

Como a Avaliação da Reserva de Fluxo Miocárdico pela Medicina Nuclear Pode Mudar a Interpretação da Cintilografia Miocárdica de Perfusão?

How Can the Assessment of Myocardial Flow Reserve by Nuclear Medicine Change the Interpretation of Myocardial Perfusion Scintigraphy?

Ronaldo de Souza Leão Lima¹

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) é importante para o diagnóstico e avaliação prognóstica em pacientes com doença arterial coronariana (DAC).¹ A CPM avalia a presença, extensão e grau de isquemia miocárdica e/ou infarto geralmente por meio de observação visual ou parâmetros semiquantitativos. Apesar de seus valores diagnóstico e prognóstico comprovados, a natureza relativa das imagens de perfusão pode limitar a capacidade da SPECT de identificar pacientes com DAC multiarterial de alto risco.² Essas limitações, que dizem respeito à avaliação visual ou semiquantitativa de defeitos regionais de perfusão miocárdica, podem resultar em subestimação ou diagnóstico errôneo devido a isquemia “balanceada”.

Essa limitação pode ser superada pela quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico (FSM) ou a reserva de fluxo miocárdico (RFM) usando a cinética dos traçadores na tomografia por emissão de pósitrons (PET).^{3,4} A PET é um método não invasivo bem validado para quantificação da perfusão miocárdica, demonstrando um poder incremental de diagnóstico e prognóstico quando comparada à CPM em pacientes com suspeita ou DAC conhecida.^{5,6} Assim, a PET é considerada padrão-ouro para quantificação não invasiva de FSM e RFM.⁷⁻⁹ No entanto, a produção de traçadores próprios para a PET tem custos elevados e a tecnologia ainda não está disponível em muitos países.

Câmeras de cádmio-zinco-telureto (CZT) de alta sensibilidade dedicadas a exames cardiológicos permitem a aquisição dinâmica de imagens tomográficas adequadas para avaliação da cinética do radio traçador e abrem uma nova era para medição de FSM e RFM.¹⁰

Quantificação de MBF e RFM por CZT-SPECT dinâmica em *list mode* é tecnicamente viável e clinicamente útil.^{11,12} O estudo WATERDAY¹³ comparou o FSM e a RFM obtidos com 99mTc-sestamibi em CZT-SPECT com aqueles obtidos em ¹⁵O-água PET e fluxo fracionado de reserva (FFR). Enquanto MBF de estresse e

de repouso foram significativamente superestimados com CZT-SPECT em comparação com PET, a RFM foi semelhante entre as duas técnicas, destacando-se que a quantificação de FSM e RFM por 99mTc-sestamibi CZT-SPECT dinâmica é clinicamente útil.¹³ Acampa et al.¹⁴ demonstraram que os valores obtidos pela CZT-SPECT são superiores aos medidos por imagem 82Rb-PET, com uma correlação moderada entre os dois métodos. CZT-SPECT mostrou boa acurácia diagnóstica para a identificação de DAC obstrutiva. Diferentes estudos delinearão o valor incremental das medidas de RFM em diferentes categorias de pacientes para diagnóstico ou prognóstico.¹⁴ Pacientes com DAC multiarterial, nos quais uma cintilografia de perfusão miocárdica (*myocardial perfusion imaging* — MPI) normal pode não necessariamente identificar subgrupos verdadeiramente de baixo risco entre coortes de alto risco, geralmente mostram RFM reduzido.¹⁴

Apesar do excelente valor diagnóstico do FFR, que quantifica o gradiente de pressão por meio da estenose, o FFR não reflete alterações de microcirculação. Ao contrário do FFR, a reserva de perfusão miocárdica (RPM) reflete o fluxo nas artérias epicárdicas e na microvasculatura. Portanto, FFR e RPM não são equivalentes.¹⁶

