

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

ADRIANA ABREU RESENDE

**Valor da cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tl}$  no processo de decisão  
terapêutica de pacientes com disfunção segmentar de ventrículo  
esquerdo**

São Paulo  
2020

ADRIANA ABREU RESENDE

**Valor da cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Tálio no processo de decisão  
terapêutica de pacientes com disfunção segmentar de ventrículo  
esquerdo**

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada à Universidade de São Paulo para o título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientadora: Profa. Dra. Paola Emanuela Poggio Smanio

São Paulo

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Resende, Adriana Abreu

Valor da cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$  no processo de decisão terapêutica de pacientes com disfunção segmentar de ventrículo esquerdo / Adriana Abreu Resende – São Paulo, 2020.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Paola Emanuela Poggio Smânio

Descritores: 1. Isquemia Miocárdica. 2. Cintilografia/métodos. 3. Radioisótopos de Tálio. 4. Disfunção Ventricular Esquerda.

USP/IDPC/Biblioteca/26/20

**Nome: RESENDE, Adriana Abreu**

Título: Valor da cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Tálio no processo de decisão terapêutica de pacientes com disfunção segmentar de ventrículo esquerdo

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada à Universidade de São Paulo para o título de Mestre em Ciências.

**Aprovado em:**

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, autor de meu destino, ao meu filho Rafael, aos meus pais, meu esposo Paulo meu irmão Ricardo e minha orientadora Paola Smanio que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida

## RESUMO

Resende AA. Valor da cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Tálio no processo de decisão terapêutica de pacientes com disfunção segmentar de ventrículo esquerdo [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2020.

A cardiopatia isquêmica continua sendo uma causa significativa de morte e incapacidade em todo o mundo, sendo a doença arterial coronária a principal causa de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. A revascularização coronária pode melhorar a função do ventrículo esquerdo, os sintomas de insuficiência cardíaca e os desfechos cardiovasculares em pacientes de alto risco. Uma das formas de avaliar se o miocárdio pode se recuperar, ou seja, se é viável, são os exames de imagem não invasivos. Contudo, até o momento, nenhum estudo demonstrou benefício da avaliação de viabilidade no cenário de revascularização. O Estudo observacional, retrospectivo avaliou 126 pacientes submetidos a cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Tálio entre os anos de 2010 e 2014, os pacientes foram divididos em dois grupos com e sem viabilidade miocárdica. Esses dois grupos foram divididos em outros dois conforme a estratégia terapêutica adotada, revascularização ou tratamento medicamentoso. O estudo não apontou diferença com relação a morte, infarto, AVC. Apenas a covariável incidência de internação apresentou resultados estatisticamente significantes.

Palavras-chave: Viabilidade miocárdica. Cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Tálio. Disfunção ventricular esquerda.

## ABSTRACT

Resende AA. Value of myocardial scintigraphy with <sup>201</sup>-Thallium in the therapeutic decision-making process of patients with segmental left ventricle dysfunction [dissertation]. São Paulo: University of São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2020.

Ischemic heart disease continues to be a significant cause of death and disability worldwide, with coronary artery disease being the leading cause of left ventricular systolic dysfunction. Coronary revascularization may improve left ventricular function, symptoms of heart failure, and cardiovascular outcomes in high-risk patients. One of the ways to assess whether the myocardium can recover, that is, if it is feasible, is noninvasive imaging. However, to date, no study has demonstrated the benefit of the feasibility assessment in the revascularization scenario. The observational, retrospective study evaluated 126 patients on a myocardial scintigraphy with <sup>201</sup>-Thallium between the years 2010 and 2014, the patients were divided into two groups with and without myocardial viability. These two groups were divided into the adopted therapeutic strategy, according to revascularization or drug treatment. The study found no difference in relation to death, heart attack, stroke. Only the covariate result of hospitalization results statistically significant results.

Keywords: Myocardial viability. Myocardial scintigraphy with <sup>201</sup>-Thallium. Left ventricular dysfunction.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Mudanças histológicas no miocárdio hibernante.....18
- Figura 2 - Cintilografia com <sup>201</sup>Tálio nas fases de estresse (dipiridamol), redistribuição e reinjeção para investigação de viabilidade em paciente com lesões significativas em artéria descendente anterior e artéria coronária diagonal. Presença de isquemia e viabilidade nas paredes anterior, ântero-septal e apical.....25
- Figura 3 - Cintilografia com <sup>201</sup>Tálio nas fases de estresse, redistribuição e reinjeção, demonstrando grande área de isquemia e viabilidade nas paredes anterior, ântero-lateral e ínfero-lateral, mantendo pequena área persistente apical.....26
- Figura 4 - Protocolo de repouso e redistribuição sugerindo ausência de melhora, portanto sem viabilidade nas paredes anterior, ântero-septal e apical e com significativa captação pulmonar doradiofármaco.....27
- Figura 5 - Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier por causas cardiológicas, de acordo com o *status* de viabilidade miocárdica e tratamento.....51
- Figura 6 - Em A, curva de Kaplan-Meier com análise de regressão de Cox levando em consideração mortes por causas cardiológicas nos pacientes com viabilidade miocárdica. Em B, curva de Kaplan-Meier com análise de regressão de Cox levando em consideração mortes por causas cardiológicas nos pacientes sem viabilidade miocárdica.....52
- Figura 7 - Em A, taxas de mortalidade anual para pacientes com e sem viabilidade miocárdica tratados por terapia intervencionista ou medicamentosa. Em B, mesmos dados apresentados em A, com comparações baseadas na estratégia de tratamento em pacientes com e sem viabilidade.....53

## LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Diferenciação dos tipos de disfunção ventricular, conforme o acometimento do miocárdio.....	16
Fluxograma 2 - Exclusão de prontuários do estudo.....	35
Fluxograma 3 Alocação dos pacientes em grupos, segundo o resultado da cintilografia e o tratamento realizado.....	41

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Avaliação anatômica dos vasos acometidos.....	46
---	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas dos pacientes em estudo na data da realização da cintilografia.....	44
Tabela 2 - Sintomas conforme a classificação da NYHA.....	45
Tabela 3 - Sintomas conforme a classificação da CCS.....	45
Tabela 4 - Vasos acometidos conforme análise por cineangiocoronariografia...46	
Tabela 5 - Medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo.....	47
Tabela 6 - Ritmo cardíaco apresentado ao eletrocardiograma no dia da realização da cintilografia miocárdica com <sup>201</sup> Tálio .....	48
Tabela 7 - Alterações eletrocardiográficas verificadas no dia da realização da cintilografia miocárdica com <sup>201</sup> Tálio .....	48
Tabela 8 - Prova isquêmica realizada com cintilografia miocárdica com <sup>201</sup> Tálio.....	49
Tabela 9 - Caracterização e frequência das complicações avaliadas na amostra em estudo.....	50
Tabela 10 - Correlação da FEVE com viabilidade miocárdica e tratamento adotado.....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	ácido acetilsalicílico
AVC	acidente vascular cerebral
BARI 2D	<i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes</i>
BRA	bloqueadores do receptor de angiotensina
BRE	bloqueio de ramo esquerdo
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COURAGE	<i>Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation</i>
DAC	doença arterial coronária
DRC	doença renal crônica
ECG	eletrocardiograma
FA	fibrilação atrial
FAME 2	<i>Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation</i>
FDG	fluordesoxiglicose
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HR	<i>hazard ratio</i>
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	intervalo de confiança
ICP	intervenção coronária percutânea
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IECA	inibidores da enzima conversora de angiotensina
ISCHEMIA	<i>International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches</i>
NYHA	New York Heart Association
PARR-2	<i>PET and Recovery Following Revascularization</i>
PET	tomografia por emissão de pósitrons
RMC	ressonância magnética cardíaca
SCA	síndrome coronariana aguda

SCACSSST	síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST
SCASSST	síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos
STICH	<i>Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure</i>
<sup>99m</sup> Tc	tecnécio-99m
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VE	ventrículo esquerdo

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1</b>	<b>Métodos Diagnósticos Não Invasivos: Papel na Pesquisa de Viabilidade Miocárdica</b> .....	<b>22</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>31</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Principal</b> .....	<b>32</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Secundários</b> .....	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>CASUÍSTICA</b> .....	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Critérios de Inclusão</b> .....	<b>36</b>
<b>4.2</b>	<b>Critérios de Exclusão</b> .....	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>38</b>
<b>5.1</b>	<b>Análise Estatística</b> .....	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>43</b>
<b>6.1</b>	<b>Avaliação de Desfechos Conforme as Curvas de Kaplan-Meier</b> .....	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>58</b>
<b>9</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> .....	<b>60</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>62</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares ou realiza essa função diante de elevadas pressões de enchimento ventricular. A síndrome pode ser causada por alterações funcionais e estruturais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos.<sup>1</sup>

A insuficiência cardíaca possui várias causas, dentre elas as cardiopatias isquêmica, hipertensiva, chagásica, valvar, infecciosa e metabólica, sendo a principal etiologia a isquêmica, causada pela doença arterial coronária (DAC).<sup>1-4</sup>

