportamento das áreas de perfusão preservada ao MIBI (escore 0) tanto no PET-CLAMP quanto no PET-DIETA foi comparado. Essas áreas poderiam ser classificadas em normais ou em *mismatch* reverso, conforme a tabela 7.

As áreas de *mismatch* tanto no PET-CLAMP quanto no PET-DIETA correspondem, em última análise, às áreas de miocárdio hibernado (áreas positivas na pesquisa de viabilidade miocárdica). Assim, a análise comparativa principal entre o PET-CLAMP e o PET-DIETA foi realizada com o objetivo de avaliar a concordância dos dois métodos quanto à presença de

áreas com *mismatch*. Essa concordância, analisada por meio da estatística kappa, foi realizada para segmentos, paredes, territórios arteriais e pacientes, entre a:

- análise visual do PET-DIETA e do PET-CLAMP; e
- análise semiquantitativa (considerando como positivo uma VC superior ao ponto de corte calculado na curva ROC em segmentos com hipoperfusão ao MIBI) do PET-DIETA e a análise visual do PET-CLAMP.

Vale a pena ressaltar o fato de que a concordância só foi considerada como presente quando os dois métodos concordavam em relação às mesmas áreas no mesmo paciente. Além disso, o paciente só foi considerado positivo para a presença de áreas de *mismatch* (e, conseqüentemente, para a presença de viabilidade miocárdica) quando havia dois ou mais segmentos com *mismatch* na mesma região do miocárdio.

3.3.6 Análise comparativa entre PET-CLAMP e a presença de manifestações clínicas de viabilidade miocárdica

A presença de áreas de miocárdio hibernado, com a conseqüente viabilidade miocárdica, pode causar manifestações anginosas no paciente. Assim, realizamos uma análise comparativa entre a análise visual do PET-CLAMP (em conjunto com a análise perfusional do MIBI), considerado como padrão de referência no nosso estudo, e a presença de angina no nosso grupo de pacientes, com o objetivo de avaliar a concordância dos dois

métodos quanto à presença de viabilidade miocárdica. Essa concordância, analisada também por meio da estatística kappa, foi realizada para os pacientes, sendo considerados positivos para a presença de áreas de mismatch (e, conseqüentemente, para a presença de viabilidade miocárdica) no PET-CLAMP quando havia dois ou mais segmentos com *mismatch* na mesma região do miocárdio.

3.4 EXAMES LABORATORIAIS

As dosagens séricas de glicose e insulina foram realizadas no Laboratório Central do HC-FMUSP, utilizando método enzimático colorimétrico automatizado (glicemia) e imunofluorométrico AutoDELFA (insulina). As dosagens de ácidos graxos livres foram realizadas no laboratório de lípidos do InCor-HC-FMUSP, com método enzimático colorimétrico para determinação quantitativa de ácidos graxos não esterificados, utilizando *kits Wako HR series NEFA-HR2* (Wako Diagnostics, USA).

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise das variáveis foi, inicialmente, descritiva. As variáveis quantitativas foram analisadas por cálculo de médias, desvio-padrão e intervalos de confiança (95%), além da mediana, intervalo interquartil e observação dos valores mínimos e máximos, quando não apresentavam distribuição normal. As variáveis qualitativas foram analisadas por meio do cálculo das frequências absolutas e percentagens.

Para comparação entre médias de 2 grupos, foi utilizado o teste t de Student, quando os dados seguiam a distribuição normal, ou o teste de Wilcoxon, para amostras independentes, caso contrário. Para comparação entre dados nominais, utilizamos o teste exato de Fisher.

A distribuição das variáveis contínuas foram comparadas por intermédio da análise de variância (1-way ANOVA) ou dos testes de Friedman (ou Kruskal-Wallis), quando a suposição de distribuição normal não fosse satisfeita. Caso significativo, a comparação entre pares foi realizada com teste de Tukey (para análise paramétrica) ou de Dunn (para análise não paramétrica).

A concordância entre os dois métodos foi analisada utilizando o índice kappa (k) e kappa ponderado (kp), interpretados de acordo com a tabela abaixo.

Tabela 8 - Interpretação dos valores de kappa

Valores de kappa	Interpretação
Menor que zero	Ausência de concordância
0 a 0,19	Concordância pobre
0,20 – 0,39	Concordância considerável
0,40 - 0,59	Concordância moderada
0,60 – 0,79	Concordância substancial
0,80 – 1,00	Concordância quase perfeita

FONTE: Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther.* 2005 Mar;85(3):257-68⁷⁸

Foi considerado como nível de significância um erro alfa menor do que 0,05.

Para os cálculos estatísticos, foi utilizado o programa *Microsoft Excel* 2003, em conjunto com o programa *Analyse-it for Microsoft Excel* - versão 2.04 (*Analyse-it Software, Ltda*, disponível no sítio www.analyse-it.com), e o *GraphPad Prism* versão 5.00 para Windows (*GraphPad Software, San Diego California USA*, disponível no sítio www.graphpad.com).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Este estudo contou com a participação de 30 pacientes, sendo 22 (73,3%) do sexo masculino e oito (26,6%) do feminino. A idade média foi 56,8 anos, variando de 31 a 74 (DP=12,0; IC95% 52,4-61,0).

4.1.1 Características clínicas

Tabela 9 - Distribuição das características clínicas da população estudada

	n	%
Hipertensão arterial	19	63,3
Diabetes melito	8	26,6
Dislipidemia	23	76,7
Tabagismo		
Tabagismo atual	5	16,7
Tabagismo prévio	14	46,6
IMC		
Normal (18,5-24,9)	10	33,3
Pré-obeso (25,0-29,9)	16	53,3
Obeso classe I (30,0-34,9)	3	10
Obeso classe II (35,0-39,9)	1	3,3

n = número de pacientes; % = valores percentuais

Em relação aos fatores de risco para doença arterial coronariana, foi avaliada a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito tipo 2 (DM), dislipidemia (DLP) e tabagismo. Este último foi

subdividido em atual (quando o paciente era fumante ativo ou havia parado há menos de seis meses) e prévio (quando havia parado há mais de seis meses).

O índice de massa corpórea (IMC) médio dos pacientes foi de 26,2, variando de 18,7 a 36,0 (DP= 3,7; IC95% 24,9-27,6). A tabela 9 mostra a distribuição dos pacientes quanto às características clínicas e às categorias de classificação do IMC⁸⁵.

A avaliação detalhada do perfil lipídico da amostra estudada foi prejudicada porque aproximadamente 80% dos pacientes faziam uso de medicações redutoras de lípidos no momento da entrada no estudo. Níveis de triglicérides acima de 150 mg/dl, em vigência de medicação, foram encontrados em 40% (12) dos pacientes.

4.1.2 Sintomas

De acordo com a classificação da *New York Heart Association*⁸⁶, 10 (33,3%) pacientes encontravam-se em classe funcional I (CF I - dispnéia aos grandes esforços), nove (30,0%) em CF II (dispnéia aos moderados esforços) e dois (6,7%) em CF III (dispnéia aos mínimos esforços). Nenhum paciente se encontrava em classe funcional IV (dispnéia em repouso) e nove (30,0%) pacientes não apresentavam dispnéia. Queixa de dor precordial estava presente em 19 (63,3%) da amostra, com 13 destes (43,3%) apresentando angina apenas aos grandes esforços.

4.1.3 Antecedentes

Todos os pacientes apresentavam história de infarto do miocárdio (IM) prévio (critério de inclusão do estudo), sendo que cinco (16,7%) exibiam dois episódios e um (3,3%) paciente três episódios. O tempo decorrido do último episódio de infarto para o recrutamento para o protocolo variou de 4 a 72 meses (média de 20 meses). Apenas em 4 (13,3%) pacientes houve tentativa de reperfusão química ou mecânica em algum dos episódios de infarto do miocárdio.

Em cinco (16,6%) pacientes já haviam sido realizados procedimentos de revascularização prévios, sendo que um (3,3%) realizou cirurgia de revascularização do miocárdio (enxerto arterial para a ADA e venoso para a ACX), e quatro (13,3%) angioplastia transluminal percutânea com o implante de *stents*. O território vascular revascularizado nestes casos foi o da ADA em três pacientes e o da ACD em um paciente.

4.1.4 Medicções

As principais medicações em uso pelos pacientes foram ácido acetil-salicílico (93%), inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA) (86,7%), estatinas (80%) e betabloqueadores (80%). Nitratos eram utilizados por 40% dos pacientes e espironolactona por 36,7%. Quanto ao subgrupo dos pacientes diabéticos, todos eram não insulino-dependentes, sendo que as principais medicações antidiabéticas utilizadas eram a glibenclamida (62,5%) e a metformina (50%).

4.1.5 Cinecoronariografia prévia

Estudo invasivo das artérias coronárias havia sido realizado previamente em todos os pacientes, com o tempo entre o exame e a inclusão no estudo variando de 2 meses a 5 anos. Obstruções acima de 70% foram descritas para o território da ADA e seus ramos em 23 (76,7%) pacientes, ACX em oito (26,7%) e ACD em 11 (36,7%). Lesões uniarteriais estavam presentes em 56,7% dos pacientes, biarteriais em 23,3% e triarteriais em 20,0%.

4.2 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO DO MIOCÁRDIO COM ^{99m}Tc-SESTAMIBI (MIBI)

4.2.1 Análise do estresse

O eletrocardiograma de esforço foi realizado em oito (26,7%) dos pacientes, sendo que, destes, cinco atingiram nível de frequência cardíaca máxima para a idade, dois a submáxima e em um deles o esforço foi interrompido antes por critérios eletrocardiográficos. Em 22 (73,3%) dos pacientes, foi realizado estresse farmacológico com vasodilatadores, sendo a adenosina escolhida em oito (26,7%) e o dipiridamol em 14 (46,7%).

4.2.2 Análise visual das imagens

Os índices somados calculados com base na análise visual resultaram em SSS médio de 27,7 (DP=7,5; IC95% 25,0-30,33), variando de

10 a 41, e SRS médio de 27,2 (DP=7,9; IC95% 24,4-30,0), variando também de 10 a 41. Apenas 4 (13,3%) pacientes apresentavam isquemia estresse-induzida (SDS>2), sendo o SDS médio 0,4 (DP=1,2; IC95% 0,02-0,85), variando de 0 a 4.

A análise percentual com base nos escores obtidos, evidenciou média de 40,7% (DP=11,0%, IC95% 36,8-44,6) de hipoperfusão do VE no estresse e 40,0% (DP=11,6%, IC95% 35,9-44,2) no repouso. A média de percentagem de miocárdio com isquemia foi de apenas 0,68% (DP=1,2%, IC95% 0,02-0,85). Analisando somente os quatro pacientes com isquemia miocárdica estresse-induzida, a média de percentagem de miocárdio com hipocaptção transitória foi 4,8% (DP=1,4%, IC95% 4,3-5,3), enquanto a média de percentagem de miocárdio com hipocaptção persistente foi de 26,1% (DP=7,6%, IC95% 23,4-28,8).

Ainda na análise visual, avaliando a perfusão em repouso, 201 segmentos (39,4%) receberam escore 0 (normal), 39 (7,6%) receberam escore 1 (hipocaptção discreta), 96 (18,8%) receberam escore 2 (hipocaptção moderada), 127 (24,9 %) receberam escore 3 (hipocaptção acentuada) e 47 (9,2%) receberam escore 4 (ausência de captação).

4.2.3 Análise da função ventricular global

A média de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) na fase de repouso foi 29,1% (DP=10,0%;IC95% 25,5-32,7). Analisando a FEVE em categorias, observa-se que apenas um (3,3%) paciente apresentava níveis normais (igual ou superior a 50%) de FEVE global (apenas com alteração

contrátil segmentar na área infartada), enquanto 26,7% exibiam disfunção entre discreta e moderada (FEVE entre 35 e 50%) e 70% disfunção de moderada a acentuada (FEVE menor que 35%). A tabela 10 mostra os valores de FEVE de cada paciente.

Separando apenas os quatro pacientes com isquemia estresse-induzida, eles apresentaram $FEVE=43,5\pm 9,3\%$ no repouso, com $p<0,05$ quando comparados com o restante dos pacientes ($FEVE=26,9\pm 8,1\%$).

4.2.4 Análise dos volumes ventriculares

Os volumes sistólico e diastólico finais (VSF e VDF, respectivamente) também se revelaram bastante aumentados, com média de 197,9ml (DP=58,6ml; IC95% 176,9-218,8) para o VDF e 146,1ml (DP=60,1ml; IC95% 124,6-167,6) para o VSF (tabela 10). Quando analisamos a distribuição dos valores encontrados, percebemos que apenas dois pacientes (6,7%) se apresentavam com VDF dentro da normalidade – menor que 120ml⁸⁷, enquanto 15 (50%) mostravam-se com VDF superior a 200ml. Novamente, quando avaliamos o VSF, apenas dois (6,7%) pacientes tinham valores menores do que 70ml (dentro da normalidade)⁸⁷, enquanto 40% apresentavam VSF superior a 150ml.

Tabela 10 - Resumo dos dados obtidos no MIBI

No.	ESTRESSE		REPOUSO				
	SSS	%	SRS	%	FEVE	VDF	VSF
1	23	33,8%	15	22,1%	52%	97	40
2	35	51,5%	34	50,0%	26%	181	133
3	23	33,8%	22	32,4%	38%	91	56
4	33	48,5%	33	48,5%	32%	175	120
5	31	45,6%	31	45,6%	26%	276	205
6	19	27,9%	19	27,9%	37%	207	132
7	32	47,1%	32	47,1%	33%	189	127
8	21	30,9%	17	25,0%	42%	126	74
9	30	44,1%	30	44,1%	16%	274	229
10	28	41,2%	28	41,2%	15%	206	175
11	18	26,5%	18	26,5%	24%	157	120
12	26	38,2%	26	38,2%	37%	139	87
13	30	44,1%	26	38,2%	31%	157	108
14	32	47,1%	32	47,1%	34%	175	115
15	31	45,6%	31	45,6%	17%	236	197
16	27	39,7%	27	39,7%	28%	204	200
17	36	52,9%	36	52,9%	11%	341	304
18	36	52,9%	36	52,9%	21%	277	218
19	24	35,3%	24	35,3%	31%	202	140
20	36	52,9%	36	52,9%	15%	234	199
21	20	29,4%	20	29,4%	26%	151	112
22	29	42,6%	29	42,6%	28%	216	155
23	23	33,8%	23	33,8%	33%	148	99
24	17	25,0%	14	20,6%	49%	147	75
25	20	29,4%	19	27,9%	27%	170	125
26	26	38,2%	25	36,8%	39%	179	109
27	22	32,4%	22	32,4%	29%	274	193
28	26	38,2%	26	38,2%	15%	289	245
29	26	38,2%	26	38,2%	26%	211	157
30	27	39,7%	27	39,7%	35%	207	135
MD	27,7	40,7%	27,2	40,0%	29,1%	197,9	146,1
DP	7,5	11,0%	7,9	11,6%	10,0%	58,6	60,1

SSS – escore de hipoperfusão no estresse; % - percentagem de hipoperfusão; **FEVE** – fração de ejeção do VE; **VDF** – volume diastólico final do VE (em ml); **VSF** – volume sistólico final do VE (em ml); **SRS** – escore de hipoperfusão no repouso

4.3 ¹⁸FDG-PET COM *CLAMP* HIPERINSULÍNICO EUGLICÊMICO (PET-*CLAMP*)

4.3.1 Análise do preparo

Seis (20%) pacientes apresentaram hipoglicemia (GC < 60 mg/dl) logo após o término do *clamp*, sendo corretamente identificados e imediatamente tratados. Destes, quatro apresentaram sintomas de sudorese e discreta turvação visual. O tempo médio de duração do *CLAMP* foi de 57,4 minutos (DP=16,0, IC95% 51,6-63,1), variando de 35 até 100 min, sendo maior nos pacientes que apresentaram hipoglicemia (72,0 min X 51 min; p=0,01) e nos diabéticos (70,8 min X 53,2 min; p=0,01).