Deve-se notar que vários fatores podem afetar a resposta hemodinâmica do fluxo à estenose luminal, incluindo a geometria e a localização da lesão e a presença de vasos colaterais, impactando o fluxo regional geral. Em estudo do nosso grupo, Souza et al.¹⁷ mostraram que tanto a RPM global quanto o estresse MBF foram reduzidos em pacientes com perfusão anormal. Além de avaliar a perfusão, o estudo demonstrou que a RPM global está inversamente associada ao índice de prognóstico de doença arterial coronariana (IPDAC), um índice hierárquico que abrange toda a árvore coronária epicárdica e está relacionado ao risco cardiovascular geral.¹⁷

Nesse cenário, Panjer et al.¹⁸ realizaram uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica da CZT-SPECT dinâmica em doença arterial coronariana (DAC) em comparação com FFR e PET como referência. Para a avaliação da CZT-SPECT, a análise produziu uma sensibilidade de 0,79 (IC 95% 0,73–0,85) e uma especificidade de 0,85 (IC 95% 0,74–0,92). A razão de chances diagnóstica foi 17,82 (IC 95% 8,80–36,08, $P < 0,001$). Razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa foram 3,86 (IC 95% 2,76–5,38, $P < 0,001$) e 0,21 (95% CI 0,13–0,33, $P < 0,001$), respectivamente. Os resultados dessa revisão sistemática e meta-análise enfatizam o papel da CZT-SPECT MPI dinâmica com boa sensibilidade e especificidade para diagnosticar DAC em comparação a padrões-ouro. O uso dos sistemas CZT-SPECT para a medição de RPM é muito atraente, considerando que em um exame é possível obter

Palavras-chave

Doença das coronárias; Cintilografia; Diagnóstico.

Correspondência: Ronaldo de Souza Leão Lima •
Rua Paissandu, 329/303, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Email: ronlima@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.2023363>

parâmetros de perfusão e funcionais com resultados comparáveis à PET. No entanto, o que emerge desta meta-análise é que o protocolo utilizado nos diferentes centros deveria ser mais padronizado. Os estudos incluídos usam metodologias diferentes em termos de administração de dose, protocolo de aquisição, câmeras CZT, radio traçadores e pacote de software usado. Além disso, em cada estudo foi definido um valor de corte diferente para a SPECT MPI dinâmica. Sete estudos compararam com o FFR e dois utilizaram PET. A medição da aquisição MPI foi realizada com diferentes tipos de câmeras CZT-SPECT. Seis estudos usaram o Discovery NM 530c (GE Healthcare, Chicago, IL, EUA), um estudo (11,1%) usou Discovery NM/CT 570c (tecnologia Alcyon, GE Healthcare, Haifa, Israel) e dois estudos (22,2%) usaram D-SPECT (Spectrum Dynamics, Palo Alto, Califórnia). A administração de isótopos duplos foi usada em um estudo, dois estudos usaram ^{201}Tl como radio traçador, e seis estudos (66,7%) utilizaram marcadores marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$. É importante ressaltar que um software diferente foi usado para a quantificação de FSM e medição de RFM, incluindo software interno, com Corridor 4DM (INVIA, Ann Arbor, MI, EUA), aplicado com mais frequência do que outros. Além disso, a principal limitação dessa revisão sistemática e meta-análise, além das limitações típicas para esse tipo de análise, é um número relativamente pequeno de estudos e pacientes e heterogeneidade entre comparadores.¹⁹ Nessa visão, estudos com uma população maior e menor variabilidade entre as metodologias, como diferentes limites para RFM, distribuição do radiotraçador miocárdico, diferentes algoritmos de reconstrução e modelos de fluxo aplicados serão necessários para demonstrar claramente o impacto clínico aditivo do MBF com CZT.

O emprego da avaliação de reserva de fluxo miocárdico pelo CZT pode ter utilidade em diversas situações clínicas, assim como ficou claro com PET (Tabela 1).