A insuficiência cardíaca tem sido apontada como um importante problema de saúde pública, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade. A despeito dos avanços da terapêutica atual, a síndrome afeta mais de 23 milhões de pessoas no mundo e tem como projeção afetar 8 milhões de pacientes com mais de 18 anos de idade, e será, possivelmente, a primeira causa de morte por doença cardiovascular até 2030, com grande impacto econômico, na qualidade de vida e na sobrevida.<sup>1-4</sup>

Considerada a principal causa de internação hospitalar, já é sabido que quase 50% dos pacientes internados são geralmente readmitidos dentro de 90 dias após a alta hospitalar. A sobrevida, após cinco anos de diagnóstico, pode ser de apenas 35%.<sup>2,4,5</sup>

A descrição mais usada para definir insuficiência cardíaca baseia-se na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e compreende pacientes com FEVE normal ( $\geq 50\%$ ), denominada insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, aqueles com FEVE reduzida ( $< 40\%$ ), denominada insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, e os com FEVE entre 40% e 49%, definida como insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária.<sup>1,2</sup>

A disfunção ventricular secundária a cardiopatia isquêmica decorrente de DAC obstrutiva e, portanto, de aterosclerose pode ser considerada uma doença inflamatória crônica sistêmica, progressiva, decorrente da resposta da parede arterial aos inúmeros agentes agressores.<sup>2</sup> A DAC está associada a fatores de

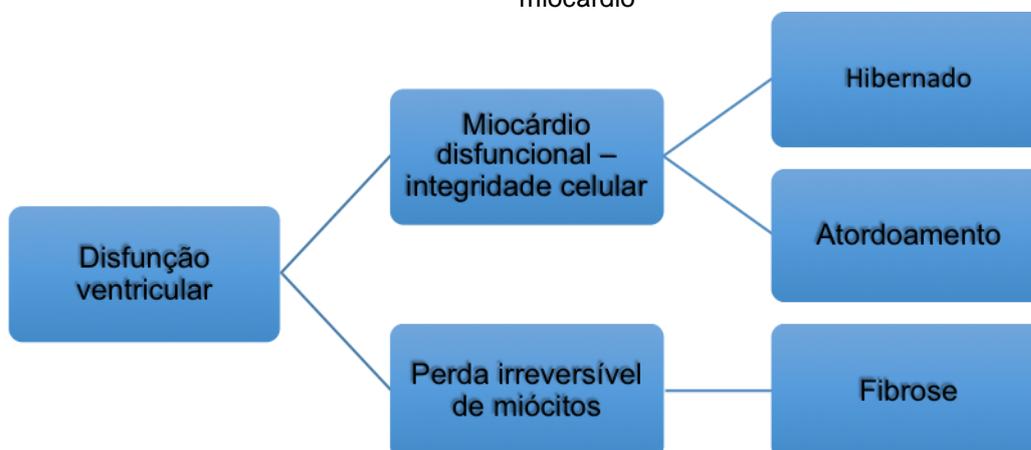
risco, como dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, tabagismo, história familiar positiva, sedentarismo e estresse.<sup>1-5</sup>

Quando as artérias coronárias não apresentam estenoses ou quando suas obstruções não são significativas e na presença de uma maior demanda metabólica, como durante o exercício físico, observa-se aumento do fluxo sanguíneo em três a quatro vezes, decorrente de um processo multifatorial. Esse processo inclui redução da resistência dos leitos coronarianos distais à perfusão coronariana comprometida e também à vasodilatação coronariana, processo altamente regulado pelos vasos epicárdicos, vasos de resistência e endotélio. Esse processo mantém o adequado fornecimento de oxigênio ao miocárdio.<sup>1,4,6-8</sup>

Com o aumento do grau de obstrução das coronárias, os mecanismos compensatórios diminuem progressivamente, exaurindo quando a lesão chega a 90% de estenose. Quando pacientes com lesões obstrutivas coronarianas necessitam de maior demanda metabólica, como uma estimulação adrenérgica, ocorre menor fluxo sanguíneo no território coronariano comprometido, provocando a isquemia.<sup>7,8</sup> Ao repouso, a redução do fluxo coronariano epicárdico pode não ser evidenciada, exceto em obstruções graves, quando os mecanismos adaptativos, envolvendo hiperemia distal à estenose, deixam de garantir o fluxo perfusional adequado.<sup>6,8-10</sup>

A obstrução coronariana significativa, geralmente > 70%, pode levar ao quadro de disfunção ventricular, que possui três apresentações: miocárdio atordoado (*stunned*), miocárdio hibernante e fibrose miocárdica (Fluxograma 1).<sup>6,8-13</sup>

Fluxograma 1 - Diferenciação dos tipos de disfunção ventricular, conforme o acometimento do miocárdio



O miocárdio atordoado é definido como miocárdio que se tornou disfuncionante, em decorrência de um período transitório de isquemia grave, e que se mantém alterado mesmo após a reperfusão. O termo atordoado traduz-se numa discordância entre a perfusão coronária normal e a contratilidade alterada. Essa disfunção pode durar horas a semanas. Na prática clínica, pode ocorrer após espasmo de artéria coronária, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou procedimentos de revascularização miocárdica. Nos casos da revascularização, alguns autores julgam que a disfunção de ventrículo esquerdo (VE) é secundária a uma injúria de reperfusão.<sup>1,4,7-15</sup> O miocárdio atordoado se torna hipofuncionante, como um dos mecanismos para preservação de energia. Os mecanismos envolvidos decorrem de um esgotamento da adenosina trifosfato, com redução da sensibilidade ao cálcio e da geração de radicais livres, resultando em função anormal do retículo sarcoplasmático.<sup>4,8,13-15</sup>

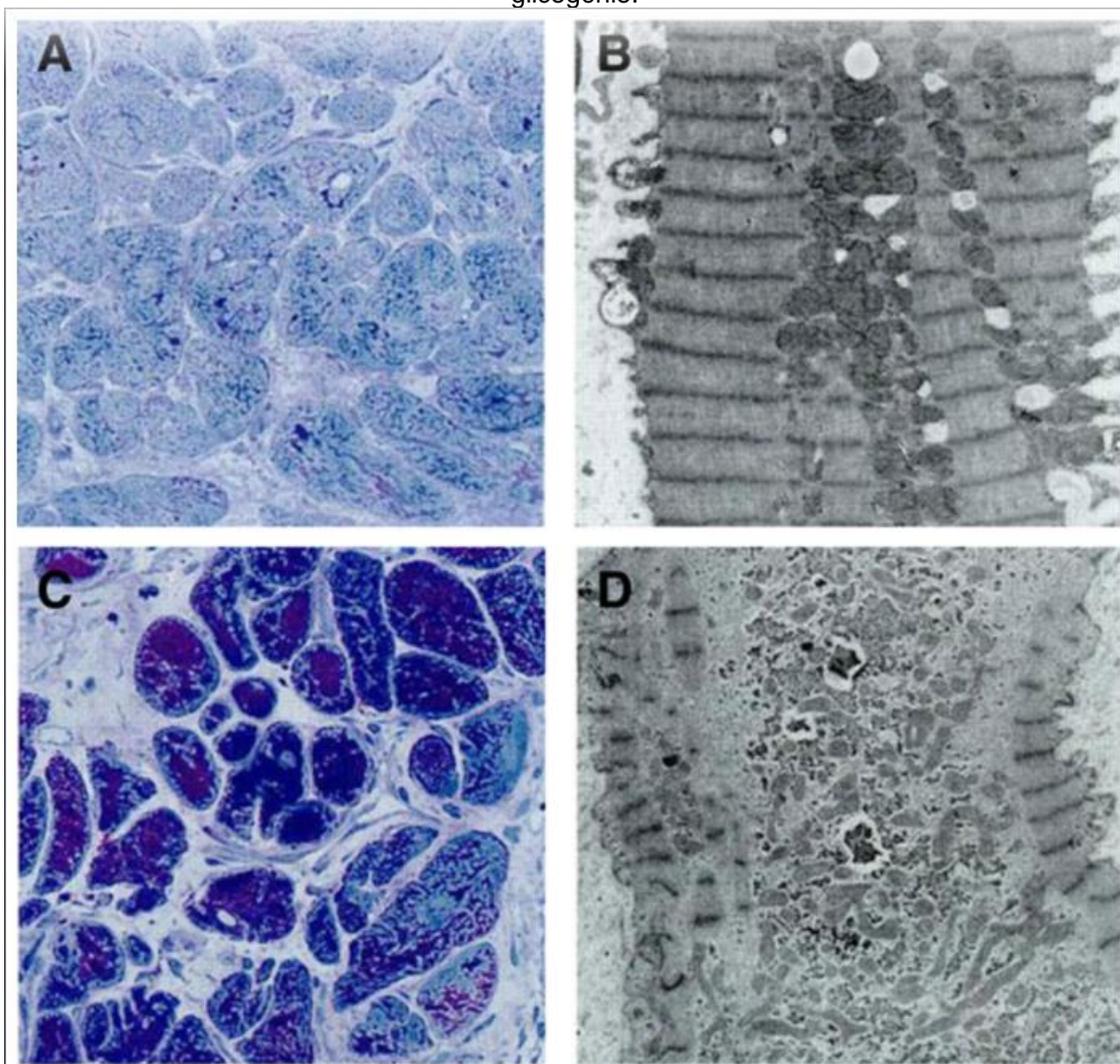
O miocárdio hibernante resulta de uma isquemia crônica e persistente, em que o miocárdio diminui o consumo de oxigênio para se adaptar à situação de baixo fluxo coronariano. Esse mecanismo acarreta disfunção ventricular decorrente de uma concordância entre a perfusão e a contratilidade miocárdicas, ambas alteradas e passíveis de melhora da função após a revascularização.<sup>4,8,9,12-16</sup> O miocárdio hibernante pode levar a mudanças estruturais irreversíveis, com desenvolvimento de fibrose e expansão do espaço extracelular em um processo de cicatrização. O caminho final é o remodelamento do VE.<sup>4,8,9,12-18</sup>