Insulina adicional foi necessária, durante o *CLAMP*, em 14 (46,7%) pacientes, com média de 3,6UI por paciente. Destes, seis eram diabéticos. Do total de pacientes, 36,3% (8/22) dos não diabéticos e 75% (6/8) dos diabéticos necessitaram de dose extra de insulina durante o *CLAMP*. Considerando o grupo de 30 pacientes, a utilização de insulina foi maior no grupo diabético (DM), 3,6UI em média por paciente, do que no grupo não diabético (NDM), que foi de 1,0UI em média por paciente. Dos pacientes que apresentaram hipoglicemia, dois utilizaram insulina adicional.

4.3.2 Análise visual do metabolismo de ¹⁸FDG

Na análise visual do PET-*CLAMP*, avaliando o metabolismo de glicose em repouso, 183 segmentos (35,9%) receberam escore 0 (normal), 64 (12,5%) receberam escore 1 (hipocaptação discreta), 106 (20,8%)

receberam escore 2 (hipocaptação moderada), 119 (23,3%) receberam escore 3 (hipocaptação acentuada) e 38 (7,5%) receberam escore 4 (ausência de captação).

Quando analisamos em conjunto a perfusão (MIBI) e o metabolismo (^{18}F FDG), por meio da análise visual, dos 201 segmentos com captação preservada (escore 0) de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, 94,5% (190) apresentaram captação também preservada de ^{18}F FDG (consideradas áreas de miocárdio normal), e apenas 11 (5,5%) apresentaram hipocaptação de ^{18}F FDG (áreas de *mismatch* reverso). Dos segmentos com captação diminuída de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (309), 77,0% (238) também apresentavam captação diminuída de ^{18}F FDG (consideradas áreas de *match* – fibrose miocárdica), e 23,0% (71) captação preservada de ^{18}F FDG. Estas últimas constituem as áreas de *mismatch* perfusão/metabolismo, sendo consideradas áreas com presença de miocárdio hibernado (MH), positivas para pesquisa de viabilidade miocárdica. Considerando todos os segmentos analisados, temos uma prevalência de 13,9% de áreas de *mismatch* (ou 23%, considerando apenas os segmentos com perfusão diminuída).

Ao analisarmos conforme a região do VE, foram identificadas 48 (32%) regiões com *mismatch* perfusão diminuída/metabolismo preservado (de 150 possíveis – 30 pacientes X 5). Quando dividimos por território arterial, foi encontrado *mismatch* em 35 (38,9%) territórios (de 90 possíveis – 3 X 30 pacientes). Analisando por paciente (considerando o indivíduo como positivo quando apresentava pelo menos dois segmentos com *mismatch* na mesma região do miocárdio), 63,3% (19) apresentavam *mismatch*.

4.4 ¹⁸FDG-PET COM DIETA RESTRITA EM CARBOIDRATOS (PET-DIETA)

4.4.1 Análise do preparo

A dieta pobre em carboidratos foi bem aceita pelos pacientes, principalmente pelo fato de se resumir a apenas um dia. Não foi relatada qualquer dificuldade maior na realização do preparo, inclusive com poucas dúvidas por parte dos pacientes.

Não houve queixas de fraquezas ou tonturas. A GC média em jejum dos pacientes, no momento da chegada ao Setor para realização do exame, foi 99,2 mg/dl (DP=32,2; IC95% 87,5-110,5).

O exame após a dieta foi realizado sem qualquer intercorrência. Nenhum paciente se queixou de sintomas durante ou após sua realização. Não houve episódios de hipoglicemia (GC < 60mg/dl) antes ou logo após o exame. Ao término do exame, os pacientes eram liberados para se alimentar, não existindo preocupação quanto à ocorrência de hipoglicemia tardia, como no CLAMP.

4.4.2 Avaliação visual do metabolismo de ¹⁸FDG

As imagens dos pacientes foram submetidas a análise visual, sendo realizado o mesmo procedimento do exame com CLAMP. Foram avaliados 510 segmentos, com escore de 0 a 4 para cada segmento. Do total, 35 segmentos (6,9%) receberam escore 0, 51 (10%) receberam escore 1, 14

(2,7%) receberam escore 2, 91 (17,8%) receberam escore 3 e 319 (62,5%) receberam escore 4.

Quando analisamos em conjunto a perfusão (MIBI) e o metabolismo (com ^{18}F FDG – preparo DIETA), por meio da análise visual, dos 201 segmentos com captação preservada (escore 0) de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, 93% (187) não mostraram captação significativa de ^{18}F FDG (áreas normais), e apenas 14 (7,0%) apresentaram captação preservada de ^{18}F FDG neste preparo (áreas de *mismatch* reverso). Dos segmentos com captação diminuída de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (309), 74,5% (230) também apresentavam captação diminuída de ^{18}F FDG (considerados áreas de fibrose miocárdica, sem viabilidade), e 25,5% (79) exibiam captação presente do radiofármaco. Estas últimas constituem as áreas de *mismatch* perfusão/metabolismo. Considerando todos os segmentos analisados, temos uma prevalência de 15,5% de segmentos com *mismatch* (ou 25,5%, considerando apenas os segmentos com perfusão diminuída).

Também foi realizada avaliação conforme a região do VE, com detecção de *mismatch* perfusão diminuída/metabolismo preservado em 32,7% das regiões estudadas. Quando dividimos conforme o território arterial, foi encontrado *mismatch* em 36 (40%) territórios. Analisando por paciente, 60% (18) apresentavam *mismatch*.

4.4.3 Análise semiquantitativa do ^{18}F FDG-PET – percentagem de captação

Com suporte no valor de captação percentual por segmento, foi calculada a VC (variação de captação), conforme já descrito. Foi então elaborada uma curva ROC utilizando esses valores, considerando como padrão de referência a análise visual da perfusão (com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi) e do metabolismo (com ^{18}F FDG no preparo CLAMP). A curva ROC resultante apresentou uma ASC de 0,79 (DP=0,03, IC95% 0,73-0,86), com um $p < 0,01$. O melhor ponto de corte foi 17%, ou seja, os segmentos que apresentassem uma VC maior do que 17% (captação pelo menos 17% superior à média de captação dos segmentos normais) eram considerados como positivos.

4.5 ANÁLISE CONJUNTA DOS EXAMES (PET-CLAMP E PET-DIETA)

4.5.1 Avaliação das áreas com perfusão normal ao MIBI

Considerando o estado metabólico em cada exame, as áreas de perfusão preservada ao MIBI (score 0) deveriam, no PET-CLAMP, apresentar captação também preservada de ^{18}F FDG e, no PET-DIETA, apresentar hipocaptação do radiofármaco (áreas classificadas como normais). Assim, comparamos os dois métodos quanto ao comportamento esperado da captação de ^{18}F FDG nas áreas de perfusão normal ao MIBI. Na análise semiquantitativa visual da perfusão com MIBI, 201 segmentos apresentavam perfusão preservada (score 0). No PET-CLAMP, 94,5%

(190) destes apresentaram captação também preservada de ^{18}F FDG (áreas normais), e apenas 11 (5,5%) exibiram hipocaptação de ^{18}F FDG (áreas de *mismatch* reverso). No PET-DIETA, 93% (187) não mostraram captação de ^{18}F FDG (áreas normais), e apenas 14 (7,0%) apresentaram captação significativa de ^{18}F FDG (áreas de *mismatch* reverso). Comparando os dois exames, não houve diferença estatisticamente significativa no comportamento esperado das áreas com perfusão preservada ($p=0,55$).

4.5.2 Análise das áreas de *mismatch* – avaliação visual

Na análise do PET-CLAMP, foi detectado *mismatch* em 71 segmentos e, no PET-DIETA, em 79 segmentos. Quando analisamos conjuntamente, 61 segmentos foram considerados positivos para *mismatch* pelos dois métodos (o mesmo segmento apresentou *mismatch* no mesmo paciente nos dois métodos), 10 somente pelo método CLAMP, 18 apenas pelo método DIETA e 421 foram negativos por ambos. Ao realizar a análise estatística, encontramos uma concordância de 94,5% e um índice kappa (k) de 0,78 (DP=0,04; IC95% 0,70-0,86; $p<0,01$), o que significa uma concordância substancial entre os exames (tabela 11)⁷⁸.

Tabela 11 - Distribuição dos segmentos miocárdicos estudados quanto à presença de *mismatch* perfusão/metabolismo (análise visual) de acordo com os dois métodos (C=concordância)

		CLAMP	
		+	-
DIETA	+	61	18
	-	10	421
C=94,5% kappa = 0,78			

Quando avaliamos conforme a região do VE, 42 regiões foram consideradas positivas pelos 2 métodos, 7 só pelo exame com DIETA, 6 apenas pelo exame com CLAMP, e 95 por nenhum dos dois. O índice kappa foi de 0,80 ($p < 0,01$; IC95% 0,73-0,87) (tabela 12). Se analisarmos por território arterial envolvido, o k foi 0,79 ($p < 0,01$; IC95% 0,66-0,92), e por paciente foi também 0,79 (DP=0,11; IC95% 0,56-1,00; $p < 0,01$) (tabela 12). As figuras 2 e 3 mostram exemplos de imagens sem e com presença de *mismatch*.

Tabela 12 - Distribuição das áreas estudadas quanto à presença de *mismatch* perfusão/metabolismo de acordo com a análise visual dos dois métodos

Área	PET-DIETA/ PET-CLAMP				C	k	IC 95%	p
	+ / +	+ / -	- / +	- / -				
Região	42	7	6	95	91%	0,80	0,73-0,87	<0,01
Território arterial	31	5	4	50	90%	0,79	0,66-0,92	<0,01
Paciente	17	1	2	10	90%	0,79	0,56-1,00	<0,01

C – concordância; k – índice kappa; IC – intervalo de confiança 95%

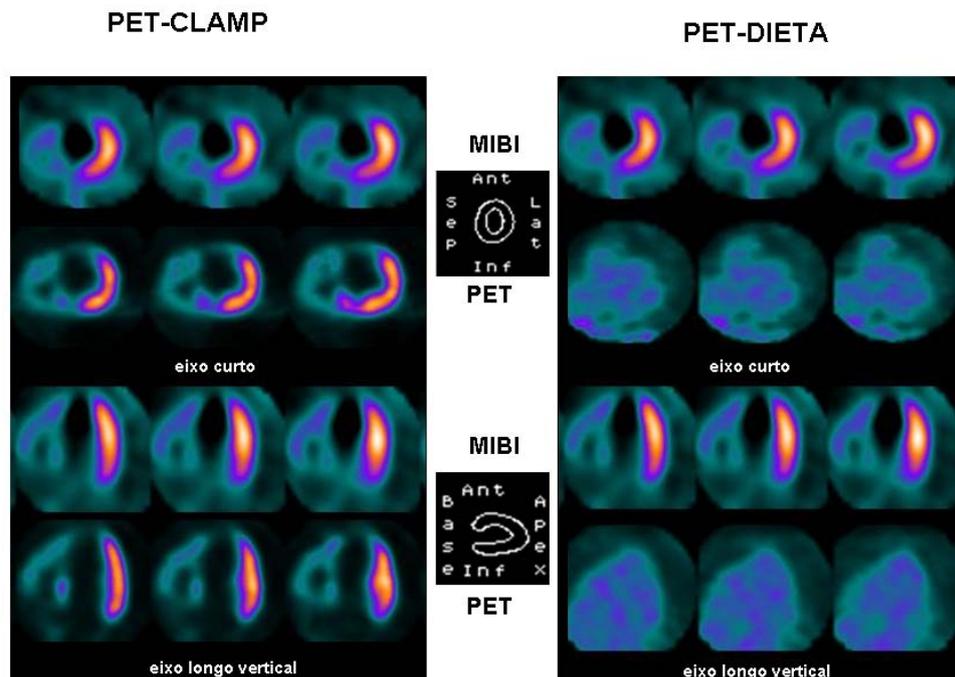


Figura 2 - Exemplo de PET-CLAMP e PET-DIETA mostrando ausência de *mismatch*

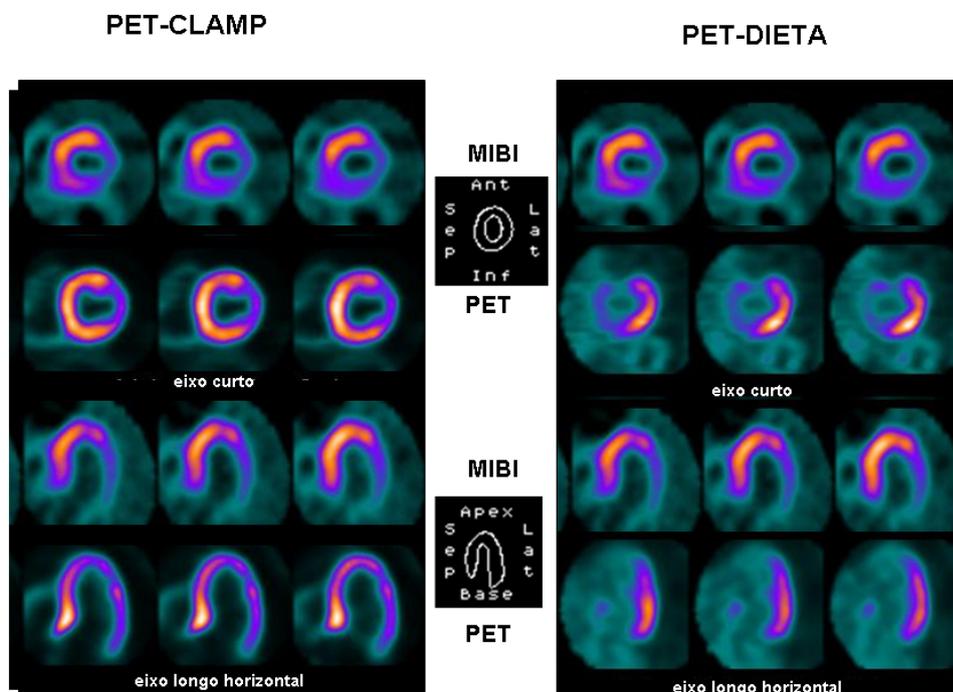


Figura 3 - Exemplo de PET-CLAMP e PET-DIETA mostrando presença de *mismatch* em região ínfero-lateral do VE

Estas análises também foram realizadas por meio do kappa ponderado (kp), considerando o número de segmentos positivos em cada região (tabela 13), território arterial (tabela 14) ou paciente. O índice kp calculado foi 0,75 (DP=0,04; IC95% 0,70-0,85; $p<0,01$) para a análise por região, 0,83 (DP=0,05; IC95% 0,73-0,83; $p<0,01$) por território arterial e 0,82 (DP=0,06; IC95% 0,71-0,94; $p<0,01$) por paciente, portanto, alcançando níveis considerados como de concordância quase perfeita⁷⁸.