Uma das principais utilidades foi demonstrada na sensibilidade extremamente elevada para detectar doença

multivascular como o estudo de DiCarli et al., onde uma RFM normal no PET praticamente excluiu a possibilidade dessa ocorrência.²⁰ A avaliação da RFM pela CZT-SPECT também permite esse incremento de acurácia.²¹

A possibilidade de identificar a doença microvascular como causa de angina é útil para redução dos custos na investigação, mas também muito importante como determinante de prognóstico. A RFM, tanto pela PET quanto pela CZT-SPECT, é uma modalidade não invasiva para confirmação desse fenômeno.²²

No preparo para realização de estresse farmacológico com dipiridamol ou adenosina, recomenda-se a abstinência de cafeína por no mínimo 24 horas. Entretanto, quando esse preparo não é cumprido adequadamente, podemos comprometer a resposta vasodilatadora e, conseqüentemente, a indução da disparidade de fluxo. Em uma cintilografia tradicional, não há como isso ser identificado, podendo resultar em um exame “falso-negativo”. Porém, essa resposta inadequada é detectada pela avaliação da RFM.²³

À medida que mais estudos forem publicados, levando a uma maior padronização da quantificação de FSM e RFM pela CZT-SPECT, a tornará uma importante ferramenta na prática clínica das cardiomiopatias isquêmicas, aumentando nosso entendimento sobre essa doença.

Contribuição dos Autores

Redação do manuscrito: Lima RSL.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Tabela 1 – Em quais situações a reserva de fluxo miocárdico pode fazer a diferença?

- 1) Pacientes com pouca isquemia, mas que podem ter DAC multivascular.
- 2) Defeitos de perfusão, mas com artefato.
- 3) Perfusão normal, mas com alto risco para DAC.
- 4) Identificação de doença microvascular.
- 5) Determinar a eficácia do vasoestressor.

Referências

1. Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL, et al. Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(2):325-29. doi: 10.36660/abc.20200087.
2. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadat MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental Value of Combined Perfusion and Function Over Perfusion Alone by Gated SPECT Myocardial Perfusion Imaging for Detection of Severe Three-Vessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(1):64-70. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00562-x.
3. Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RS, Sawada S, Dayanikli F, Wolfe ER Jr, et al. Assessment of Diagnostic Performance of Quantitative Flow Measurements in Normal Subjects and Patients with Angiographically Documented Coronary Artery Disease by Means of Nitrogen-13 Ammonia and Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):534-40. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00526-3.
4. Parkash R, de Kemp RA, Ruddy TD, Kitsikis A, Hart R, Beauchesne L, et al. Potential Utility of Rubidium 82 PET Quantification in Patients with 3-Vessel Coronary Artery Disease. *J Nucl Cardiol.* 2004;11(4):440-9. doi: 10.1016/j.nucard.2004.04.005.