Em pacientes com miocárdio atordoado e hibernante, o miocárdio apresenta-se com função ventricular deprimida, que pode ser recuperada após o restabelecimento do fluxo sanguíneo adequado. Essa possibilidade de recuperação da função ventricular é conhecida como viabilidade miocárdica, na qual as células possuem reserva contrátil com alguma preservação da integridade da membrana e atividade metabólica.<sup>4,8,9,12-18</sup>

A principal via de restauração do fluxo sanguíneo coronário, exceto na presença de colaterais, é a revascularização percutânea ou cirúrgica.<sup>4,8,9,12-18</sup>

O miocárdio hibernante, além de mudanças metabólicas, apresenta algumas mudanças estruturais. Na análise dos cardiomiócitos foi observada perda completa de sarcômeros, retículo sarcoplasmático e túbulos-T, com aumento do número de placas de glicogênio, como evidenciado na Figura 1.<sup>8,15,16</sup>

Figura 1 - Mudanças histológicas no miocárdio hibernante. Em A, micrografia do miocárdio apresentando cardiomiócitos normais com praticamente nenhum glicogênio (ácido periódico de Schiff – PAS, do inglês *periodic acid Schiff*). Em B, micrografia eletrônica de transmissão de miócito cardíaco normal. Em C, micrografia de luz representativa da amostra de biópsia do miocárdio hibernante humano, apresentando miócitos cardíacos preenchidos com glicogênio (coloração PAS-*positive*). Em D, micrografia eletrônica de transmissão representativa de um cardiomiócito hibernante, em que o citoplasma miolítico é desprovido de sarcômeros e cheio de glicogênio.



Fonte: Garcia, Kwong e Scherrer-Crosbie.<sup>15</sup>

A fibrose miocárdica é a consequência mais frequente de oclusão coronariana decorrente de infarto, de ausência de fluxo coronariano ou de fluxo extremamente reduzido que leva à morte celular e acarreta ausência de metabolismo celular. O estudo histopatológico evidencia alteração de expressão genética, mudança metabólica, perda mitocondrial, apoptose, degeneração dos

miócitos, fibrose intersticial, necrose muscular, expansão do espaço extracelular e remodelamento cardíaco.<sup>8,9,12-18</sup>

É imperativo distinguir o subconjunto de pacientes com miocárdio hibernante daqueles que têm remodelação irreversível com cicatriz.<sup>15-17,19-21</sup> Embora tradicionalmente descrito como duas entidades separadas, o miocárdio atordado e o hibernante podem representar estágios distintos da disfunção de VE e podem estar presentes concomitantemente.<sup>15,16,20,22</sup>

Ensaio clínico de referência estabeleceram a revascularização cirúrgica como tratamento eficaz para pacientes com sintomas de angina incapacitante. Nesses ensaios, a cirurgia de revascularização miocárdica foi associada a uma sobrevida mais longa que a da terapia medicamentosa isolada entre os subgrupos com DAC e com disfunção de VE mais acentuada.<sup>8,16</sup> Alguns desses estudos foram conduzidos há mais de 40 anos, antes da disponibilidade da terapia medicamentosa baseada em diretrizes para DAC e insuficiência cardíaca, não incluíam pacientes com disfunção de VE grave e somente 4% dos participantes apresentaram insuficiência cardíaca sintomática.<sup>8</sup>

Recentemente, um maior número de pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção de VE é encaminhado para revascularização cirúrgica, o que, no contexto do miocárdio hibernante, pode melhorar o desempenho contrátil, a função sistólica do VE e, por sua vez, a morbidade e a mortalidade.<sup>19,22</sup>

Estudos prévios avaliaram se a revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) diminuiria o risco de eventos em pacientes com DAC crônica e isquemia. Os principais estudos foram *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE), *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes* (BARI 2D), *Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation* (FAME 2), e, mais recentemente, *International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches* (ISCHEMIA).<sup>19,20,22,23</sup> Em todos os casos, os resultados demonstraram não haver redução de desfechos quando o tratamento medicamentoso otimizado é adicionado à revascularização.<sup>19,20,22</sup> O estudo ISCHEMIA excluiu pacientes com FEVE < 35%, sintomas refratários ou eventos agudos e não demonstrou diferença em relação ao desfecho primário.<sup>23</sup> Vale

salientar que, nos estudos mencionados, os desfechos foram analisados no contexto da investigação de isquemia e não de viabilidade miocárdica.<sup>20,21,23</sup>

No contexto de disfunção de VE e viabilidade miocárdica, alguns estudos prévios sugerem que pacientes com miocárdio viável se beneficiam da revascularização, tanto percutânea como cirúrgica; dessa forma, os exames de imagem não invasivos seriam indicados.<sup>4,8,9,13,15,17,18,22</sup>

A metanálise de Allman et al. avaliou os estudos disponíveis com relação à pesquisa de viabilidade miocárdica e ao tratamento subsequente, em pacientes com DAC e disfunção de VE. Neste estudo foi observado benefício da revascularização miocárdica na presença de viabilidade miocárdica. A metanálise foi realizada com os estudos sobre viabilidade existentes desde 1966.<sup>24</sup>

Dos 24 estudos avaliados nessa metanálise, que compreenderam um total de 3.088 pacientes com FEVE média de 33% (intervalo de 27% a 46%), 6 eram de imagens com <sup>201</sup>Tálio. Desse total de pacientes, 35% foram submetidos a revascularização associada a terapia medicamentosa e 65% receberam terapia medicamentosa otimizada exclusiva. Um total de 42% apresentava viabilidade nos exames diagnósticos. O acompanhamento foi de 87,7% após 25 ± 10 meses e nesse período 375 (12%) pacientes morreram.<sup>24</sup>

Para os pacientes com presença de viabilidade miocárdica, a taxa de mortalidade anual foi de 16% no grupo tratado exclusivamente com medicamentos e de 3,2% naqueles tratados com revascularização associada a terapia medicamentosa, com redução relativa de 79,6% do risco de morte.<sup>24</sup>

No grupo de pacientes sem viabilidade, a mortalidade anual não foi significativamente diferente segundo o tipo de tratamento: 7,7% nos pacientes revascularizados, comparativamente a 6,2% nos mantidos em tratamento clínico. A mortalidade anual foi menor em pacientes revascularizados quando a viabilidade estava presente, comparativamente àqueles sem viabilidade (3,2% vs. 7,7%;  $p < 0,0001$ ).<sup>24</sup>

Nos pacientes com viabilidade tratados apenas com medicamentos, a mortalidade foi 158% maior, comparativamente àqueles sem viabilidade (16% vs. 6,2%;  $p = 0,001$ ). Nos pacientes com viabilidade, a revascularização foi associada a significativa taxa de sobrevivência ( $\beta = 2,79$ ,  $z = 22,3$ ;  $p < 0,001$ ). O estudo também demonstrou relação inversa entre FEVE e redução do risco de

morte com revascularização para pacientes com viabilidade, ou seja, à medida que a FEVE diminuiu, o benefício prognóstico com a revascularização aumentou. Nenhum benefício foi associado à revascularização em pacientes sem viabilidade em qualquer valor de FEVE.<sup>24</sup>

Na última década, vários ensaios abordaram se uma estratégia invasiva ou uma estratégia conservadora associada a terapia medicamentosa inicial otimizada seriam a melhor abordagem para os pacientes com DAC. A terapia medicamentosa com estilo de vida e intervenções farmacológicas reduz o risco de IAM e acarreta danos ao miocárdio. A terapia medicamentosa também possui os benefícios de tratar a hipertensão e outros fatores de risco, reduzindo, assim, sua contribuição para a hipertrofia do VE e dilatação.<sup>21</sup>