Tabela 13 - Distribuição das regiões miocárdicas estudadas quanto ao número de áreas com presença de *mismatch* perfusão/metabolismo de acordo com os dois exames (análise visual)

DIETA	CLAMP				Total
	0	1	2	3	
0	162	4	5	0	171
1	3	4	5	2	14
2	3	0	14	2	19
3	0	0	1	5	6
Total	168	8	25	9	210

Tabela 14 - Distribuição dos territórios arteriais estudados quanto ao número de áreas com presença de *mismatch* perfusão/metabolismo de acordo com os dois exames (análise visual)

DIETA	CLAMP						Total
	0	1	2	3	4	5	
0	50	1	3	0	0	0	54
1	3	9	0	0	0	0	12
2	1	3	9	0	1	0	14
3	1	1	1	1	1	0	5
4	0	0	0	0	1	0	1
5	0	0	0	2	0	2	4
TOTAL	55	14	13	3	3	2	90

A análise da concordância por segmentos também foi feita nos subgrupos de pacientes NDM e DM. O índice k foi 0,78 (DP=0,05, IC95% 0,70-0,87;p<0,01) para o subgrupo NDM e 0,70 (DP=0,09, IC95% 0,42-0,98;p<0,01) para o subgrupo DM (tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição dos segmentos estudados quanto à presença de *mismatch* perfusão/metabolismo de acordo com a análise visual dos dois métodos, nos subgrupos de pacientes NDM e DM

Subgrupo	PET-DIETA/ PET-CLAMP				C	k	IC 95%	p
	+ / +	+ / -	- / +	- / -				
NDM	56	17	7	294	93,5%	0,78	0,70-0,87	<0,01
DM	5	1	3	127	97%	0,70	0,42-0,98	<0,01

C – concordância; k – índice kappa; IC – intervalo de confiança 95%

4.5.3 Análise das áreas de *mismatch* – avaliação semiquantitativa

Na análise conjunta dos dois exames utilizando a análise semiquantitativa do PET-DIETA e a análise visual do PET-CLAMP, o critério de positividade considerado para o PET-DIETA foi uma VC (variação de captação) superior a 17% em cada segmento. Também na análise semiquantitativa só foram considerados positivos aqueles segmentos que apresentavam hipoperfusão no MIBI.

Assim, no PET-CLAMP, foi detectado *mismatch* em 71 segmentos e, no PET-DIETA, em 64 segmentos. Quando analisamos conjuntamente, 38 segmentos foram considerados positivos para *mismatch* pelos dois métodos,

33 somente pelo método CLAMP, 26 apenas pelo método DIETA e 413 foram negativos por ambos (tabela 16). Ao realizar a análise estatística, encontramos um índice kappa (k) de 0,50 (DP=0,03; IC95% 0,44-0,55; $p < 0,01$), o que significa uma concordância moderada entre os exames. A tabela 16 mostra os valores de áreas de *mismatch* quando consideramos a análise com relação às regiões miocárdicas, território arterial e o próprio paciente, assim como os valores da estatística kappa.

Tabela 16 - Distribuição das áreas estudadas relativamente à presença de *mismatch*, tanto com relação à análise semiquantitativa do PET-DIETA utilizando a variação percentual de captação (com ponto de corte de 17%) em comparação com a análise visual do PET-CLAMP, ambas avaliadas conjuntamente com a perfusão miocárdica (MIBI)

Área	PET-DIETA (VC) / PET-CLAMP							
	+ / +	+ / -	- / +	- / -	C	k	IC95%	p
Segmento	38	33	26	413	88,4%	0,50	0,44-0,55	<0,01
Parede	30	18	11	91	80,6%	0,54	0,44-0,64	<0,01
Território arterial	25	10	7	48	81,1%	0,60	0,48-0,71	<0,01
Paciente	12	7	1	10	73,3%	0,48	0,27-0,70	<0,01

C – concordância; k – índice kappa; IC95% – intervalo de confiança 95%

4.5.4 Análise das áreas de *mismatch* – comparação com sintomas anginosos

A análise visual do PET-CLAMP (em conjunto com a análise perfusional do MIBI), considerado o padrão de referência no nosso estudo, foi comparado com a presença de sintomas anginosos no mesmo paciente.

Ao realizar a análise estatística, encontramos um índice kappa (k) de 0,05 (DP=0,13; IC95% -0,27-0,26; $p < 0,01$), o que significa uma concordância pobre entre os métodos⁷⁸.

4.6 EXAMES LABORATORIAIS

4.6.1 Dosagem de glicose sérica

A média da glicemia dos pacientes antes da realização do CLAMP (GLI1) foi 98,4mg/dl, mantendo-se em 98,3mg/dl após (GLI2), sem diferença significativa (teste de Friedman/teste de Dunn). Após a DIETA, o nível médio de glicemia (GLI3) foi 82,8mg/dl, inferior a GLI1 e GLI2 ($p < 0,01$ para ambos) (Tabela 17 e figura 4).

Tabela 17 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de glicemia sérica (GLI) nos tempos 1, 2 e 3 (GLI1, GLI2 e GLI3)

	Média	DP	IC95%		Mediana	Intervalo Interquartil		Valores	
			Mín	Máx		Mín	Máx	Min	Máx
GLI1	98,4	51,2	79,3	117,5	84,5	73,0	103,0	63,0	335,0
GLI2	100,3	32,1	88,3	112,3	95,5	74,0	121,5	58,0	191,0
GLI3	82,8	34,1	70,1	95,6	75,5	63,0	88,5	60,0	241,0

DP – desvio-padrão; IC95% - intervalo de confiança 95%
Valores em mg/dl.

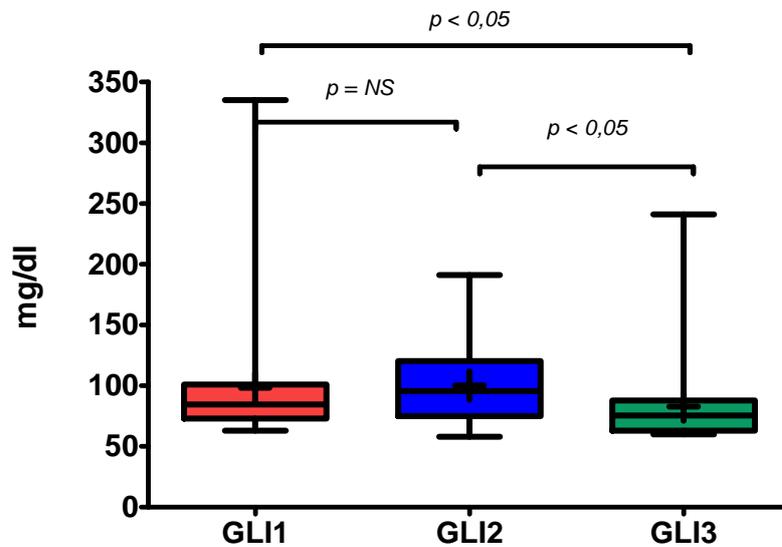


Figura 4 - Valores de glicemia antes de iniciar o CLAMP (em jejum)(GLI1), após o CLAMP (antes de injetar o ^{18}F FDG) (GLI2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (GLI3). As barras mostram a variação interquartil (25^o-75^o), média(+) e mediana (linha contínua)

Quando avaliamos o subgrupo NDM, os valores de GLI3 foram inferiores tanto aos de GLI1 quanto de GLI2 ($p < 0,01$ para ambos). Não houve diferença entre GLI1 e GLI2. No subgrupo DM, GLI3 foi inferior a GLI1 ($p < 0,05$), porém não houve diferença significativa nas demais comparações (GLI1XGLI2 e GLI2XGLI3). As tabelas 18 e 19 mostram os valores de tendência central e dispersão dos subgrupos NDM e DM, e a figura 5 evidencia a comparação entre os subgrupos.

Tabela 18 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de glicemia sérica (GLI) nos tempos 1, 2 e 3 (GLI1, GLI2 e GLI3), no subgrupo de pacientes não diabéticos

	Média	DP	IC95%		Mediana	Intervalo Interquartil		Valores	
			Mín	Máx		Mín	Máx	Min	Máx
GLI1	79,7	11,8	74,5	84,9	79,0	68,5	91,0	63,0	107,0
GLI2	89,0	21,9	79,3	98,8	84,0	69,0	106,0	58,0	140,0
GLI3	70,6	9,4	66,5	74,8	70,0	61,0	80,0	60,0	90,0

DP – desvio-padrão; IC95% - intervalo de confiança 95%
Valores em mg/dl.

Tabela 19 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de glicemia sérica (GLI) nos tempos 1, 2 e 3 (GLI1, GLI2 e GLI3), no subgrupo de pacientes diabéticos

	Média	DP	IC95%		Mediana	Intervalo Interquartil		Valores	
			Mín	Máx		Mín	Máx	Min	Máx
GLI1	149,9	79,5	83,4	216,3	125,5	105,5	157,0	88,0	335,0
GLI2	131,3	36,5	100,7	161,8	128,5	108,5	154,5	76,0	191,0
GLI3	116,4	52,8	72,2	160,5	95,5	89,5	119,0	82,0	241,0

DP – desvio-padrão; IC95% - intervalo de confiança 95%
Valores em mg/dl.

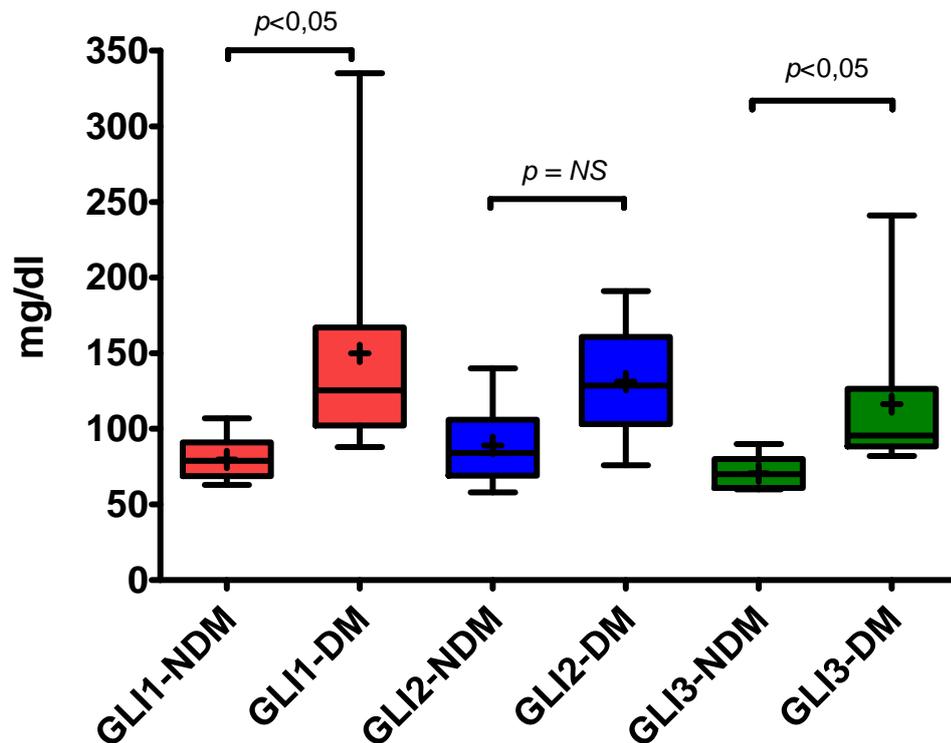


Figura 5 - Valores de glicemia antes de iniciar o CLAMP (em jejum)(GLI1), após o CLAMP (antes de injetar o ^{18}F FDG) (GLI2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (GLI3), em pacientes não diabéticos (NDM) e diabéticos (DM). As barras mostram a variação interquartil (25^o-75^o), média(+) e mediana (linha contínua)

4.6.2 Dosagem de insulina sérica

A insulinemia média dos pacientes antes da realização do CLAMP (INS1) foi $5,8\mu\text{U/ml}$, subindo para $474,6\mu\text{U/ml}$ após (INS2), com diferença significativa ($p < 0,01$, Friedman/Dunn). Após a DIETA, o nível médio de insulinemia (INS3) foi $4,7\mu\text{U/ml}$, sendo inferior a INS1 ($p < 0,05$) e INS2 ($p < 0,01$) (tabela 20 e figura 6).

Tabela 20 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de insulinemia sérica (INS) nos tempos 1, 2 e 3 (INS1, INS2 e INS3)

	Média	DP	IC95%		Mediana	Intervalo Interquartil		Valores	
			Mín	Máx		Mín	Máx	Min	Máx
INS1	5,8	3,3	4,5	7,2	4,9	3,7	8,2	2,4	16,2
INS2	474,6	512,2	263,1	686,0	305,1	141,9	576,8	84,0	2267
INS3	4,7	2,3	3,8	5,7	4,5	2,5	7,1	2,4	9,1

DP – desvio-padrão; IC95% - intervalo de confiança 95%
Valores em $\mu\text{U/ml}$.

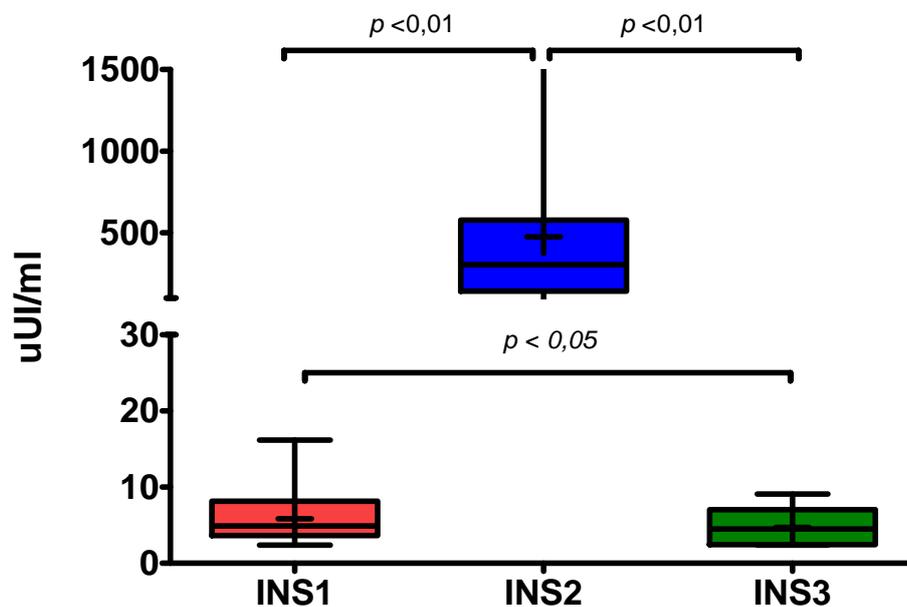


Figura 6 - Valores de insulinemia antes de iniciar o CLAMP (em jejum)(INS1), após o CLAMP (INS2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (INS3). As barras mostram a variação interquartil (25^o-75^o), média(+) e mediana (linha contínua)

No subgrupo NDM, não houve diferença significativa entre INS1 e INS3, sendo ambos inferiores aos valores de INS2 ($p < 0,01$). No subgrupo DM, a INS3 foi inferior a INS2 ($p < 0,01$), porém não houve diferença significativa nas demais comparações (INS1XINS2 e INS1XINS3) (Tabelas 21 e 22). A figura 7 evidencia a comparação entre os subgrupos NDM e DM.

Tabela 21 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de insulinemia sérica (INS) nos tempos 1, 2 e 3 (INS1, INS2 e INS3), no subgrupo de pacientes não diabéticos

	Média	DP	IC95%		Mediana	Intervalo Interquartil		Valores	
			Mín	Máx		Mín	Máx	Min	Máx
INS1	5,0	2,6	3,7	6,2	4,0	3,2	5,7	2,4	12,3
INS2	496,8	590,2	203,3	790,3	214,2	124,7	726,4	84,0	2267
INS3	4,3	2,1	3,3	5,4	3,5	2,4	6,4	2,4	9,1

DP – desvio-padrão; IC95% - intervalo de confiança 95%
Valores em $\mu\text{U/ml}$.