5. Zampella E, Acampa W, Assante R, Nappi C, Gaudieri V, Mainolfi CG, et al. Combined Evaluation of Regional Coronary Artery Calcium and Myocardial Perfusion by 82Rb PET/CT in the Identification of Obstructive Coronary Artery Disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(4):521-29. doi: 10.1007/s00259-018-3935-1.
6. Assante R, Acampa W, Zampella E, Arumugam P, Nappi C, Gaudieri V, et al. Prognostic Value of Atherosclerotic Burden and Coronary Vascular Function in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(13):2290-98. doi: 10.1007/s00259-017-3800-7.
7. Johnson NP, Gould KL, Di Carli MF, Taqueti VR. Invasive FFR and Noninvasive CFR in the Evaluation of Ischemia: What Is the Future? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2772-88. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.584.
8. Danad I, Uusitalo V, Kero T, Saraste A, Rajmakers PG, Lammertsma AA, et al. Quantitative Assessment of Myocardial Perfusion in the Detection of Significant Coronary Artery Disease: Cutoff Values and Diagnostic Accuracy of Quantitative [(15)O]H₂O PET Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(14):1464-75. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.069.
9. Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietilä M, Ukkonen H, Saraste A, et al. Clinical Value of Absolute Quantification of Myocardial Perfusion with (15)O-Water in Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):678-84. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.960732.
10. Wells RG, Timmins R, Klein R, Lockwood J, Marvin B, deKemp RA, et al. Dynamic SPECT Measurement of Absolute Myocardial Blood Flow in a Porcine Model. *J Nucl Med*. 2014;55(10):1685-91. doi: 10.2967/jnumed.114.139782.
11. Esteves FP, Raggi P, Folks RD, Keidar Z, Askew JW, Rispler S, et al. Novel Solid-State-Detector Dedicated Cardiac Camera for Fast Myocardial Perfusion Imaging: Multicenter Comparison with Standard Dual Detector Cameras. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(6):927-34. doi: 10.1007/s12350-009-9137-2.
12. Bocher M, Blevis IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A Fast Cardiac Gamma Camera with Dynamic SPECT Capabilities: Design, System Validation and Future Potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):1887-902. doi: 10.1007/s00259-010-1488-z.
13. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti JJ, et al. First Validation of Myocardial Flow Reserve Assessed by Dynamic 99mTc-Sestamibi CZT-SPECT Camera: Head to Head Comparison with 15O-Water PET and Fractional Flow Reserve in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(7):1079-90. doi: 10.1007/s00259-018-3958-7.
14. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved Cardiac Risk Assessment with Noninvasive Measures of Coronary Flow Reserve. *Circulation*. 2011;124(20):2215-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427.
15. Acampa W, Zampella E, Assante R, Genova A, De Simini G, Mannarino T, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve by CZT-SPECT: A Head to Head Comparison with 82Rubidium PET Imaging. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(6):2827-39. doi: 10.1007/s12350-020-02129-w
16. Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Baev AE, Krylov AL, et al. Absolute Myocardial Blood Flows Derived by Dynamic CZT Scan vs Invasive Fractional Flow Reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(1):249-59. doi: 10.1007/s12350-019-01678-z.
17. Souza ACDAH, Gonçalves BKD, Tedeschi AL, Lima RSL. Quantification of Myocardial Flow Reserve Using a Gamma Camera with Solid-State Cadmium-Zinc-Telluride Detectors: Relation to Angiographic Coronary Artery Disease. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(3):876-84. doi: 10.1007/s12350-019-01775-z.
18. Panjer M, Dobrolinska M, Wagenaar NRL, Slart RHJA. Diagnostic Accuracy of Dynamic CZT-SPECT in Coronary Artery Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(4):1686-97. doi: 10.1007/s12350-021-02721-8.
19. Cantoni V, Green R, D'Antonio A, Cuocolo A. Dynamic CZT-SPECT in Coronary Artery Disease: Where are we Now? *J Nucl Cardiol*. 2022;29(4):1698-701. doi: 10.1007/s12350-021-02752-1.
20. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, et al. Preserved Coronary Flow Reserve Effectively Excludes High-Risk Coronary Artery Disease on Angiography. *J Nucl Med*. 2014;55(2):248-55. doi: 10.2967/jnumed.113.121442.
21. Souza ACDAH, Gonçalves BKD, Tedeschi A, Lima RSL. Quantification of Coronary Flow Reserve with CZT Gamma Camera in the Evaluation of Multivessel Coronary Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(4):635-37. doi: 10.5935/abc.20180196.
22. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International Standardization of Diagnostic Criteria for Microvascular Angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
23. Bateman TM, Heller GV, Beanlands R, Calnon DA, Case J, deKemp R, et al. Practical Guide for Interpreting and Reporting Cardiac PET Measurements of Myocardial Blood Flow: An Information Statement from the American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *J Nucl Med*. 2021;62(11):1599-615. doi: 10.2967/jnumed.121.261989.