O estudo prospectivo *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH) foi proposto para avaliar o impacto da revascularização em pacientes com disfunção de VE. Esse ensaio multicêntrico, randomizado, avaliou 1.212 pacientes com FEVE < 35%, sendo os pacientes randomizados em dois grupos: tratamento clínico otimizado e tratamento clínico associado a revascularização. Não houve diferença no desfecho mortalidade por todas as causas [*hazard ratio* (HR) 0,86; intervalo de confiança (IC) de 95% 0,72-1,04;  $p = 0,123$ ]. O tratamento com revascularização demonstrou benefício com relação à mortalidade cardiovascular (HR 0,86; IC 95% 0,66-1,0;  $p = 0,05$ ) e hospitalização cardiovascular (HR 0,74; IC 95% 0,64-0,85;  $p < 0,001$ ).<sup>21</sup>

Uma subanálise do estudo STICH, denominada STICHES, avaliou o impacto da viabilidade miocárdica. Os 619 pacientes que participaram dessa subanálise não foram randomizados e foram escolhidos por critério clínico para avaliação de viabilidade miocárdica.<sup>13</sup> Após 5,1 anos, não houve associação significativa entre a presença de viabilidade e o tipo de tratamento recebido com relação à mortalidade global ( $p = 0,53$ ), à mortalidade cardiovascular ( $p = 0,70$ ) ou ao desfecho composto por morte e hospitalização ou por causa cardiovascular ( $p = 0,39$ ).<sup>13</sup>

No estudo STICHES, a avaliação da viabilidade não foi um bom preditor de quais pacientes se beneficiariam com a cirurgia de revascularização. No entanto, a ausência de viabilidade foi um forte marcador de pior prognóstico, tanto nos pacientes tratados com terapia medicamentosa como nos submetidos a revascularização.<sup>13</sup> A presença de viabilidade foi associada a maior sobrevida,

contudo esse benefício não foi mantido após os ajustes para outros fatores de risco tradicionais.<sup>13</sup>

### **1.1 Métodos Diagnósticos Não Invasivos: Papel na Pesquisa de Viabilidade Miocárdica**

Importantes avanços tecnológicos foram incorporados à Cardiologia nas últimas décadas, de modo que hoje estão disponíveis vários métodos diagnósticos não invasivos para avaliação do paciente com DAC. Tais avanços possibilitaram a melhor compreensão da fisiopatologia do processo aterosclerótico, bem como a investigação do miocárdio acometido por isquemia e sua magnitude, o que contribui sobremaneira para a escolha do tratamento mais adequado.<sup>4,5,12,15-19,22</sup>

Os métodos diagnósticos não invasivos disponíveis utilizados para pesquisar viabilidade são: cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Tálio, cintilografia com tecnécio-99m-sestamibi (<sup>99m</sup>Tc-sestamibi) potencializada pela administração de nitrato, tomografia por emissão de pósitrons (PET), ecocardiografia sob estresse com dobutamina, avaliação da perfusão miocárdica por tomografia computadorizada cardíaca e ressonância magnética cardíaca (RMC). Cada método possui suas particularidades, com vantagens e desvantagens entre si, como custo, disponibilidade e *expertise*, que influenciam sobremaneira a acurácia diagnóstica.<sup>1,4,5,11,12,15,16,19,22</sup>

A Medicina Nuclear é uma especialidade médica que estuda funcionalmente vários órgãos de forma não invasiva. Na área da Cardiologia, tem como uma de suas aplicações clínicas a investigação de isquemia, de viabilidade, e de amiloidose cardíaca. A cintilografia de perfusão miocárdica sob estresse pode ser considerada um dos exames mais solicitados da Cardiologia. O método avalia, indiretamente e de modo não invasivo, o fluxo sanguíneo e a reserva de fluxo do miocárdio após a injeção de uma substância que contém um isótopo radioativo.<sup>1,2,4,25</sup>

A avaliação da integridade da membrana celular utiliza traçadores de perfusão miocárdica, como o <sup>201</sup>Tálio e os compostos catiônicos isonitrila e tetrofosmin marcados com <sup>99m</sup>Tc (MIBI-<sup>99m</sup>Tc e tetrofosmin-<sup>99m</sup>Tc).<sup>4,5,9,18,22,26</sup>

O uso da cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$  para detecção de isquemia foi iniciado em 1975. Por duas décadas foi o radioisótopo mais usado para o estudo de perfusão; porém, após o advento dos compostos marcados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , seu uso passou a ser preferencialmente para a investigação de viabilidade miocárdica.<sup>4,26</sup> Ao ser administrado a um indivíduo em repouso, a captação miocárdica do  $^{201}\text{Tálio}$  é rápida, com cerca de 85% da extração ocorrendo na primeira passagem. Quando comparado aos agentes marcados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , a extração miocárdica do  $^{201}\text{Tálio}$  correlaciona-se de forma mais linear com o aumento do fluxo coronariano, mantendo-se assim até que esse fluxo alcance duas vezes e meia o valor basal.<sup>4,18,26-28</sup>

Uma de suas características marcantes é a capacidade de redistribuição, decorrente do fato de o  $^{201}\text{Tálio}$  ser constantemente trocado na circulação sanguínea em um processo contínuo de fluxo e efluxo, semelhante ao potássio, através da bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ . Essa propriedade torna possível avaliar as alterações de fluxo induzidas pelo estresse (físico ou farmacológico) com imagens obtidas imediatamente após a administração do agente nessa etapa, e compará-las às imagens obtidas cerca de quatro horas depois, em média, representando a imagem de redistribuição.<sup>1,4,17,24,25,27,29</sup>

Em consequência da redistribuição ocorrida durante o período de repouso, as áreas hipoperfundidas durante a etapa do estresse tenderão à normalização em relação às áreas normoperfundidas, uma vez que em condições de repouso as alterações do fluxo coronariano tendem a ser menores que sob estresse. Essa transitoriedade do defeito de perfusão observado no estresse em relação ao repouso, em geral, é interpretada como indicativa de isquemia, enquanto a persistência da hipocaptação em um determinado segmento pode traduzir fibrose ou miocárdio hibernante ou atordoado. Diante de tais possibilidades, muitas vezes faz-se necessária uma dose adicional do radiotraçador, chamada de reinjeção, habitualmente logo após as imagens de redistribuição, com aquisição de imagem após 6-24 horas, para a caracterização de miocárdio viável. Esse método ainda é empregado com certa frequência na cardiopatia isquêmica em função da grande experiência acumulada, sendo, em alguns centros, o agente de escolha<sup>1,4,17,18,24,25,27,29</sup>

Os estudos de perfusão miocárdica são adquiridos e analisados em cortes tomográficos (tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos –

SPECT) nos sentidos vertical e horizontal, segundo seus eixos maior e menor. Dessa forma, as fases de estresse e basal são dispostas de maneira comparativa entre si. No estudo *PET and Recovery Following Revascularization* (PARR-2), a PET foi sugerida para avaliar a viabilidade miocárdica; contudo, o estudo não demonstrou melhora da sobrevivência após a revascularização cirúrgica dos pacientes com viabilidade.<sup>12,14-17,24,25,27,29</sup>

Os protocolos da cintilografia de perfusão miocárdica com <sup>201</sup>Tálio podem ser: estresse-redistribuição, estresse-redistribuição-reinjeção, estresse-redistribuição-redistribuição tardia ou repouso-redistribuição.<sup>4,18,24,25,27,29</sup>

O protocolo de estresse-redistribuição-reinjeção permite a detecção simultânea de isquemia e viabilidade. O tálio é injetado no pico de estresse e as imagens são obtidas imediatamente após o fim da fase de estresse. As imagens que representam defeitos de perfusão podem ser de caráter reversível ou persistente, representando isquemia e/ou fibrose. Imagens de redistribuição, avaliadas após 4 horas, possibilitam diagnosticar músculo isquêmico representado pelo preenchimento de perfusão. Os defeitos persistentes após quatro horas não necessariamente representam fibrose. Nesses casos, a reinjeção do traçador e a obtenção de imagens tardias após 6-24 horas avaliam a presença de viabilidade. Essa captação tardia somente é possível em decorrência do fenômeno de redistribuição. Contudo, uma concentração suficiente faz-se necessária para a visualização da redistribuição em defeitos perfusionais significativos, o que justifica a reinjeção e a obtenção de imagens após 24 horas.<sup>4,18,24,25,27,29</sup>

O protocolo de estresse físico, além da visualização de isquemia e viabilidade, fornece informações adicionais, como capacidade funcional, avaliação de sinais e/ou sintomas sugestivos de isquemia, e alterações eletrocardiográficas ou hemodinâmicas desencadeadas pelo esforço.<sup>4,18,24,25,27,29</sup>

O protocolo de estresse farmacológico utiliza agentes inotrópicos indutores de estresse, como dobutamina, ou vasodilatadores, como adenosina, dipiridamol ou regadenoson. Os vasodilatadores provocam hiperemia nas regiões cardíacas com perfusão coronariana normal, mas não nas áreas com estenose e perfusão diminuída. Dessa forma, há redirecionamento do fluxo para territórios irrigados por artérias normais, que se mostram mais captantes em