Tabela 22 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de insulinemia sérica (INS) nos tempos 1, 2 e 3 (INS1, INS2 e INS3), no subgrupo de pacientes diabéticos

	Média	DP	IC95%		Mediana	Intervalo Interquartil		Valores	
			Mín	Máx		Mín	Máx	Min	Máx
INS1	8,1	4,2	4,3	12,0	8,4	4,4	9,1	3,5	16,2
INS2	417,2	239,3	195,9	638,6	479,1	177,8	573,9	91,6	777,1
INS3	5,7	2,5	3,4	8,0	7,0	2,6	7,9	2,4	8,3

DP – desvio-padrão; IC95% - intervalo de confiança 95%
Valores em $\mu\text{U/ml}$.

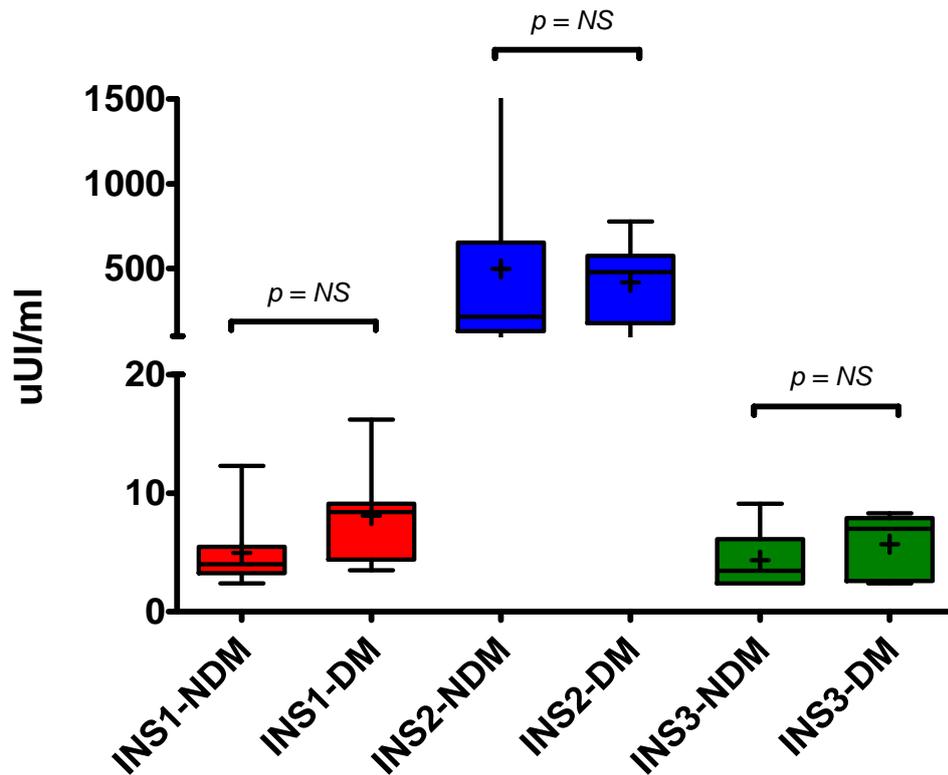


Figura 7 - Valores de insulinemia antes de iniciar o CLAMP (em jejum)(INS1), após o CLAMP (INS2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (INS3), em pacientes não diabéticos (NDM) e diabéticos (DM). As barras mostram a variação interquartil (25^o-75^o), média(+) e mediana (linha contínua)

4.6.3 Dosagens de ácidos graxos livres

Os valores médios encontrados nos pacientes, em mmol/l, foram 0,80 para AGL1, 0,52 para AGL2 e 0,97 para AGL3. A análise de variância mostrou diferença entre os grupos ($p < 0,01$), tanto para AGL1XAGL2 ($p < 0,01$) quanto para AGL1XAGL3 ($p < 0,05$) e AGL2XAGL3 ($p < 0,01$) (tabela 23 e figura 8). Quando analisamos os subgrupos, os valores de AGL1 e AGL3 foram maiores do que os de AGL2 ($p < 0,01$), porém sem diferença significativa entre eles (AGL1 e AGL3), tanto nos pacientes não diabéticos

quanto nos diabéticos (tabelas 24 e 25). A comparação entre os subgrupos está na figura 9.

Tabela 23 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de ácidos graxos livres (AGL) nos tempos 1, 2 e 3 (AGL1, AGL2 e AGL3)

	Média	DP	IC95%		Mediana	Intervalo Interquartil		Valores	
			Mín	Máx		Mín	Máx	Min	Máx
AGL1	0,80	0,18	0,73	0,86	0,75	0,67	0,89	0,56	1,19
AGL2	0,52	0,16	0,46	0,59	0,49	0,41	0,58	0,35	1,13
AGL3	0,97	0,25	0,88	1,07	0,97	0,78	1,10	0,66	1,75

DP – desvio-padrão; IC95% - intervalo de confiança 95%
Valores em mmol/l

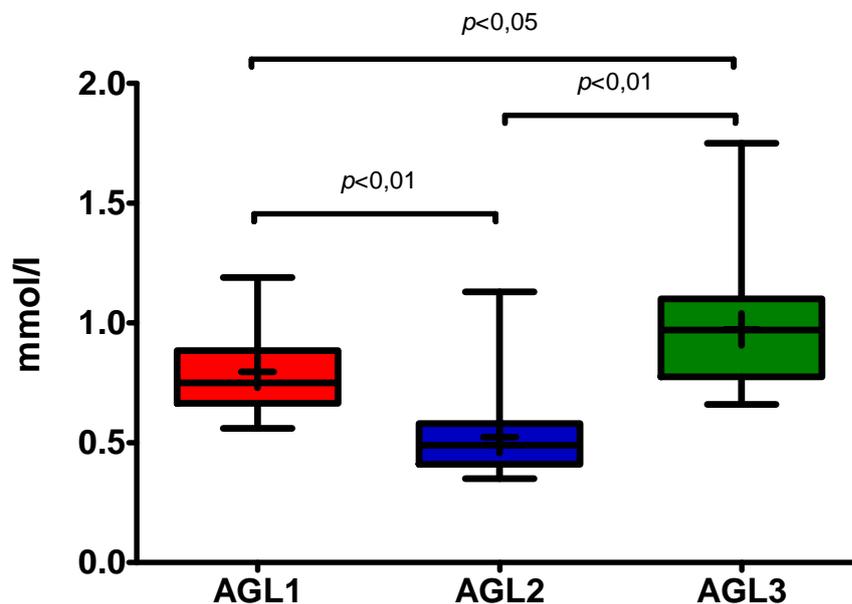


Figura 8 - Valores de ácidos graxos livres antes de iniciar o CLAMP (em jejum)(AGL1), após o CLAMP (antes de injetar o ^{18}F FDG) (AGL2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (AGL3). As barras mostram a variação interquartil (25^o-75^o), média(+) e mediana (linha contínua)

Tabela 24 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de ácidos graxos livres (AGL) nos tempos 1, 2 e 3 (AGL1, AGL2 e AGL3), no subgrupo de pacientes não diabéticos

	Média	DP	IC95%		Medi- ana	Intervalo Interquartil		Valores	
			Mín	Máx		Mín	Máx	Min	Máx
AGL1	0,79	0,18	0,71	0,87	0,71	0,66	0,89	0,56	1,19
AGL2	0,52	0,17	0,44	0,60	0,47	0,41	0,57	0,37	1,13
AGL3	0,96	0,25	0,84	1,07	0,92	0,78	1,08	0,66	1,75

DP – desvio-padrão; IC95% - intervalo de confiança 95%
Valores em mmol/l.

Tabela 25 - Medidas de tendência central e dispersão dos valores de ácidos graxos livres (AGL) nos tempos 1, 2 e 3 (AGL1, AGL2 e AGL3), no subgrupo de pacientes diabéticos

	Média	DP	IC95%		Medi- ana	Intervalo Interquartil		Valores	
			Mín	Máx		Mín	Máx	Min	Máx
AGL1	0,81	0,18	0,66	0,96	0,78	0,68	0,88	0,62	1,18
AGL2	0,54	0,15	0,41	0,67	0,52	0,42	0,67	0,35	0,78
AGL3	1,01	0,24	0,81	1,21	1,00	0,78	1,15	0,76	1,46

DP – desvio-padrão; IC95% - intervalo de confiança 95%
Valores em mmol/l.

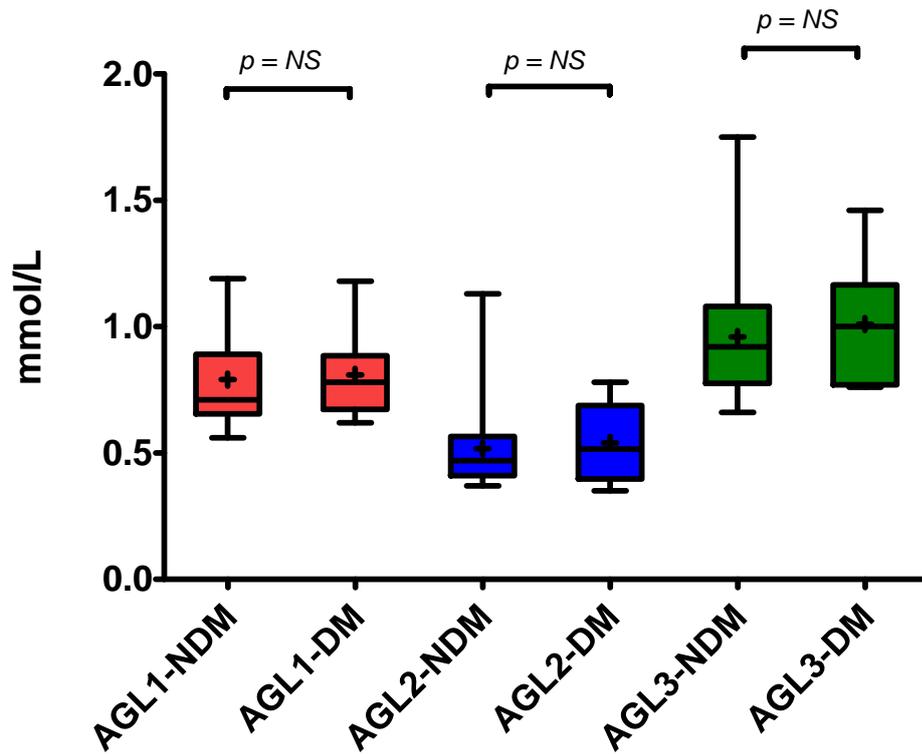


Figura 9 - Valores de AGL antes de iniciar o CLAMP (em jejum)(AGL1), após o CLAMP (AGL2) e após dieta com baixo teor de carboidratos (AGL3), em pacientes não diabéticos (NDM) e diabéticos (DM). As barras mostram a variação interquartil (25^o-75^o), média(+) e mediana (linha contínua)

5 DISCUSSÃO

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Analisando as características dos pacientes incluídos no estudo, trata-se de um grupo com idade média de 57 anos e com alta prevalência de fatores de risco para DAC, como HAS (63,3%), dislipidemia (76,7%) e obesidade (66,6%). Esses números são semelhantes aos de outros estudos comparando métodos de detecção de viabilidade miocárdica^{72,88-91}. A prevalência de DM foi 26% (oito pacientes). Essa prevalência permitiu, com limitações, algumas análises de subgrupos que foram realizadas.

Optamos neste estudo por não excluir ou criar um grupo separado para pacientes com DM tipo 2. O objetivo foi o de se aproximar o máximo possível da realidade diária de um serviço de Medicina nuclear, sem a seleção de pacientes. Os pacientes com DM tipo 1 foram excluídos pelas características metabólicas diferentes, principalmente quanto à resistência insulínica, o que poderia tornar a nossa amostra muito heterogênea⁹².

Quanto aos sintomas, a maioria (63,3%) estava em classe funcional I ou II da *New York Heart Association*. Nenhum paciente estava em classe funcional IV. Como se trata de estudo conduzido em pacientes encaminhados ambulatorialmente para a pesquisa de viabilidade miocárdica, provavelmente existiu aqui o viés da exclusão de pacientes com pior classe funcional. Apesar disso, esses números não diferem de maneira importante dos estudos citados há pouco, que também deram preferência a pacientes

com classe funcional igual ou inferior a III^{72,88,89}. Aproximadamente dois terços da amostra apresentavam angina, apesar de apenas 13,3% demonstrarem isquemia estresse-induzida no MIBI, com percentual médio de miocárdio isquêmico inferior a 5%. Não houve concordância entre a ocorrência de sintomas anginosos e a presença de viabilidade miocárdica nesses pacientes, avaliada pelo PET-CLAMP.

Alguns estudos na literatura permitiram participação de pacientes sem história prévia de IM^{72,90,91}. Essa característica, colocada como critério de inclusão, foi importante para garantir que todos os pacientes apresentassem áreas com deficit contrátil e perfusional no VE, condição adequada para a pesquisa de viabilidade miocárdica³⁶.

Nesta pesquisa, o tempo decorrido entre o último episódio de IM e a entrada no protocolo variou de 4 a 72 meses, com média de 20 meses. A inclusão de pacientes com um intervalo de tempo muito curto após episódio de IM poderia levar ao questionamento de possíveis áreas de miocárdio atordado, que ainda iriam recuperar função contrátil espontaneamente, sem intervenção^{24,27}. Apesar do intervalo de tempo para a recuperação metabólica e contrátil ainda ser controverso na literatura, é improvável a sua presença após quatro meses (menor tempo pós IM neste estudo)^{27,93}. O MH, por sua vez, conquanto fosse uma situação de proteção miocárdica contra a isquemia, quando não tratado, pode levar à ocorrência de morte celular e fibrose em um tempo variável, dependendo do grau de redução do fluxo sanguíneo^{6,30,93}. Assim, um intervalo de tempo muito longo após o IM poderia diminuir a prevalência de MH⁶.

Revascularização prévia foi encontrada em 16,6% da amostra, a maioria por via percutânea. Apesar de não ter sido expresso como critério de inclusão ou exclusão, um alto índice de revascularização poderia comprometer a prevalência de MH no estudo, visto que a recuperação funcional dessa área comumente ocorre após o restabelecimento do fluxo sanguíneo^{6,19}.

Todos os pacientes haviam realizado cinecoronariografia prévia. O perfil angiográfico dos pacientes corrobora a presença de DAC grave, com lesões importantes da ADA em quase 80% deles, além da presença de lesões biarterias em 23,3% e triarterias em 20% dos pacientes.

5.2 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO DO MIOCÁRDIO COM ^{99m}Tc-SESTAMIBI (MIBI)

A FEVE média dos pacientes incluídos no estudo foi 29,1%. Deficit acentuado da FEVE (abaixo de 35%) estava presente em 70% dos pacientes, demonstrando que o grupo estudado encaixava-se no proposto para a pesquisa, ou seja, com disfunção ventricular importante. O valor médio da FEVE é semelhante^{89,91} ou mesmo inferior^{72,90} a grande parte dos estudos com miocardiopatia isquêmica para pesquisa de viabilidade miocárdica. O estudo STICH, por exemplo, incluiu pacientes com FE inferior a 35%¹¹. Vale a pena frisar que a FEVE é o principal preditor de prognóstico

em pacientes com insuficiência cardíaca, constituindo esses pacientes um grupo de alto risco, com elevada morbidade e mortalidade⁴.

O subgrupo de pacientes com áreas de isquemia estresse-induzida apresentou valores de FEVE significativamente maiores quando comparados aos demais pacientes. Esses pacientes pertencem a um subgrupo com disfunção leve do VE, com melhor prognóstico, porém ainda de alto risco, como pode ser verificado pelos altos valores do SSS e SRS (21 e 17,8, respectivamente), e com grande área de deficiência perfusional em repouso (26,1%).

Acompanhando os níveis de FEVE, os volumes ventriculares calculados pelo *Gated-SPECT* evidenciam valores de VDF em torno de 200ml e de VSF em torno de 150ml, bem acima do limite de normalidade para o método (120ml para o VDF e 70ml para o VSF)⁸⁷.

Apesar de a presença de alteração contrátil ser uma condição essencial para a presença de MH, foi dada preferência à análise perfusional como parâmetro no MIBI para avaliação conjunta com o ¹⁸FDG para detecção das áreas de *mismatch*. Essa escolha está em concordância com vários outros estudos da literatura que utilizam a análise perfusional do MIBI, associada ao estudo metabólico com ¹⁸FDG, na pesquisa de viabilidade miocárdica^{14,34}. Além disso, o MIBI é um método primariamente de análise perfusional, tendo sido a análise da contratilidade desenvolvida posteriormente de forma complementar.

Esse grupo de pacientes apresentou um SSS alterado de forma acentuada (SSS médio de 27,7), que se associa a um alto risco de morte por causa cardíaca^{94,95}. Não houve grande diferença entre o SSS e o SRS, confirmando a pequena quantidade de isquemia desse grupo (SDS médio = 0,4). Uma abordagem muito utilizada é a expressão dos escores somados em termos de porcentagem de miocárdio acometido⁹⁵. Desta forma, tanto no estresse como no repouso, houve a média de 40% de hipoperfusão do VE. O valor percentual permite um entendimento mais adequado do comprometimento perfusional e da gravidade desse grupo de pacientes^{94,95}.

5.3 EXAMES LABORATORIAIS

Os níveis de glicemia foram semelhantes entre os tempos T1 e T2, o que era esperado, pois o objetivo da glicose administrada durante o *clamp* é a manutenção dos níveis glicêmicos estáveis, em virtude da ação da insulina, evitando assim hipoglicemia. Em T3, porém, o valor médio da glicemia (82,5mg/dl) foi inferior aos valores de T1 e T2, com diferença significativa, mostrando que a dieta pobre em carboidratos foi efetiva em diminuir o valor de glicemia basal e, conseqüentemente, o valor de insulinemia basal.

Isso pode ser confirmado pelos valores plasmáticos da insulina. Pela administração exógena de insulina, a insulinemia foi bastante superior após o *clamp* (T2), quando comparada com os valores em T1 e T3, comprovando

assim o intenso estímulo insulínico ao miocárdio durante a sua realização. O valor médio de INS3 ($4,7\mu\text{U/ml}$) foi menor do que o de INS1 ($5,8\mu\text{U/ml}$), com diferença significativa ($p<0,05$). Pelo metabolismo fisiológico, seria de esperar, após 24h com níveis glicêmicos situados próximos do limite mínimo, em decorrência da pouca ingestão de carboidratos, que o nível sérico de insulina diminuísse, ficando em níveis basais.

Quando dividimos os pacientes em não diabéticos (NDM) e diabéticos (DM), as glicemias mostraram diferença significativa entre os grupos. No subgrupo NDM, não houve diferença entre INS1 e INS3, provavelmente em virtude da diminuição do tamanho da amostra, o mesmo ocorrendo no subgrupo DM.

A dosagem sérica de ácidos graxos livres permitiu verificar diferenças importantes. Os valores da dosagem de AGL nos tempos 1, 2 e 3 diferem de forma significativa, com o nível de AGL2 inferior ao de AGL1 e AGL3, e o valor de AGL3 superior ao de AGL1. A insulina diminui os níveis circulantes de ácidos graxos livres pela inibição da lipólise^{14,70,96}. Com isso, ocorre um estímulo no miocárdio para a diminuição do consumo de AGL, substrato preferencial em repouso, e aumento do consumo de glicose^{70,96}. A insulina administrada durante o *clamp* diminui os níveis de AGL, justificando o menor valor detectado no exame, e comprovando a sua eficácia em estimular o consumo de glicose pelo miocárdio⁶. Por outro lado, o maior nível de AGL (e menor de INS) após dieta com restrição de carboidratos comprova a eficácia desta em diminuir a insulinemia e, conseqüentemente, aumentar os níveis de AGL, estimulando o seu consumo pelo miocárdio ao mesmo tempo em

que inibe o consumo de glicose. Essa situação metabólica, portanto, foi atingida com sucesso com o uso da dieta com baixo teor de carboidratos.

5.4 ¹⁸FDG-PET – ANÁLISE DO PREPARO

Durante ou após o *clamp*, 20% dos pacientes apresentaram hipoglicemia, sendo que dois terços destes exibiram sintomas. Trata-se de um percentual relativamente alto, que não permite a realização do *clamp* sem uma monitorização contínua da GC, mesmo após o seu término, por um período variável, em nossa opinião não inferior a 15 min. Não houve relação entre episódios de hipoglicemia e presença de DM ou uso de insulina adicional, porém houve com o tempo de *clamp*, sendo, assim, na prática da clínica, necessária atenção especial quando o *clamp* ultrapassa 50 minutos de duração. Outros estudos na literatura também evidenciaram risco de hipoglicemia nos pacientes submetidos ao *clamp*^{71,75}.

Apesar de o *clamp* utilizado ter sido simplificado, ainda assim, apresentou duração média de quase 60 min, variando de 35 até 100 min. Essa variação de tempo, superior a 1 h, é extremamente complicada na rotina dos serviços de Medicina nuclear que utilizam ¹⁸FDG⁷⁵, pois representa mais da metade da meia-vida do radiofármaco (110 min), período de tempo no qual a sua atividade cai pela metade; ou seja, um quarto da dose pode decair durante a espera pelo momento ideal de administração do ¹⁸FDG durante o *clamp*, sendo necessário, portanto, reservar uma atividade

maior (aproximadamente um terço a mais) para garantir a dose adequada para o paciente, ensejando um custo adicional importante para o exame, o qual já não é baixo⁴⁰. Além disso, a realização do *clamp* implica aumento de custo também pelo material médico-hospitalar utilizado para a sua realização.

O ¹⁸F₁₈FDG-PET realizado com o preparo DIETA, por sua vez, não implicou custos adicionais significativos. Como a dieta se resume apenas a um dia e não teve custo elevado, foi de fácil aceitação pelos pacientes. Caso seja implantada em rotina clínica a sua explicação pode ser realizada por pessoal técnico treinado. A injeção pode ser realizada na chegada do paciente, sem atrasos e não sendo necessário programar maior atividade de ¹⁸F₁₈FDG, reduzindo assim os custos. Não houve entre os pacientes, mesmo os diabéticos, relatos de sintomas de hipoglicemia, como tonturas, no dia do exame ou na véspera. Vale a pena ressaltar que, para os diabéticos, foi solicitada a suspensão das medicações hipoglicemiantes a partir de meio-dia na véspera do exame, com o objetivo de evitar episódios de hipoglicemia.

A dieta proposta implica um consumo aproximado, com seis refeições diárias, inferior a 20g de carboidratos, caracterizando-a como bastante restritiva. O objetivo foi possibilitar que, mesmo que algum paciente a tenha transgredido em algum momento do dia, a quantidade consumida de carboidratos em 24 horas não chegasse acima de 40-50g, o que ainda caracterizaria uma dieta restritiva^{76,77}.

5.5 ^{18}F FDG-PET – MÉTODO DE ANÁLISE DAS IMAGENS

5.5.1 Imagens com PET-CLAMP

Apesar de o ^{18}F FDG-PET ser considerado o padrão de referência para a pesquisa de viabilidade miocárdica, não existe consenso sobre a melhor forma de se avaliar as imagens para determinar a presença de miocárdio hibernado^{6,33,34,75}. O critério para se considerar uma área como viável no exame com ^{18}F FDG é variável⁶. Alguns estudos adotam como critério a análise da captação percentual de ^{18}F FDG (normalmente acima de 50%) ou mesmo da quantificação absoluta do consumo de glicose^{34,49}. Outros utilizam a análise perfusional ou contrátil associada à análise semiquantitativa visual do ^{18}F FDG, aplicadas neste estudo^{6,34}.

Quando empregada a análise perfusional, os agentes escolhidos são os mais variáveis possíveis³⁴. A análise perfusional com radiofármacos marcados com tecnécio-99m e com cloreto de tálio-201, pela sua maior disponibilidade e menor custo, têm sido bastante utilizados^{71,73}. Existem dois problemas principais com o seu emprego: primeiro, não são marcadores perfusionais puros, pois dependem da integridade metabólica para serem captados, o que pode levar a hipocaptação, por exemplo, em áreas de miocárdio atordado; segundo, são realizados em equipamentos diferentes do PET, com resolução espacial menor, o que torna difícil a comparação dos exames, principalmente quando usamos a segmentação automática⁶.

A análise visual por escores comparativa da perfusão com MIBI e do metabolismo de glicose com ^{18}F FDG no PET-CLAMP foi escolhida como o

padrão de referência no nosso estudo. Essa escolha se deu principalmente pela familiaridade da equipe com esse tipo de análise para o MIBI (o que, por sua vez, facilitaria também a análise do PET) e possibilidade de pareamento mais adequado entre os segmentos (corrigido visualmente), além de ser uma técnica bem aceita na literatura^{6,14,34}.

5.5.2 Imagens com PET-DIETA

No exame com CLAMP, o estímulo insulínico promove inibição da lipólise, causando diminuição dos níveis de AGL na circulação sangüínea, e estimulando então todo miocárdio viável, seja ele normal ou hibernado, a consumir glicose^{6,70}. Nas imagens do PET-CLAMP, portanto, haverá captação de glicose evidente em todas as áreas com miócitos viáveis, sendo a captação da área normal superior à da área hibernada. A situação metabólica é totalmente inversa após dieta com restrição de carboidratos. Como comprovado pelas dosagens de INS e AGL, os níveis de INS estão baixos e os de AGL altos, provocando um estímulo ao miócito normal (com perfusão preservada) para o consumo de AGL, transformados em energia pelo metabolismo oxidativo⁹⁶. Nas áreas com miocárdio em estado de hibernação, entretanto, existe hipoperfusão e, conseqüentemente, há déficit de oxigênio, impossibilitando a utilização do metabolismo oxidativo, sendo a única opção o metabolismo anaeróbio, com o consumo de glicose¹⁴. Portanto, nessa circunstância metabólica, somente a área de miocárdio hibernado capta o ¹⁸FDG. Quando presente, temos a imagem em *hot spot* (ponto quente), ou seja, uma área captante isolada. Áreas de fibrose

miocárdica não possuem captação de ^{18}F FDG, em qualquer situação metabólica.

Para o PET-DIETA, a análise visual por escores foi a mais importante. Por se tratar de método novo, sem descrição, foi difícil estabelecer um parâmetro adequado para determinação dos escores. A atividade do *pool* sanguíneo foi escolhida para comparação por se tratar de parâmetro objetivo presente em todos os exames.

O PET possibilita realizar quantificações absolutas do consumo de glicose por área do miocárdio, a partir da captação de ^{18}F FDG. Para isso, necessita aquisição dinâmica, ou seja, a aquisição de imagem se inicia assim que o material é injetado, e dura cerca de 50 minutos, contra 20 minutos de uma aquisição normal^{6,97}. Juntando isso ao fato de necessitar dosagens seqüenciais de glicose sérica, percebemos o quanto trabalhosa e pouco prática essa quantificação se torna, principalmente na rotina diária^{6,14}.

A análise semiquantitativa automática utiliza o ponto de maior captação de ^{18}F FDG para determinar o ponto máximo (100%), e, então, todas as outras áreas são quantificadas proporcionalmente a este. No PET-CLAMP, sempre a área de maior captação vai ser o miocárdio normal, pelo estímulo insulínico. No PET-DIETA, tanto essa área de maior captação pode ser o miocárdio hibernado, se estiver presente, ou pode ser o *pool* sanguíneo, no caso de não haver áreas de miocárdio hibernado, pois as áreas de miocárdio normal não captam ^{18}F FDG nessa situação metabólica. Por isso, decidimos utilizar a padronização descrita, usando a variação de captação dos segmentos com hipoperfusão (escore 1 a 4 ao MIBI) em

relação à média de captação dos segmentos com perfusão normal (escore 0 ao MIBI), em cada paciente.

A segmentação automática tem limitação no PET-DIETA. Os programas disponíveis realizam a construção dos mapas polares de 17 segmentos, desde o eixo menor do coração, normalmente determinando o ponto central e a partir dele, delimitando os cortes basais, médios e apicais. Além disso, estipulam pela diferença de captação a parede e a cavidade do VE^{87,98}. O ponto central pode ser corrigido visualmente no processamento das imagens. Essa segmentação funciona bem em exames aos quais há captação na parede do miocárdio. Em alguns exames com PET-DIETA, no entanto, que não apresentam áreas de *mismatch*, não há captação na parede miocárdica. Com isso, a análise quantitativa automática não consegue determinar com precisão os segmentos miocárdicos. Mesmo assim, não mudamos a forma de segmentação, pois, se realizássemos a correção visual dos segmentos, estaríamos indo contra um objetivo do estudo, que era tornar o procedimento o mais próximo possível da prática diária.

5.5.3 Análise das áreas de *mismatch* – ¹⁸FDG-PET

A análise visual por escores do PET-CLAMP evidenciou a presença de *mismatch* em 71 segmentos, totalizando assim 23,0% dos segmentos com hipoperfusão ao MIBI. Ao analisarmos conforme a região miocárdica, a presença de *mismatch* foi de 32,0%, com maior prevalência no ápice, seguido pela parede anterior e pela parede lateral. Na avaliação por território

arterial, foi encontrada uma prevalência de 38,9%, destacando o território da ACX. Se analisarmos por paciente, encontramos uma prevalência de *mismatch* na nossa amostra de 19 pacientes (63,3%).

A análise visual do PET-DIETA evidenciou a presença de *mismatch* perfusão-metabolismo em 25,5% dos segmentos hipoperfundidos ao MIBI. Novamente, do mesmo modo que para o PET-CLAMP, a prevalência de *mismatch* vai aumentando quando diminuimos a segmentação do VE: 32,7% de regiões com *mismatch*, com predomínio da região apical, e 40% dos territórios arteriais.

A prevalência de segmentos com *mismatch* neste estudo foi semelhante^{99,100} ou até mesmo um pouco inferior à de outros estudos da literatura¹⁰¹⁻¹⁰³. Uma das explicações é que a maioria dos estudos considera como áreas viáveis também os segmentos com MIBI e ¹⁸FDG-PET normais, e não só os segmentos com *mismatch*^{48,99,102-104}. Além disso, a utilização de um modelo de 17 segmentos aumenta a dificuldade de encontrar um pareamento perfeito entre o MIBI e o ¹⁸FDG-PET. Como os exames são feitos em equipamentos diferentes, a utilização de modelos com menos segmentos possivelmente minimizaria esse problema. No entanto, esse modelo é o recomendado pela AHA⁸⁰. Nesse estudo foi muito enfatizado a praticidade do método, e modelos de 17 segmentos são realizados pela maioria dos *softwares* comerciais disponíveis para análise de exames cardíacos.

Uma consideração inicial na análise das imagens do PET-DIETA foi o comportamento dos segmentos com perfusão normal com ^{99m}Tc-sestamibi.