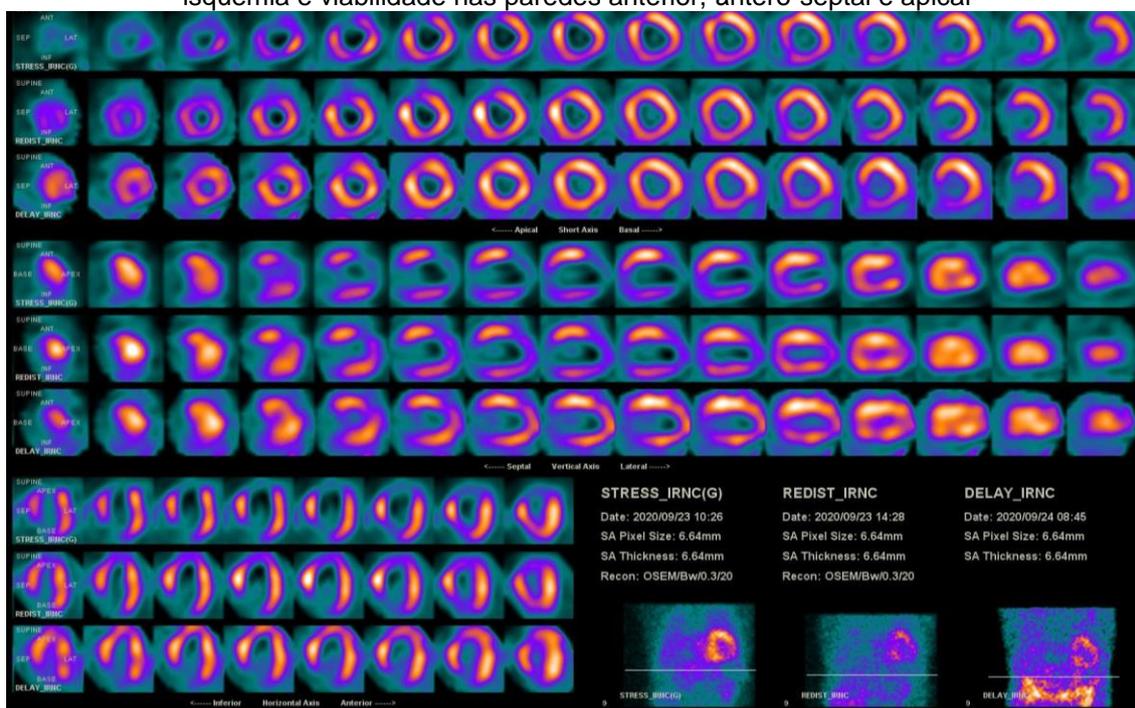
comparação às áreas irrigadas por artérias com obstrução significativa.  
4,18,24,25,27,29

No protocolo de repouso com redistribuição tanto precoce como tardia, as imagens são obtidas em três momentos distintos: após injeção do traçador em repouso, após a redistribuição em 4 horas e novamente após 24 horas. Defeitos de perfusão ao repouso, que demonstrem subsequente redistribuição, são indicativos de viabilidade.<sup>4,9,24,29</sup>

A cintilografia de perfusão miocárdica também pode ser realizada com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, empregando-se estímulo com vasodilatador, como nitrato ou inotrópico em baixas doses; porém, pela falta de redistribuição desse radiotraçador, seu uso e sua acurácia diagnóstica são menores.<sup>4,24</sup>

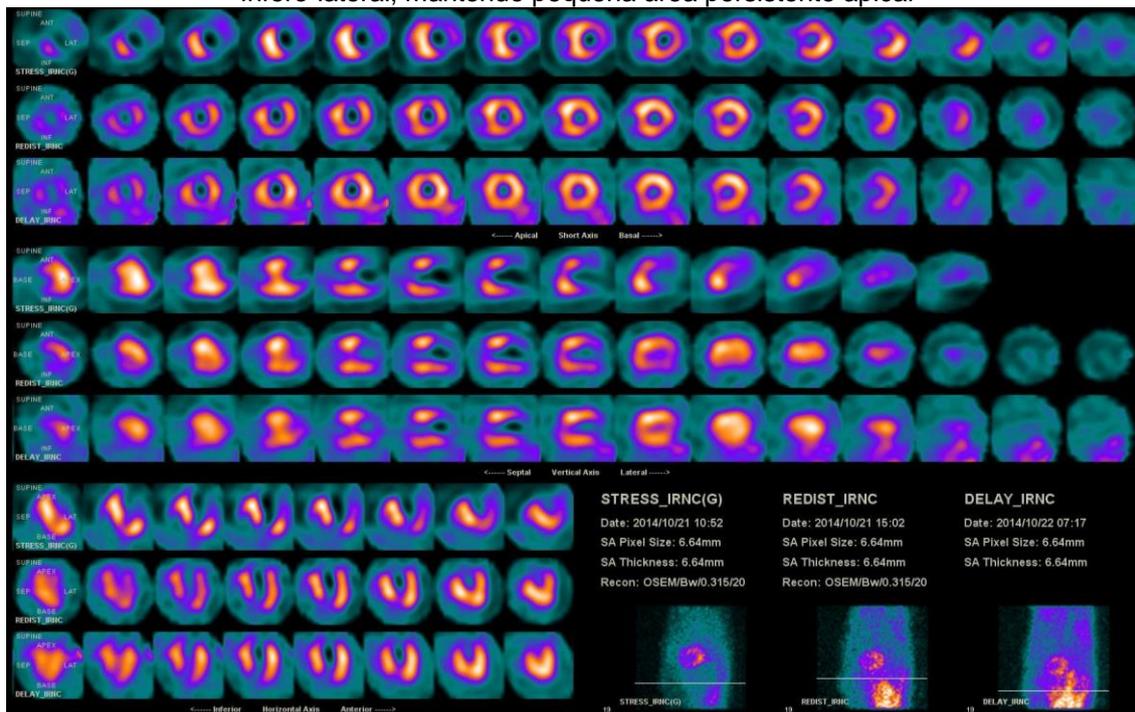
Exemplos de cintilografia miocárdica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) são evidenciados nas Figuras 2, 3 e 4.

Figura 2 - Cintilografia com <sup>201</sup>Tálio nas fases de estresse (dipiridamol), redistribuição e reinjeção para investigação de viabilidade em paciente com lesões significativas em artéria descendente anterior e artéria coronária diagonal oito meses após infarto. Presença de isquemia e viabilidade nas paredes anterior, ântero-septal e apical



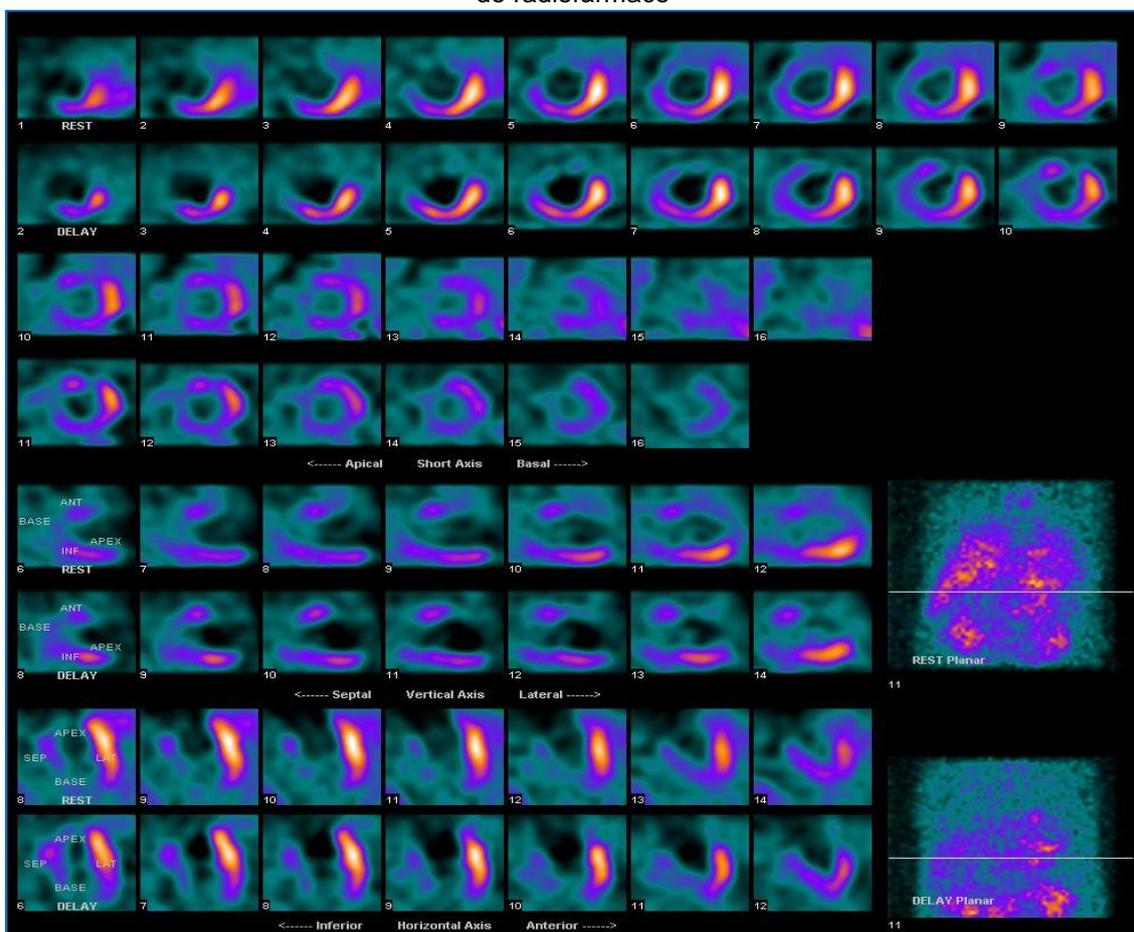
Fonte: Arquivo do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Figura 3 - Cintilografia com  $^{201}\text{T}$ álio nas fases de estresse, redistribuição e reinjeção, demonstrando grande área de isquemia e viabilidade nas paredes anterior, ântero-lateral e infero-lateral, mantendo pequena área persistente apical