No PET-CLAMP, espera-se que as áreas com perfusão normal ao MIBI apresentem captação preservada de ^{18}FDG , enquanto que, no PET-DIETA, essas áreas se apresentem hipocaptantes, por consumirem ácidos graxos (áreas classificadas como normais). Assim, o *mismatch* reverso (ou seja, áreas de perfusão normal com hipocaptação no PET-CLAMP ou com captação normal no PET-DIETA) é um achado inesperado no exame, podendo representar uma falha do método ou alguma situação metabólica ainda pouco conhecida, até mesmo área de miocárdio atordado¹⁰⁵. Além disso, no PET-DIETA, poderia ainda corresponder a uma falha do preparo, com o paciente não tendo realizado uma dieta restrita em carboidratos de forma adequada, pois, nesse caso, haveria consumo de glicose nas áreas de perfusão normal.

No PET-CLAMP, 5,5% dos segmentos com MIBI normal apresentavam captação preservada de ^{18}FDG (*mismatch* reverso). Com o PET-DIETA, vimos que apenas 7% dos segmentos apresentavam captação preservada de ^{18}FDG (*mismatch* reverso), sem diferença significativa em relação ao PET-CLAMP ($p=0,55$). Portanto, os dois exames foram semelhantes quanto ao comportamento das áreas de perfusão normal ao MIBI.

5.6 ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE PET-CLAMP E PET-DIETA

A comparação entre PET-CLAMP e PET-DIETA mostrou uma concordância substancial para áreas de *mismatch* (concordância de 94,5%, com um $k=0,78$). Esses valores se mantêm quando realizamos a análise por região do VE (91%/0,80), território arterial (90%/0,79) e paciente (90%/0,79). O kappa ponderado, quando consideramos o número de segmentos positivos em cada região, território arterial e paciente, nos dois métodos, corroborou os dados encontrados, variando de 0,75 para a análise por região e chegando até 0,83 na análise por território arterial.

Esses resultados mostram uma concordância muito boa entre os métodos, semelhante ou mesmo superior à encontrada na literatura para esses tipos de estudo. Wu *et al* encontraram um kappa de 0,62 para a análise de viabilidade miocárdica comparando o Tálzio-201 com a imagem por Ressonância Magnética¹⁰⁶. Burt *et al*, comparando ¹⁸FDG-SPECT com ¹⁸FDG-PET, com os pacientes na mesma condição metabólica, encontrou uma concordância de 91,8%, com um $k=0,76$ ¹⁰⁰. Srinivasan *et al*, comparando também ¹⁸FDG-PET e ¹⁸FDG-SPECT, encontrou $k=0,59$ ¹⁰².

Mesmo quando dividimos o grupo em NDM e DM, observamos que o grupo de NDM manteve concordância kappa de 0,78, enquanto no grupo DM caiu para 0,70. Esse valor, no entanto, ainda é considerado como concordância substancial, e pode refletir apenas o menor número de pacientes do subgrupo DM (oito pacientes). De qualquer forma, mostra que o PET-DIETA, possivelmente, pode ser realizado em pacientes com DM do

tipo 2. Isso é importante por que o exame com DIETA pode se tornar uma opção em pacientes com DM. Esses pacientes são problemáticos para a realização de ^{18}F FDG-PET, pois como têm uma resistência insulínica elevada, respondem menos ao estímulo com glicose oral para a produção de insulina². Assim, uma das poucas opções disponíveis para a realização do PET é com o *clamp*, que torna o exame mais demorado, ou com a utilização de derivados do ácido nicotínico².

A análise quantitativa por VC mostrou bons valores de kappa, quando utilizamos o valor de 17% como ponto de corte, variando de 0,50 na análise por segmento até 0,65 na análise por território arterial, todos situados na faixa de concordância moderada. Em razão das dificuldades da avaliação quantitativa, principalmente quanto à padronização da captação percentual e quanto à segmentação automática do miocárdio do VE, os valores encontrados de concordância, próximos aos achados da análise visual, são bastante significativos. Além disso, na avaliação automática, houve mínima interferência do operador, o que nos permite supor, ainda com maior certeza do que na análise visual, que esses resultados são bastante reprodutíveis.

5.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As áreas de *mismatch* tanto no PET-CLAMP quanto no PET-DIETA correspondem às áreas de MH; no entanto, não podemos excluir a presença de áreas de miocárdio atordado também com esse padrão. Estas áreas

teriam por definição perfusão preservada (não seriam hipocaptantes no MIBI), porém o ^{99m}Tc -sestamibi não é um marcador perfusional puro. Ele é captado a partir da integridade metabólica das mitocôndrias, a qual pode estar alterada nas áreas de miocárdio atordoado, principalmente nas fases iniciais, podendo levar a hipocaptação do ^{99m}Tc -sestamibi nestas áreas¹⁰⁵. Clinicamente, porém, esses pacientes tinham mais de três meses após episódio isquêmico agudo ou procedimento de revascularização, sendo assim a probabilidade de encontrar áreas de miocárdio atordoado remota²⁷. De qualquer forma, a presença de algumas áreas de miocárdio atordoado não invalidaria a comparação entre os exames.

Uma consideração a ser feita é a escolha do modelo de segmentação. Como os exames são feitos em equipamentos diferentes, a utilização de modelos com menos segmentos possivelmente minimizaria o erro no pareamento. Modelos de 17 segmentos, no entanto, são recomendados pela AHA, por possuírem aproximadamente a mesma quantidade de miocárdio por segmento⁸⁰. Ademais, no nosso estudo, foi muito enfatizada a praticidade do método. Esses modelos são realizados pela maioria dos *softwares* comerciais disponíveis para análise de exames cardíacos. Com isso, essa segmentação poderia ser utilizada sem dificuldade em qualquer serviço de Medicina nuclear. A segmentação automática apresentou no PET-DIETA dificuldade de localizar com precisão os segmentos cardíacos, principalmente nos pacientes sem áreas de *mismatch*. Essa, provavelmente, foi uma das principais causas de a análise automática ter sido inferior à visual.

Uma dificuldade inicial do estudo foi o aprendizado com a análise das imagens do PET-DIETA. Desde a reorientação das imagens adquiridas até a determinação dos escores, tudo foi realizado sem qualquer embasamento de literatura, por se tratar de método inédito. Com a determinação de parâmetros objetivos para classificação dos escores (em relação à captação da cavidade ventricular – *pool* sanguíneo), conseguimos padronizar o procedimento e torná-lo mais facilmente exeqüível e plenamente reproduzível em qualquer serviço de Medicina nuclear.

Uma limitação deste estudo é a falta de acompanhamento e avaliação pós-procedimento nos pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, com realização de exames para verificar a presença de melhora funcional nas áreas afetadas. O objetivo do estudo foi direcionado à comparação entre os dois exames, considerando que um deles é hoje o padrão de referência na literatura. Vários outros estudos com comparação entre exames para pesquisa de viabilidade miocárdica também não utilizaram avaliação pós revascularização^{99-104,106}. Ademais, vários estudos clínicos já demonstraram o valor do ¹⁸FDG-PET em relação à recuperação funcional e melhora clínica, quando demonstrada a presença de viabilidade miocárdica^{20,107}. Sabemos, ainda, que a indicação de revascularização nestes pacientes está relacionada a uma série de fatores, não só à presença de viabilidade miocárdica³³. Outro ponto analisado foi o fato de existirem na literatura muitas evidências de que essa melhora contrátil não deve ser considerada como o único critério de positividade para a presença de MH^{6,20,33}. Schinkel et al publicaram revisão recente do assunto, onde listam

pelo menos quatro formas diferentes de se avaliar a positividade para presença de viabilidade miocárdica: melhora contrátil segmentar, melhora contrátil global, melhora da capacidade de exercício e dos sintomas e o prognóstico a longo prazo³³.

Nessa mesma revisão, citam-se vários motivos para que não haja melhora contrátil em área de miocárdio hibernado na avaliação pós revascularização³³. Os exames funcionais, como o PET, não têm definição anatômica para quantificar, em determinado segmento, quanto de miocárdio viável e quanto de fibrose coexistem, e mesmo pequenas áreas de MH podem parecer muito captantes, pois as áreas de fibrose ao redor vão estar hipocaptantes^{36,108}. Alguns estudos defendem a posição de que é necessária a presença de viabilidade em pelo menos quatro segmentos ou 25% do miocárdio para que haja melhora contrátil, sendo essa melhora constante somente quando mais de oito segmentos são viáveis^{109,110}. Em um modelo de 17 segmentos, a detecção de mais de oito com MH significa a presença de hibernação em mais de 50% de todo o miocárdio do VE, situação clínica bastante incomum. Além disso, Di Carli et al mostraram que, a partir de 5% de miocárdio viável, já existe melhora de sobrevida no paciente submetido a revascularização³⁸. No nosso estudo, foi decidido considerar o paciente como positivo quando existissem pelo menos dois segmentos com MH, que totalizariam aproximadamente 12% do miocárdio.

Ficamos receosos, portanto, de que a falta de um critério definitivo para estabelecer quais seriam as áreas de MH após a revascularização viesse a prejudicar nossa análise, podendo creditar a falta de melhora

contrátil como falha do método de detecção de viabilidade, sem levar em conta todas as variáveis envolvidas. Essa análise, em técnica nova, possivelmente causaria uma desacreditação precoce do método. Por se tratar de uma nova técnica para a pesquisa de viabilidade miocárdica com ^{18}F FDG-PET, ainda sem qualquer estudo na literatura, preferimos no primeiro momento estabelecer o seu valor em relação ao método de referência, para depois podermos submetê-la a novas avaliações.

Acreditamos assim que a pesquisa de viabilidade miocárdica com ^{18}F FDG-PET, associada ao estudo perfusional com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, utilizando uma técnica de preparo com uma dieta restrita em carboidratos no dia anterior ao exame, é um método exeqüível e reproduzível em qualquer serviço de Medicina nuclear, e constitui promissora forma de estudo do metabolismo cardíaco, comparável ao estudo com ^{18}F FDG-PET utilizando o *clamp* hiperinsulínico euglicêmico, em termos de acurácia, e, possivelmente, com maior praticidade e segurança.

6 CONCLUSÕES

Este estudo permite extrair as seguintes conclusões:

- 1 a pesquisa de viabilidade miocárdica com ^{18}F FDG-PET, utilizando uma técnica de preparo com dieta restrita em carboidratos no dia anterior ao exame, apresenta concordância substancial com o método mais freqüentemente utilizado na literatura, ^{18}F FDG-PET com *clamp* hiperinsulínico euglicêmico, em relação à detecção de áreas de *mismatch* entre metabolismo de glicose e perfusão;
- 2 as áreas de perfusão normal (avaliadas com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi) apresentam padrão semelhante nas duas técnicas de preparo; e
- 3 a concordância substancial entre os dois exames se manteve em relação à capacidade de detecção de áreas de *mismatch* entre metabolismo de glicose e perfusão, quando avaliados os subgrupos de pacientes não diabéticos e diabéticos (com queda da concordância neste último, porém ainda mantendo concordância substancial).

ANEXOS

ANEXO A**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUM. DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F DN:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F DN:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**

INFLUÊNCIA DA DIETA COM BAIXO TEOR DE CARBOIDRATOS NA PESQUISA DE VIABILIDADE MIOCÁRDICA COM 18F-FLUORO-DESOXI-GLICOSE: ESTUDO COMPARATIVO COM O CLAMP HIPERINSULÍNICO EUGLICÊMICO

2. PESQUISADOR: FILADELFO RODRIGUES FILHO

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº** 98433

UNIDADE DO HCFMUSP: INCOR – INSTITUTO DO CORAÇÃO

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO x RISCO BAIXO
RISCO MÉDIO RISCO MAIOR

(probabilidade do indivíduo sofrer algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 MESES

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa:

A presença de áreas do coração que ainda estão vivas após um infarto é muito importantes para a diminuição do cansaço dos pacientes e para a melhora da qualidade de vida deles, bem como para possibilitar um tratamento mais adequado. Assim, estamos realizando uma pesquisa com uma nova metodologia para verificar se um coração que sofreu infarto ainda pode ser tratado. Essa avaliação é realizada em duas partes – ambas após a injeção na veia de material radioativo em doses seguras. Na primeira parte desse exame o material radioativo é injetado para ver quais as áreas do coração que não recebem sangue. Na segunda parte um outro material radioativo é injetado para saber quais destas áreas ainda estão vivas. No entanto, nesta segunda etapa, é necessária a injeção de um soro com insulina e glicose na veia por cerca de 30 minutos. Esse soro é trabalhoso, e precisa da medida da taxa de açúcar no sangue várias vezes para evitar que ela fique muito baixa e o senhor(a) sinta algum mal estar. Com o objetivo de tornar o exame mais fácil e seguro, estamos realizando um estudo para avaliar uma nova forma de fazer a segunda etapa do exame, onde será solicitado ao paciente que faça no dia anterior ao exame uma alimentação com pouco açúcar e massas, e assim não será necessária a injeção do soro com glicose e insulina.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Ao participar do estudo, o senhor(a) realizará o(s) mesmo(s) exame(s) que os pacientes que foram incluídos na pesquisa realizaram. A primeira etapa será realizada com a injeção de um material radioativo que se distribui no coração de acordo com o fluxo de sangue, que no caso do senhor não terá alteração significativa. A segunda etapa será realizada com a injeção de um soro com glicose e insulina na veia e várias medidas da taxa de açúcar no sangue, como de costume. Entretanto, será necessário que o senhor(a) retorne um outro dia para realizar essa segunda etapa novamente, só que dessa vez será mais simples: o senhor(a) fará no dia anterior ao exame uma alimentação com pouco açúcar e massas, que será orientada pelo médico do setor, e no dia do exame não será necessária a injeção do soro com glicose e insulina, porém ainda precisará fazer várias medidas da taxa de açúcar no sangue. Assim, poderemos comparar o resultado do(s) exame(s) que o senhor(a) realizou e comparar com os pacientes com infarto do coração.

3. desconfortos e riscos esperados:

Os riscos dessa pesquisa são mínimos. Os exames são realizados de rotina no nosso serviço, sem maiores complicações. O maior desconforto será ter que “pegar” a veia para injetar o material, e vir ao hospital por 2 a 3 dias para realizar os exames. Na primeira etapa, o esforço físico ou a injeção da substância que simula o efeito do esforço físico no coração será realizado sob supervisão de um médico, conforme a rotina do nosso setor. O material radioativo injetado é mínimo, em uma dose bastante segura. A quantidade de radiação que vai receber, juntando todos os

exames, é menor que a radiação de uma tomografia de crânio ou de um cateterismo do coração.

4. benefícios que poderão ser obtidos:

O senhor estará participando deste estudo como voluntário. Assim, o objetivo da participação neste protocolo de pesquisa não é trazer benefícios para o senhor(a), mas sim para outros pacientes que poderão se beneficiar dessa nova forma mais simples de fazer o exame. Na maioria das pesquisas, precisamos de um grupo de pessoas sem a doença em questão para ver como o exame se comporta em pessoas normais. Isso é chamado de grupo controle. Como voluntário, não há benefício direto. Não haverá qualquer tipo de remuneração financeira pela participação neste estudo. Haverá, se necessário, apenas uma ajuda de custo para ressarcir os custos com locomoção, devidamente comprovados.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Como voluntário, não se aplicam procedimentos alternativos. A alternativa é não realizar os exames, o que não acarretará em nenhum prejuízo para o paciente.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas - Você poderá ter acesso, a qualquer momento, sobre informações dos exames realizados, riscos e benefícios desta e tirar dúvidas com a equipe médica quando desejado.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. - A qualquer momento você poderá deixar de participar do estudo, sem que com isso você deixe de receber acompanhamento adequado ou receba qualquer tipo de punição.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade - todas as informações fornecidas pelo senhor(a) serão mantidas em completo sigilo, como também os resultados de seus exames.
4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa- independentemente de sua participação na pesquisa você sempre terá direito ao atendimento médico no HC-FMUSP.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa - os riscos decorrentes desta pesquisa são mínimos, como já explicados, sem danos à saúde, não estando prevista indenização adicional por danos à sua saúde decorrentes desta pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

. Dr. Filadelfo Rodrigues Filho
. tel: 3069 5194/91572253

e-mail: filadelfo.filho@incor.usp.br

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Nada a declarar

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2007.

assinatura do sujeito da pesquisa ou
responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO B

IMAGEM 1 - Exemplo de PET-CLAMP e PET-DIETA mostrando presença de *mismatch* em região inferior do VE

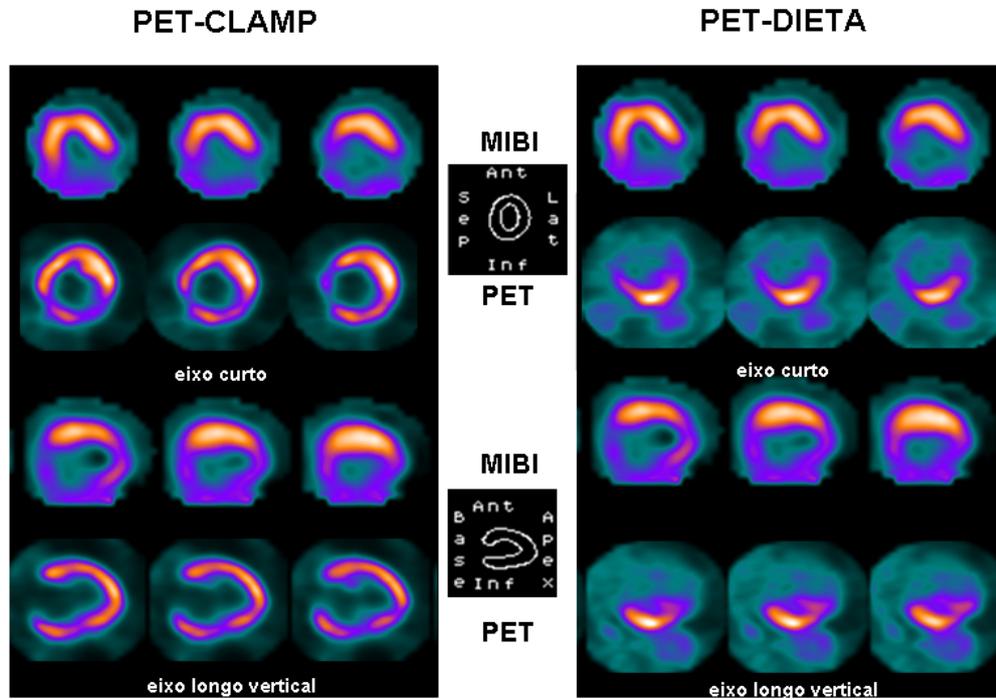


IMAGEM 2 - Exemplo de PET-CLAMP e PET-DIETA mostrando presença de *mismatch* em região inferior e lateral do VE

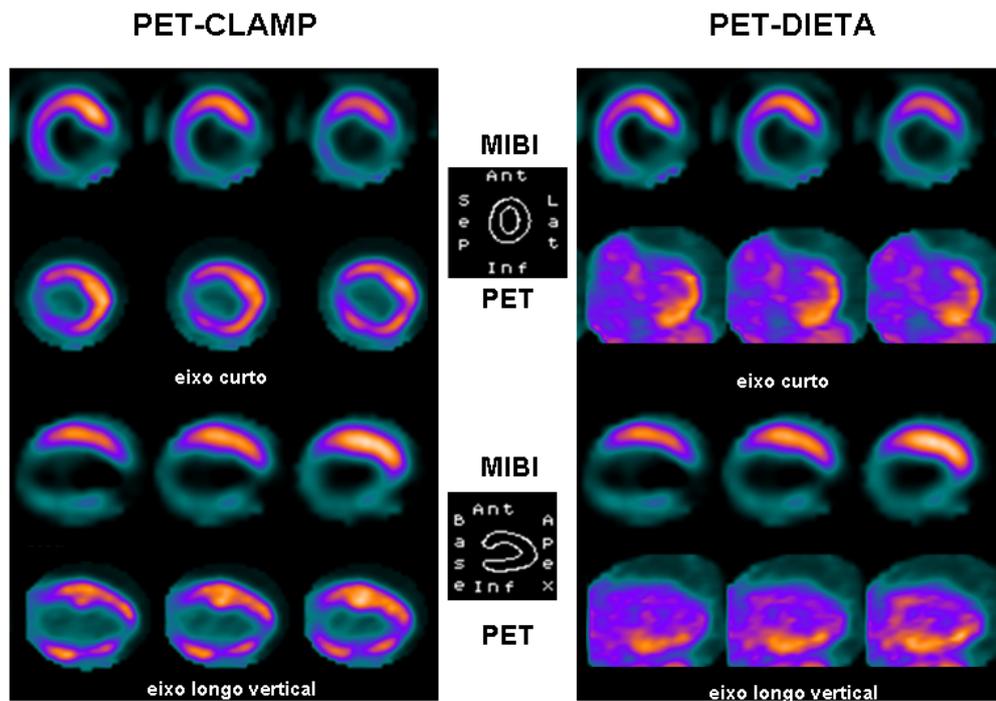


IMAGEM 3 - Exemplo de PET-CLAMP e PET-DIETA mostrando presença de *mismatch* em região anterior do VE, mais evidente no PET-DIETA

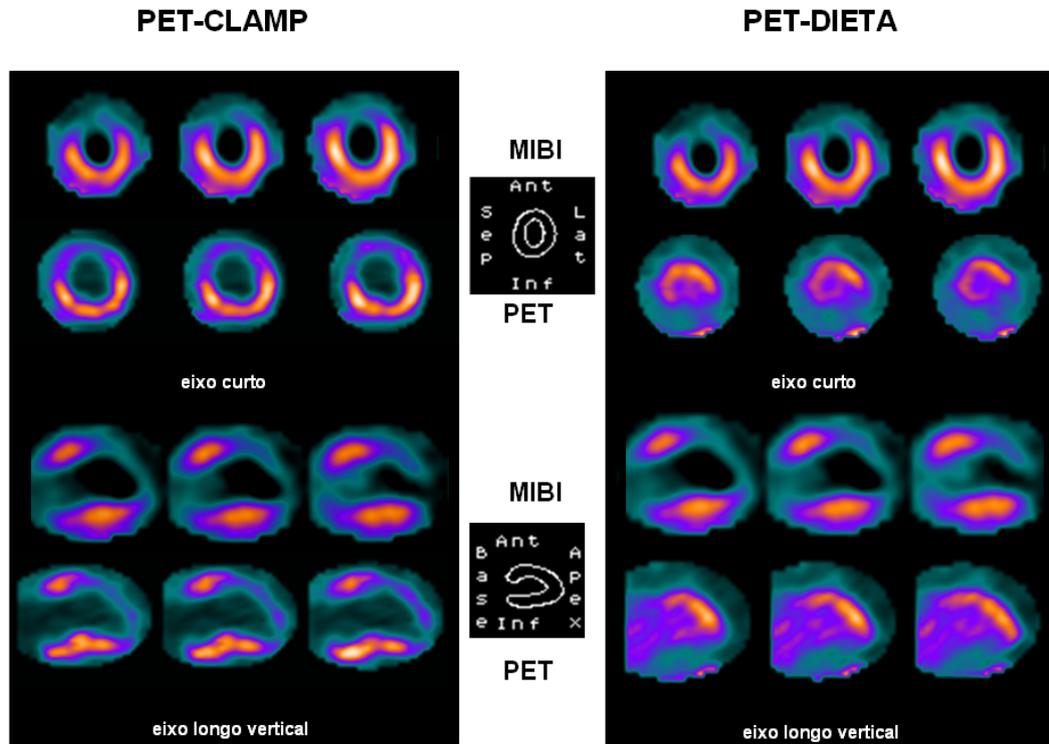
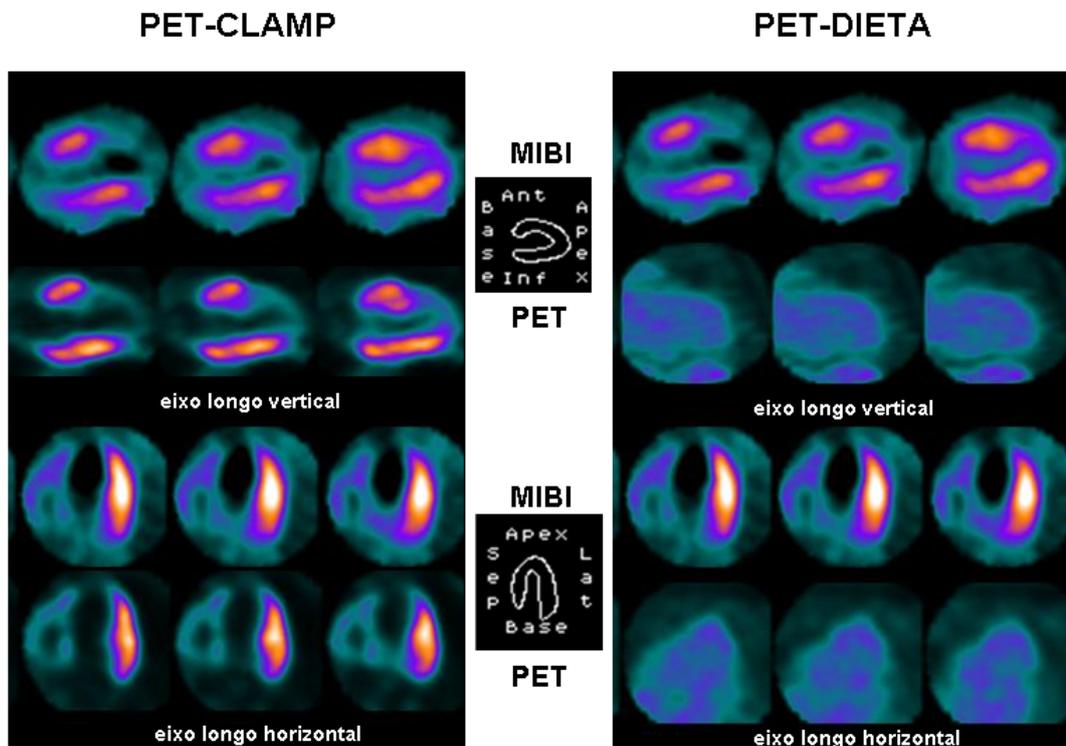


IMAGEM 4 - Exemplo de PET-CLAMP e PET-DIETA mostrando ausência de áreas de *mismatch* nos dois exames



7 REFERÊNCIAS

1. Alexanderson E, Ricalde A, Meave A. Myocardial viability, its importance for the therapeutic decision. *Arch Cardiol Mex*. 2005 Jan-Mar;75(1):13-22.
2. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med*. 2007 Jul;48(7):1135-46.
3. Araujo DV, Tavares LR, Verissimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Custo da insuficiencia cardiaca no Sistema Unico de Saude. *Arq Bras Cardiol*. 2005 May;84(5):422-7.
4. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79 Suppl 4:1-30.
5. I Diretriz Latino-americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Sep;85 Suppl 3:49-94; 1-48.
6. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):103-14.
7. Joyce D, Loebe M, Noon GP, McRee S, Southard R, Thompson L, et al. Revascularization and ventricular restoration in patients with ischemic heart failure: the STICH trial. *Curr Opin Cardiol*. 2003 Nov;18(6):454-7.

8. Batlouni M. Diretrizes da SBC para o diagnóstico e tratamento da Insuficiência Cardíaca: aspectos relevantes na prática clínica. In: Timerman A, César LAM, editors. *Manual de Cardiologia - SOCESP*. São Paulo: Atheneu Editora; 2000. p. 53-65.
9. O'Connor CM. The new heart failure guidelines: strategies for implementation. *Am Heart J*. 2007 Apr;153(4 Suppl):2-5.
10. Pitt M, Lewis ME, Bonser RS. Coronary artery surgery for ischemic heart failure: risks, benefits, and the importance of assessment of myocardial viability. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001 Mar-Apr;43(5):373-86.
11. Velazquez EJ, Lee KL, O'Connor CM, Oh JK, Bonow RO, Pohost GM, et al. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Dec;134(6):1540-7.
12. Rahimtoola SH, La Canna G, Ferrari R. Hibernating myocardium: another piece of the puzzle falls into place. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):978-80.
13. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Giombolini C, Ragni T, et al. Patients with hibernating myocardium show altered left ventricular volumes and shape, which revert after revascularization: evidence that dyssynergy might directly induce cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):969-77.
14. I diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre cardiologia nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2002 Jun;78 Suppl 3:1-42.
15. Bonow R. Assessment of myocardial viability in hibernating myocardium. In: Murray I, Ell P, editors. *Nuclear medicine in clinical*

- diagnosis and treatment*. Editora Churchill Livingstone; 1998. p. 1453-61.
16. Gersh B, Braunwald E, Bonow R. Chronic coronary artery disease. . In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editors. *Heart disease – a textbook of cardiovascular medicine*: WB Saunders; 2000. p. Pg. 1272-352.
 17. Myers WO, Davis K, Foster ED, Maynard C, Kaiser GC. Surgical survival in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Ann Thorac Surg*. 1985 Sep;40(3):245-60.
 18. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med*. 1998 Jul 16;339(3):173-81.
 19. Heusch G, Schulz R, Rahimtoola SH. Myocardial hibernation: a delicate balance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Mar;288(3):H984-99.
 20. Shanmugam G, Legare JF. Revascularization for ischaemic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2008 Mar;23(2):148-52.
 21. Camici P, Rosen S, Spinks T. Positron emission tomography. In: Murray I, Ell P, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Churchill Livingstone 1998. p. 1353-67.
 22. Samady H, Elefteriades JA, Abbott BG, Mattera JA, McPherson CA, Wackers FJ. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation*. 1999 Sep 21;100(12):1298-304.
 23. Soares Jr J. Diagnóstico da viabilidade do miocárdio. In: Thom AF, Smanio PEP, editors. *Medicina Nuclear em Cardiologia: da metodologia à clínica* São Paulo: Atheneu; 2007. p. 199-211.

24. Kalil Filho R, Nicolau J. Diferenças entre miocárdio "hibernado" e "atordoado" e seus significados In: Timerman A, César LAM, editors. *Manual de Cardiologia - SOCESP*. São Paulo: Atheneu Editora; 2000. p. 152-3.
25. Beller G. Relative merits of cardiovascular diagnostic techniques. In: Braunwald E ZD, e Libby P, editor. *Heart disease – a textbook of cardiovascular medicine*: Editora WB Saunders 2000; 2000. p. 422-42.
26. Schelbert H. Clinical applications of positron emission tomography. In: Murray I, Ell P, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*: Editora Churchill Livingstone; 1998. p. 1509-23.
27. Bolli R. Basic and clinical aspects of myocardial stunning. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998 May-Jun;40(6):477-516.
28. Hernandez-Pampaloni M, Bax JJ, Morita K, Dutka DP, Camici PG. Incidence of stunned, hibernating and scarred myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Mar;32(3):314-21.
29. Wu KC, Lima JA. Noninvasive imaging of myocardial viability: current techniques and future developments. *Circ Res*. 2003 Dec 12;93(12):1146-58.
30. Angelini A, Maiolino G, La Canna G, Ceconi C, Calabrese F, Pettenazzo E, et al. Relevance of apoptosis in influencing recovery of hibernating myocardium. *Eur J Heart Fail*. 2007 Apr;9(4):377-83.
31. Wissner E, Mookadam F. Thirty-four years of hibernating myocardium: a case report. *J Nucl Cardiol*. 2007 Sep-Oct;14(5):745-9.