Fonte: Arquivo do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Figura 4 - Protocolo de repouso e redistribuição sugerindo ausência de melhora, portanto sem viabilidade nas paredes anterior, ântero-septal e apical e com significativa captação pulmonar do radiofármaco



Fonte: Arquivo do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Outro método diagnóstico que pode ser utilizado na pesquisa de viabilidade miocárdica é o ecocardiograma. O ecocardiograma sob estímulo farmacológico com dobutamina tem sido amplamente utilizado para avaliar a viabilidade miocárdica por meio da reserva contrátil, porém é limitado pela variabilidade interobservador e pela janela acústica muitas vezes inadequada, fato que pode, na atualidade, ser minimizado com a análise da perfusão. Como vantagens, pode ser realizado à beira do leito, apresenta boa disponibilidade e não utiliza radiação ionizante. Sua acurácia pode aumentar com a análise de *strain*, com o uso de contraste e com o ecocardiograma tridimensional.<sup>4,16</sup>

A RMC é outro método para avaliação de viabilidade. Em um protocolo rápido, pode-se avaliar anatomia, função, caracterização tecidual, perfusão e viabilidade, com excelente resolução espacial e qualidade de imagens. Para

avaliar a viabilidade, a RMC utiliza diferentes técnicas, como a técnica do realce tardio. No caso de ser realizada sob estresse farmacológico, também podem ser utilizados adenosina, dipiridamol e dobutamina.<sup>4,10,12,15,16,26,28,30</sup>

A técnica do realce tardio é simples e se fundamenta na hipótese de que tecidos infartados ou com aumento do espaço extracelular acumulam gadolínio e aparecem com sinal (hipersinal) nas imagens de RMC, principalmente nas imagens adquiridas 10 minutos após a infusão do meio de contraste. Essa técnica consegue identificar de forma simples e objetiva áreas de hipersinal no miocárdio após a administração do meio de contraste e com excelente correlação histológica para caracterizar área de infarto/fibrose.<sup>4,28</sup>

Outra técnica de grande valor na identificação de viabilidade miocárdica é a PET. Nesse exame, a glicose da fluordesoxiglicose (FDG) é marcada com flúor-18. A imagem metabólica com <sup>18</sup>FDG se baseia na utilização da glicose como substrato metabólico pelo miocárdio. Em condições normais, o miocárdio utiliza ácidos graxos como fonte de energia. O miocárdio hibernante altera seu metabolismo e consome preferencialmente glicose. A captação normal ou aumentada de <sup>18</sup>FDG representa a utilização de glicose pelo miocárdio hibernado. As imagens com <sup>18</sup>FDG identificam áreas de miocárdio viável que possuem perfusão diminuída e captação do radiofármaco preservada, e, portanto, metabolismo presente. Essa técnica apresenta maior acurácia diagnóstica justificada pela tecnologia de aquisição de imagem com emissor de pósitrons, o que promove melhor resolução espacial, além de sua base fisiológica, que avalia a presença ou não de metabolismo glicídico.<sup>18,25-27</sup>

## **2 JUSTIFICATIVA**

## 2 JUSTIFICATIVA

A disfunção de VE pode ser causada por uma combinação entre áreas de miocárdio viáveis e áreas de fibrose. A avaliação da perfusão do músculo cardíaco com métodos de imagem oferece a possibilidade de identificar, localizar e quantificar a presença de viabilidade, fatores importantes no planejamento terapêutico e na decisão de revascularização desses pacientes.

Identificar o miocárdio hibernante é de grande relevância clínica, pois representa o tecido potencialmente recuperável do miocárdio. A investigação de viabilidade pode contribuir de modo significativo para a identificação dos pacientes nos quais os procedimentos de revascularização podem levar a benefício, em especial melhora da função do VE e da sobrevida, uma vez que, nesses pacientes, o procedimento de revascularização é de risco e pode levar a desfecho desfavorável, como morte, IAM, acidente vascular cerebral (AVC), hospitalizações prolongadas, e sintomas de insuficiência cardíaca.

A avaliação da viabilidade miocárdica por meio de métodos diagnósticos não invasivos e seu uso na indicação do tratamento recomendado por meio da revascularização miocárdica ainda geram controvérsia, sobretudo para pacientes com acentuada disfunção de VE.

Muitos pacientes podem apresentar viabilidade miocárdica considerável nos métodos diagnósticos, sem, no entanto, apresentar a melhora funcional esperada após a revascularização. Muitos dos fatores evolutivos determinantes dessa melhora são inerentes ao procedimento de revascularização e ao pós-operatório.

Dessa forma, o presente estudo, realizado em circunstância de mundo real, visa a contribuir para a elucidação desses questionamentos por meio da experiência, da descrição e da análise do que foi realizado por indicação dos cardiologistas clínicos do IDPC, nossa instituição, na prática clínica diária.

### **3 OBJETIVOS**

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo Principal**

Avaliar os desfechos clínicos como morte, IAM, AVC, hospitalizações, sintomas de insuficiência cardíaca nos pacientes com disfunção de VE de grau moderado e acentuado de origem isquêmica submetidos à pesquisa de viabilidade pela cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$ , conforme o tratamento adotado, tratamento medicamentoso otimizado ou tratamento medicamentoso otimizado associado a tratamento de revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) no IDPC.

### **3.2 Objetivos Secundários**

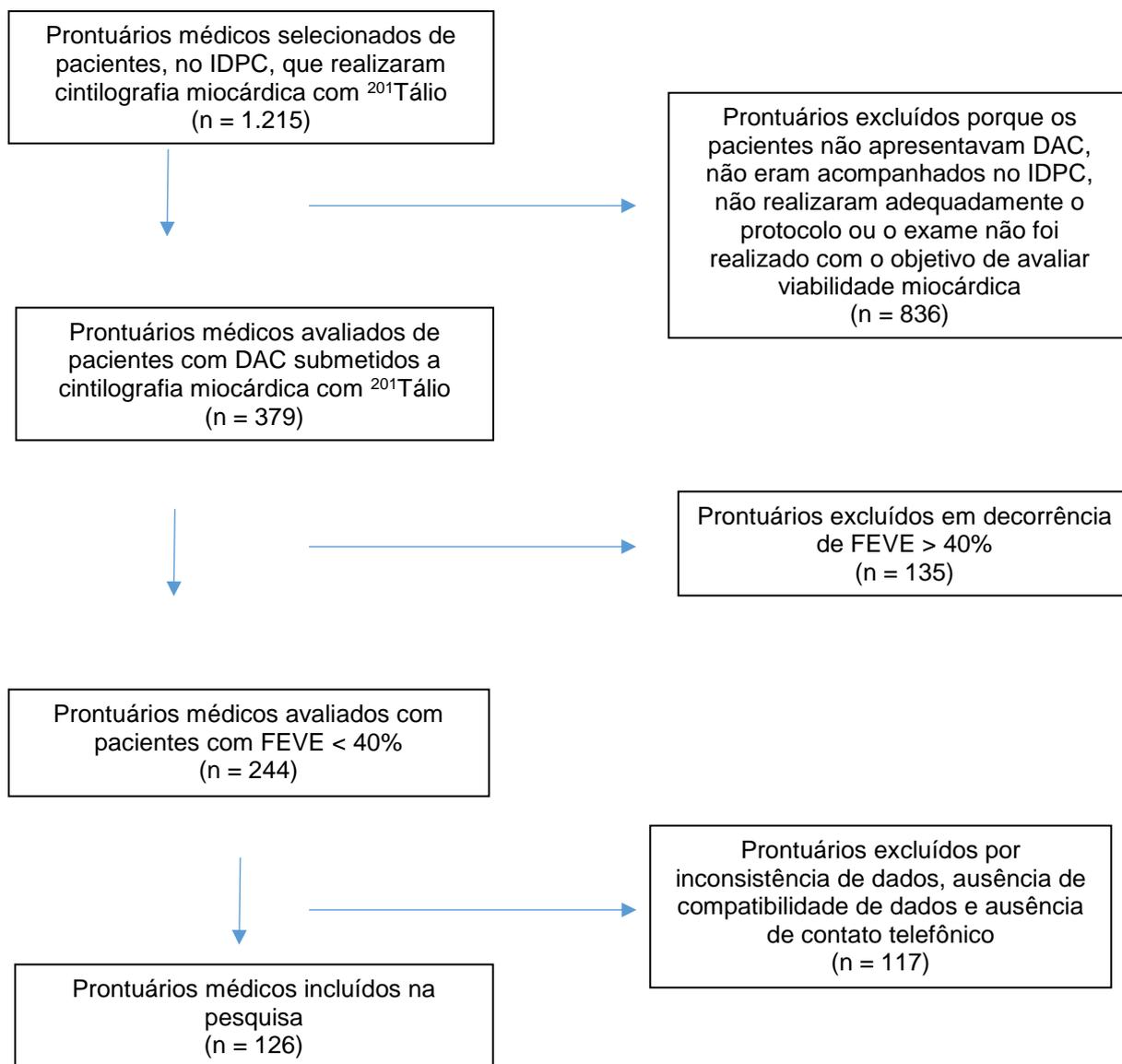
- Avaliar os fatores de risco para DAC nos pacientes analisados com disfunção de VE submetidos ao exame e sua associação com o desfecho.
- Análise da sobrevida, mortalidade geral e mortalidade cardiovascular no grupo total de pacientes com disfunção de VE submetidos a cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$  e sua associação com os achados da cintilografia.
- Análise do tratamento clínico medicamentoso para DAC e insuficiência cardíaca, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), betabloqueadores, espironolactona, estatinas e ácido acetilsalicílico (AAS), oferecido aos pacientes e sua associação com os desfechos, na evolução
- Análise de variáveis do eletrocardiograma (ECG) de repouso e após estresse e sua associação com os desfechos.

## **4 CASUÍSTICA**

## 4 CASUÍSTICA

Este estudo selecionou, retrospectivamente, todos os pacientes que realizaram cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$  para pesquisa de viabilidade, no IDPC, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2014. Após seleção inicial de 1.215 prontuários, 836 foram excluídos por ausência de DAC, falta de acompanhamento na instituição e realização de exame sem o objetivo de avaliar viabilidade miocárdica. Outros 135 pacientes foram excluídos por FEVE > 40% e 117 pacientes foram excluídos por inconsistência de dados, perda de acompanhamento, ausência de número telefônico para contato, por não desejarem participar da pesquisa ou por não assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Dessa forma, os prontuários de 126 pacientes foram incluídos neste estudo (Fluxograma 2).

Fluxograma 2 - Exclusão de prontuários do estudo



DAC: doença arterial coronária; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IDPC: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; n = número de pacientes.

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- grupo composto por pacientes submetidos a cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Tálio, que apresentaram viabilidade no exame; e
- grupo composto por pacientes submetidos a cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Tálio, que não apresentaram viabilidade no exame.

#### 4.1 Critérios de Inclusão

- Idade superior a 18 anos.
- Ambos os sexos.
- Pacientes que realizaram cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$  para investigação de viabilidade miocárdica.
- DAC documentada por cineangiocoronariografia esquerda ou previamente conhecida (pacientes com história de IAM prévio, submetidos a angioplastia coronariana com implante de stent ou com cirurgia de revascularização miocárdica prévia).
- Portadores de disfunção de VE e FEVE < 40%, pelo ecocardiograma.
- Pacientes que, por ligação telefônica, concordaram em assinar o TCLE.
- Ausência de síndrome coronariana aguda (SCA) com menos de 3 meses da realização de cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$ .
- Mulheres que não estariam no período gestacional ou em aleitamento materno.

#### 4.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes com FEVE preservada ou FEVE > 40% ao ecocardiograma.
- Pacientes que perderam o acompanhamento no IDPC e com contato telefônico inviável.
- Pacientes com disfunção de VE de etiologia não isquêmica ou etiologia não identificada.
- Pacientes que realizaram cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$  sem o objetivo de avaliar viabilidade miocárdica.
- Pacientes que não realizaram adequadamente o protocolo de cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$ .
- Pacientes que apresentaram SCA com menos de 3 meses da realização de cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$ .
- Mulheres gestantes.
- Pacientes que não completaram o protocolo com  $^{201}\text{Tálio}$ .

- Pacientes que, ao serem contatados por telefone, não aceitaram assinar o TCLE.
- Pacientes que somente realizaram cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$  no IDPC, sem acompanhamento médico ambulatorial.

## **5 MÉTODOS**

## 5 MÉTODOS

Estudo observacional, retrospectivo, conduzido no Setor de Medicina Nuclear do IDPC, por meio da revisão dos prontuários médicos de pacientes com DAC diagnosticada, que apresentavam disfunção de VE de grau moderado a grave (FEVE < 40%) e que foram submetidos a pesquisa de viabilidade pela cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Tálio.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do IDPC sob o número 4.824. Todos os pacientes ou familiares que foram contatados por telefone autorizaram o pesquisador a assinar o TCLE antes de serem incluídos no estudo, documento que foi anexado ao prontuário de cada paciente.

Foram realizados dois levantamentos no banco de dados do Setor de Medicina Nuclear do IDPC: o primeiro, entre março e maio de 2018, por meio da revisão de prontuários; e o segundo, entre março e maio de 2020, por meio da revisão de prontuários e/ou contato telefônico (os pacientes ou familiares dos pacientes que perderam o acompanhamento médico foram contatados por meio telefônico e autorizaram a assinatura do TCLE).

Os prontuários de pacientes selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão foram analisados de acordo com as seguintes características clínico-epidemiológicas: sexo, idade, fatores de risco para DAC – HAS, diabetes melito, AVC, dislipidemia, doença renal crônica (DRC), tabagismo –, doença arterial oclusiva periférica, doença carotídea, histórico familiar de DAC, uso de medicamentos – betabloqueador, IECA, BRA, estatina, AAS, espirolactona, trimetazidina –, evolução dos sintomas, indicação e realização de transplante cardíaco, surgimento de doenças cardíacas, antecedentes de SCA e seus subtipos – SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSSST), SCA com supradesnivelamento do segmento ST (SCACSSST) e angina instável –, sintomas conforme a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) e a Canadian Cardiovascular Society (CCS), presença de vasos acometidos, grau de comprometimento, e presença e frequência das complicações.

O ECG de 12 derivações, realizado no dia da cintilografia miocárdica, foi analisado quanto a ritmo – sinusal, marcapasso, fibrilação atrial (FA) –, presença ou não de onda Q com duração > 0,04 segundos, ausência de progressão da onda R nas derivações precordiais, presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e presença de supradesnivelamento do segmento ST em derivações precordiais, sugestivas de aneurisma de VE.

As cintilografias miocárdicas com  $^{201}\text{Tálio}$  foram realizadas segundo três protocolos, por escolha do médico responsável por sua realização ou por solicitação clínica:

- repouso-redistribuição-reinjeção;
- estresse físico-redistribuição-reinjeção;
- estresse farmacológico-redistribuição-reinjeção.

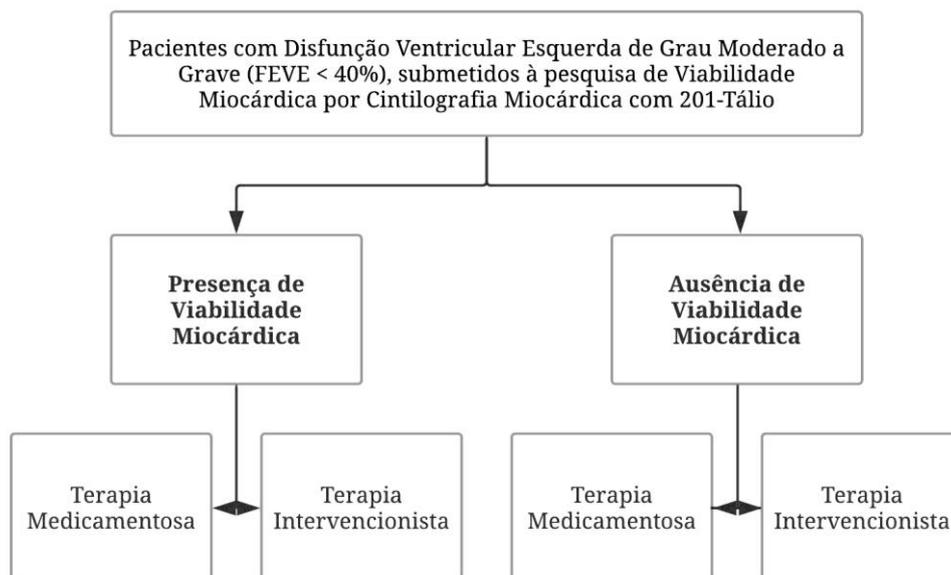
As imagens cintilográficas foram analisadas com base na presença de isquemia sob estresse e viabilidade nas fases de reinjeção e redistribuição tardia. O teste de estresse físico foi realizado com teste ergométrico em esteira e o estresse farmacológico utilizou os fármacos dipiridamol ou dobutamina nas doses padronizadas pela literatura. Os pacientes submetidos a exames de cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$  com protocolo de estresse físico e dobutamina foram avaliados quanto à frequência cardíaca atingida e classificados como: ineficazes, se a frequência cardíaca atingida fosse < 85% da predita; submáximos, se entre 85% e 94,9%; e máximos, se  $\geq 95\%$ .