32. Canty JM, Jr., Fallavollita JA. Hibernating myocardium. *J Nucl Cardiol.* 2005 Jan-Feb;12(1):104-19.
33. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol.* 2007 Jul;32(7):375-410.
34. Knuuti J, Schelbert HR, Bax JJ. The need for standardisation of cardiac FDG PET imaging in the evaluation of myocardial viability in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, 2002 Sep;29(9):1257-66.
35. Travin MI, Bergmann SR. Assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med.* 2005 Jan;35(1):2-16.
36. Soares Jr J. Diagnóstico da viabilidade do miocárdio. In: Thom AF, Smanio PEP, editors. *Medicina Nuclear em Cardiologia: da metodologia à clínica.* São Paulo: Atheneu; 2007. p. 199-211.
37. Schinkel AF, Poldermans D, Rizzello V, Vanoverschelde JL, Elhendy A, Boersma E, et al. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Feb;127(2):385-90.
38. Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 1994 Mar 15;73(8):527-33.
39. Thom AF, Barboza MF. Radiofármacos utilizados em exames cardiológicos em Medicina Nuclear. In: Thom AF, Smanio PEP,

- editors. *Medicina Nuclear em Cardiologia: da metodologia à clínica*. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 45-56.
40. Robilotta CC. A tomografia por emissão de positrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. *Rev Panam Salud Publica*. 2006 Aug-Sep;20(2-3):134-42.
 41. Mesotten L, Maes A, Hambye AS, Everaert H, Van den Maegdenbergh V, Franken P, et al. Nuclear cardiology, Part IV: Viability. *J Nucl Med Technol*. 1999 Jun;27(2):93-102; quiz 4-5.
 42. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Schechtman KB, Conversano A, et al. Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 15;22(6):1587-97.
 43. Herrero P, Kisrieva-Ware Z, Dence CS, Patterson B, Coggan AR, Han DH, et al. PET measurements of myocardial glucose metabolism with 1-11C-glucose and kinetic modeling. *J Nucl Med*. 2007 Jun;48(6):955-64.
 44. Bergmann SR. Use and limitations of metabolic tracers labeled with positron-emitting radionuclides in the identification of viable myocardium. *J Nucl Med*. 1994 Apr;35(4 Suppl):15S-22S.
 45. Wackers F SR, e Zater B. Nuclear Cardiology. In: Braunwald E ZD, e Libby P, editor. *Heart disease – a textbook of cardiovascular medicine*: Editora WB Saunders; 2000. p. 273-321.
 46. von Schulthess GK. Radiopharmaceuticals for Clinical PET, PET-CT and SPECT-CT. In: von Schulthess GK, editor. *Molecular Anatomic*

- Imaging*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 105-8.
47. Gropler RJ, Siegel BA, Lee KJ, Moerlein SM, Perry DJ, Bergmann SR, et al. Nonuniformity in myocardial accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in normal fasted humans. *J Nucl Med*. 1990 Nov;31(11):1749-56.
 48. Atualizacao da diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Apr;86 Suppl 1:10-35.
 49. Morita K, Katoh C, Yoshinaga K, Noriyasu K, Mabuchi M, Tsukamoto T, et al. Quantitative analysis of myocardial glucose utilization in patients with left ventricular dysfunction by means of 18F-FDG dynamic positron tomography and three-compartment analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jul;32(7):806-12.
 50. Nakagawa K, Namba H, Iyo M, Fukushi K, Irie T, Yamanouchi M, et al. Simplified PET quantitation of myocardial glucose utilization. *J Nucl Med*. 1995 Nov;36(11):2094-102.
 51. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Teras M, Saraste M, Harkonen R, et al. The value of quantitative analysis of glucose utilization in detection of myocardial viability by PET. *J Nucl Med*. 1993 Dec;34(12):2068-75.
 52. Brenner W, Vernon C, Muzi M, Mankoff DA, Link JM, Conrad EU, et al. Comparison of different quantitative approaches to 18F-fluoride PET scans. *J Nucl Med*. 2004 Sep;45(9):1493-500.
 53. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R, et al. Prediction of reversible ischemia after revascularization.

- Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation*. 1995 Mar 15;91(6):1697-705.
54. Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli G, Galli L, et al. Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med*. 1992;19(10):874-81.
 55. Kam BL, Valkema R, Poldermans D, Bax JJ, Reijns AE, Rambaldi R, et al. Feasibility and image quality of dual-isotope SPECT using 18F-FDG and (99m)Tc-tetrofosmin after acipimox administration. *J Nucl Med*. 2003 Feb;44(2):140-5.
 56. Tamaki N, Ohtani H, Yamashita K, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R, et al. Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-201 reinjection: comparison with positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose. *J Nucl Med*. 1991 Apr;32(4):673-8.
 57. Bax JJ, Visser FC, Raymakers PG, Van Lingen A, Cornel JH, Huitink JM, et al. Cardiac 18F-FDG-SPET studies in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus during hyperinsulinaemic euglycaemic clamping. *Nuclear medicine communications*. 1997 Mar;18(3):200-6.
 58. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, van Lingen A, Elhendy A, Boersma E, et al. Feasibility, safety and image quality of cardiac FDG studies during hyperinsulinaemic-euglycaemic clamping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Apr;29(4):452-7.
 59. Slart RH, Bax JJ, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Irwan R, Sluiter WJ, et al. Prediction of functional recovery after revascularization in patients with chronic ischaemic left ventricular

- dysfunction: head-to-head comparison between 99mTc-sestamibi/18F-FDG DISA SPECT and 13N-ammonia/ 18F-FDG PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006 Jun;33(6):716-23.
60. Van der Lee KA, Willemsen PH, Samec S, Seydoux J, Dulloo AG, Pelsers MM, et al. Fasting-induced changes in the expression of genes controlling substrate metabolism in the rat heart. *J Lipid Res*. 2001 Nov;42(11):1752-8.
61. Fallavollita JA. Spatial heterogeneity in fasting and insulin-stimulated (18)F-2-deoxyglucose uptake in pigs with hibernating myocardium. *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8):908-14.
62. Schelbert HR, Prior JO. Positron Emission Tomography. In: Fuster V, Alexander R, O'Rourke R, editors. *Hurst's the Heart*. 11 ed. Nova lorque: McGraw-Hill Professional; 2004. p. 667-95.
63. Maki M, Luotolahti M, Nuutila P, Iida H, Voipio-Pulkki LM, Ruotsalainen U, et al. Glucose uptake in the chronically dysfunctional but viable myocardium. *Circulation*. 1996 May 1;93(9):1658-66.
64. Ding HJ, Shiao YC, Wang JJ, Ho ST, Kao A. The influences of blood glucose and duration of fasting on myocardial glucose uptake of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Nuclear medicine communications*. 2002 Oct;23(10):961-5.
65. Rodrigues Filho F, Soares Jr J, Giorgi M, Izaki M, Meneghetti J. Aterosclerose - Caso 7. In: Serrano-Jr CV, Tarasoutchi F, Jatene FB, Mathias-Jr W, editors. *Cardiologia baseada em relatos de casos*. São Paulo: Manole; 2006. p. 22-7.

66. Inglese E, Leva L, Matheoud R, Sacchetti G, Secco C, Gandolfo P, et al. Spatial and temporal heterogeneity of regional myocardial uptake in patients without heart disease under fasting conditions on repeated whole-body 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2007 Oct;48(10):1662-9.
67. Israel O, Weiler-Sagie M, Rispler S, Bar-Shalom R, Frenkel A, Keidar Z, et al. PET/CT quantitation of the effect of patient-related factors on cardiac 18F-FDG uptake. *J Nucl Med.* 2007 Feb;48(2):234-9.
68. Schelbert HR. Metabolic imaging to assess myocardial viability. *J Nucl Med.* 1994 Apr;35(4 Suppl):8S-14S.
69. Knuuti MJ, Saraste M, Nuutila P, Harkonen R, Wegelius U, Haapanen A, et al. Myocardial viability: fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. *Am Heart J.* 1994 Apr;127(4 Pt 1):785-96.
70. Monti LD, Lucignani G, Landoni C, Moresco RM, Piatti P, Stefani I, et al. Myocardial glucose uptake evaluated by positron emission tomography and fluorodeoxyglucose during hyperglycemic clamp in IDDM patients. Role of free fatty acid and insulin levels. *Diabetes.* 1995 May;44(5):537-42.
71. Kuhl HP, Lipke CS, Krombach GA, Katoh M, Battenberg TF, Nowak B, et al. Assessment of reversible myocardial dysfunction in chronic ischaemic heart disease: comparison of contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance and a combined positron emission tomography-single photon emission computed tomography imaging protocol. *Eur Heart J.* 2006 Apr;27(7):846-53.
72. Schroder O, Hor G, Hertel A, Baum RP. Combined hyperinsulinaemic glucose clamp and oral acipimox for optimizing metabolic conditions

- during 18F-fluorodeoxyglucose gated PET cardiac imaging: comparative results. *Nucl Med Commun*. 1998 Sep;19(9):867-74.
73. Knuuti MJ, Yki-Jarvinen H, Voipio-Pulkki LM, Maki M, Ruotsalainen U, Harkonen R, et al. Enhancement of myocardial [fluorine-18]fluorodeoxyglucose uptake by a nicotinic acid derivative. *J Nucl Med*. 1994 Jun;35(6):989-98.
74. Arsos G, Weijs L, de Haas M, de Vrey E, de Klerk J. Intense [18F]FDG tongue uptake in a case of acipimox-related angio-oedema during FDG-PET myocardial viability study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Aug;34(8):1320-1.
75. Bax JJ, Veening MA, Visser FC, van Lingen A, Heine RJ, Cornel JH, et al. Optimal metabolic conditions during fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging; a comparative study using different protocols. *Eur J Nucl Med*, 1997 Jan;24(1):35-41.
76. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2007 Aug;86(2):276-84.
77. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet*. 2004 Sep 4-10;364(9437):897-9.
78. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005 Mar;85(3):257-68.
79. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16;40(8):1531-40.
80. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002 Jan 29;105(4):539-42.
81. Berman DS, Kang X, Van Train KF, Lewin HC, Cohen I, Areeda J, et al. Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7):1987-95.
82. Rodrigues Filho F, Smanio P. Estratificação de risco na coronariopatia crônica. In: Thom AF, Smanio PEP, editors. *Medicina Nuclear em Cardiologia: da metodologia à clínica*, São Paulo: Atheneu; 2007. p. 221-31.
83. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 1995 Nov;36(11):2138-47.
84. Bacharach SL, Bax JJ, Case J, Delbeke D, Kurdziel KA, Martin WH, et al. PET myocardial glucose metabolism and perfusion imaging: Part 1- Guidelines for data acquisition and patient preparation. *J Nucl Cardiol*. 2003 Sep-Oct;10(5):543-56.
85. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res*. 2002 Dec;10 Suppl 2:105S-15S.

-
86. The Criteria Committee of the New York Heart Association: *Nomenclatura and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*, 9th.Ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994. apud AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. . *Circulation*. 1994 Jul;90(1):644-5.
 87. Germano G, Kavanagh PB, Slomka PJ, Van Kriekinge SD, Pollard G, Berman DS. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: the Cedars-Sinai approach. *J Nucl Cardiol*. 2007 Jul;14(4):433-54.
 88. Knuesel PR, Nanz D, Wyss C, Buechi M, Kaufmann PA, von Schulthess GK, et al. Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance: relation to functional outcome after revascularization. *Circulation*. 2003 Sep 2;108(9):1095-100.
 89. Pagano D, Bonser RS, Townend JN, Ordoubadi F, Lorenzoni R, Camici PG. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischaemic heart failure. *Heart*. 1998 Mar;79(3):281-8.
 90. vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Uebis R, Messmer BJ, et al. Recovery of regional left ventricular dysfunction after coronary revascularization. Impact of myocardial viability assessed by nuclear imaging and vessel patency at follow-up angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Oct;28(4):948-58.
 91. Schinkel AF, Poldermans D, Rizzello V, van Domburg RT, Valkema R, Elhendy A, et al. Impact of diabetes mellitus on prediction of clinical outcome after coronary revascularization by 18F-FDG SPECT in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Nucl Med*. 2006 Jan;47(1):68-73.

-
92. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):88-136.
 93. Depre C, Vatner SF. Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium. *Heart Fail Rev*. 2007 Dec;12(3-4):307-17.
 94. Hayes SW, Berman DS, Hachamovitch R, Germano G. Myocardial perfusion imaging for cardiac risk stratification. In: Vitola JV, Delbeke D, editors. *Nuclear cardiology and correlative imaging: a teaching file*. . Springer; 2004. p. 253-78.
 95. Hachamovitch R, Berman DS. The use of nuclear cardiology in clinical decision making. *Semin Nucl Med*. 2005 Jan;35(1):62-72.
 96. Wiggers H, Norrelund H, Nielsen SS, Andersen NH, Nielsen-Kudsk JE, Christiansen JS, et al. Influence of insulin and free fatty acids on contractile function in patients with chronically stunned and hibernating myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Aug;289(2):H938-46.
 97. Wiggers H, Bottcher M, Nielsen TT, Gjedde A, Botker HE. Measurement of myocardial glucose uptake in patients with ischemic cardiomyopathy: application of a new quantitative method using regional tracer kinetic information. *J Nucl Med*. 1999 Aug;40(8):1292-300.
 98. Garcia EV, Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Chen J, Santana C. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: the Emory approach. *J Nucl Cardiol*. 2007 Jul;14(4):420-32.

-
99. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002 Jan 15;105(2):162-7.
 100. Burt RW, Perkins OW, Oppenheim BE, Schauwecker DS, Stein L, Wellman HN, et al. Direct comparison of fluorine-18-FDG SPECT, fluorine-18-FDG PET and rest thallium-201 SPECT for detection of myocardial viability. *J Nucl Med*. 1995 Feb;36(2):176-9.
 101. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation*. 1991 Jan;83(1):26-37.
 102. Srinivasan G, Kitsiou AN, Bacharach SL, Bartlett ML, Miller-Davis C, Dilsizian V. [18F]fluorodeoxyglucose single photon emission computed tomography: can it replace PET and thallium SPECT for the assessment of myocardial viability? *Circulation*. 1998 Mar 10;97(9):843-50.
 103. Kuhl HP, Beek AM, van der Weerd AP, Hofman MB, Visser CA, Lammertsma AA, et al. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;41(8):1341-8.
 104. Slart RH, Bax JJ, Sluiter WJ, van Veldhuisen DJ, Jager PL. Added value of attenuation-corrected Tc-99m tetrofosmin SPECT for the detection of myocardial viability: comparison with FDG SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004 Nov-Dec;11(6):689-96.

-
105. Mast ST, Borges-Neto S. Myocardial hibernation and stunning: still much to learn. *J Nucl Med*. 2000 Jul;41(7):1235-6.
 106. Wu YW, Tadamura E, Kanao S, Yamamuro M, Marui A, Komeda M, et al. Myocardial viability by contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in patients with coronary artery disease: comparison with gated single-photon emission tomography and FDG position emission tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007 Mar 16.
 107. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 15;30(6):1451-60.
 108. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004 May;25(10):815-36.
 109. Bax JJ, Maddahi J, Poldermans D, Elhendy A, Schinkel A, Boersma E, et al. Preoperative comparison of different noninvasive strategies for predicting improvement in left ventricular function after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2003 Jul 1;92(1):1-4.
 110. Schinkel AF, Bax JJ, Sozzi FB, Boersma E, Valkema R, Elhendy A, et al. Prevalence of myocardial viability assessed by single photon emission computed tomography in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart*. 2002 Aug;88(2):125-30.