Após a análise da presença ou não de viabilidade na cintilografia, os pacientes foram ainda divididos segundo o tratamento realizado (revascularização adicionada ou não ao tratamento clínico otimizado).

Após a divisão, foram avaliados os desfechos clínicos isolados (AVC, IAM, morte, internação por causa cardiovascular) e os desfechos combinados, por meio da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier e da regressão de Cox.

O Fluxograma 3 ilustra a divisão em grupos adotada para os pacientes.

Fluxograma 3 – Alocação dos pacientes em grupos, segundo o resultado da cintilografia e o tratamento realizado



FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

## 5.1 Análise Estatística

Para descrever as características clínicas de base dos pacientes foram utilizadas médias e desvios padrão. Para avaliar as diferenças de linha de base em variáveis individuais entre pacientes com e sem viabilidade miocárdica tratados com terapia medicamentosa ou intervencionista, foram utilizados, conforme apropriado, os testes de Wilcoxon, ANOVA One Way,  $\chi^2$  ou exato de Fisher.

Para melhor descrever e caracterizar essas diferenças, foram desenvolvidos modelos de propensão multivariada usando regressão logística para identificar características clínicas que interagissem entre grupos e desfecho morte. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para avaliar a correlação entre presença ou não de miocárdio viável, bem como o tipo de tratamento e o desfecho final morte.

A força de correlação univariada entre viabilidade miocárdica ou não foi comparada com a taxa de mortalidade e a força de outros fatores prognósticos, incluindo incidência de AVC, IAM, reinternação e de sintomas de insuficiência cardíaca.

Finalmente, foi utilizado o modelo de análise de Cox multivariado para avaliar a relação entre viabilidade e desfecho morte com ajustes para outros fatores prognósticos conhecidos, incluindo idade, sexo, classificação de insuficiência cardíaca no início do estudo, história de IAM, revascularização anterior, FEVE, DRC, regurgitação mitral, história de AVC e história de FA.

Para testar se os pacientes no grupo de terapia intervencionista tiveram melhor resultado que aqueles no grupo da terapia medicamentosa, levando em consideração a viabilidade do miocárdio, foram utilizadas as curvas de Kaplan-Meier.

O modelo de regressão de Cox foi utilizado para testar a interação entre o tipo de tratamento e o *status* de viabilidade.

## **6 RESULTADOS**

## 6 RESULTADOS

As características clínico-epidemiológicas dos pacientes avaliados estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas dos pacientes em estudo na data da realização da cintilografia

Característica	Todos os pacientes (n = 126)	Pacientes com viabilidade miocárdica (n = 60)		Pacientes sem viabilidade miocárdica (n = 66)		Valor de p
		Terapia medicamentosa (n = 30)	Terapia intervencionista (n = 30)	Terapia medicamentosa (n = 63)	Terapia intervencionista (n = 3)	
Idade (anos), média (±DP)	60 (±12,9)	63 (±10,1)	58 (±13,8)	67 (±6,1)	59 (±13,6)	0,25
Masculino, n (%)	100 (79)	23 (77)	25 (83)	49 (78)	3 (100)	NA
HAS, n (%)	99 (79)	24 (80)	24 (80)	48 (76)	3 (100)	NA
Diabetes melito, n (%)	48 (38)	12 (40)	13 (43)	21 (33)	2 (67)	0,56
Uso de Insulina, n (%)	14 (11)	2 (7)	6 (20)	6 (20)	0 (0)	NA
Dislipidemia, n (%)	78 (61)	19 (63)	22 (73)	35 (56)	2 (67)	0,42
Hipotireoidismo, n (%)	14 (11)	2 (7)	2 (7)	9 (14)	1 (33)	NA
DRC, n (%)	16 (12)	3 (10)	4 (13)	9 (14)	0 (0)	NA
Obesidade, n (%)	12 (9)	4 (13)	4 (13)	3 (5)	1 (33)	NA
História Familiar DAC, n (%)	11 (9)	4 (13)	0 (0)	7 (11)	0 (0)	NA
Ex-tabagista, n (%)	54 (43)	18 (60)	13 (43)	23 (37)	0 (0)	NA
Tabagista atual, n (%)	29 (23)	5 (17)	7 (23)	15 (24)	2 (67)	0,26
DAOP, n (%)	14 (11)	5 (17)	0 (0)	9 (14)	0 (0)	NA
Doença de Chagas, n (%)	3 (2)	3 (10)	2 (7)	2 (0)	0 (0)	NA
AVC prévio, n (%)	7 (6)	3 (10)	2 (7)	2 (3)	0 (0)	NA
SCASSST, n (%)	50 (40)	7 (23)	17 (56)	24 (23)	2 (67)	0,04
SCACSSST, n (%)	25 (20)	6 (20)	7 (23)	12 (19)	0 (0)	NA
Angioplastia prévia, n (%)	20 (16)	4 (13)	5 (17)	11 (18)	0 (0)	NA
Doença mitral, n (%)	7 (6)	3 (10)	1 (3)	3 (5)	0 (0)	NA

AVC: acidente vascular cerebral; DAOP: doença arterial oclusiva periférica; DP: desvio padrão; DRC: doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; n: número de pacientes; NA: não se aplica; SCASSST: síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST; SCACSSST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.

Os cálculos  $\chi^2$  são válidos apenas quando todos os valores esperados são  $> 1$  e pelo menos 20% dos valores esperados são  $> 5$ . Essas condições não foram atendidas e, portanto, os cálculos do  $\chi^2$  não são válidos.

Os pacientes também foram avaliados conforme os sintomas, relatados com base na classificação funcional da NYHA (n = 125) (Tabela 2) e na classificação de angina da CCS (n = 123) (Tabela 3). Mais da metade da população em estudo foi classificada como NYHA I (63%) e CCS I (75%). Apenas 5% dos pacientes (n = 6) receberam a classificação NYHA IV, enquanto 1% da amostra (n = 1) foi classificada como CCS IV.

Tabela 2 - Sintomas conforme a classificação da NYHA

Classe funcional NYHA	Todos os pacientes (n = 125)	Pacientes com viabilidade miocárdica (n = 59)		Pacientes sem viabilidade miocárdica (n = 66)		Valor de P
		Terapia medicamentosa (n = 29)	Terapia intervencionista (n = 30)	Terapia medicamentosa (n = 63)	Terapia intervencionista (n = 3)	
NYHA I, n (%)	79 (63)	17 (58)	21 (7)	39 (62)	2 (67)	0,75
NYHA II, n (%)	30 (24)	9 (31)	7 (23)	13 (21)	1 (33)	NA
NYHA III, n (%)	10 (8)	1 (3)	2 (7)	7 (11)	0 (0)	NA
NYHA IV, n (%)	6 (5)	2 (7)	0 (0)	4 (6)	0 (0)	NA

n = número de pacientes; NA: não se aplica; NYHA: New York Heart Association.

Os cálculos  $\chi^2$  são válidos apenas quando todos os valores esperados são  $> 1$  e pelo menos 20% dos valores esperados são  $> 5$ . Essas condições não foram atendidas e, portanto, os cálculos do  $\chi^2$  não são válidos.

Tabela 3 - Sintomas conforme a classificação da CCS

Angina CCS	Todos os pacientes (n = 123)	Pacientes com viabilidade miocárdica (n = 57)		Pacientes sem viabilidade miocárdica (n = 66)		Valor de P
		Terapia medicamentosa (n = 29)	Terapia intervencionista (n = 28)	Terapia medicamentosa (n = 63)	Terapia intervencionista (n = 3)	
CCS I, n (%)	92 (75)	23 (79)	18 (64)	49 (78)	2 (67)	NA
CCS II, n (%)	23 (19)	5 (17)	8 (29)	9 (14)	1 (33)	NA
CCS III, n (%)	7 (6)	1 (3)	2 (7)	4 (6)	0 (0)	NA
CCS IV, n (%)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	NA

CCS: Canadian Cardiovascular Society; n = número de pacientes; NA: não se aplica.

Os cálculos  $\chi^2$  são válidos apenas quando todos os valores esperados são  $> 1$  e pelo menos 20% dos valores esperados são  $> 5$ . Essas condições não foram atendidas e, portanto, os cálculos do  $\chi^2$  não são válidos.

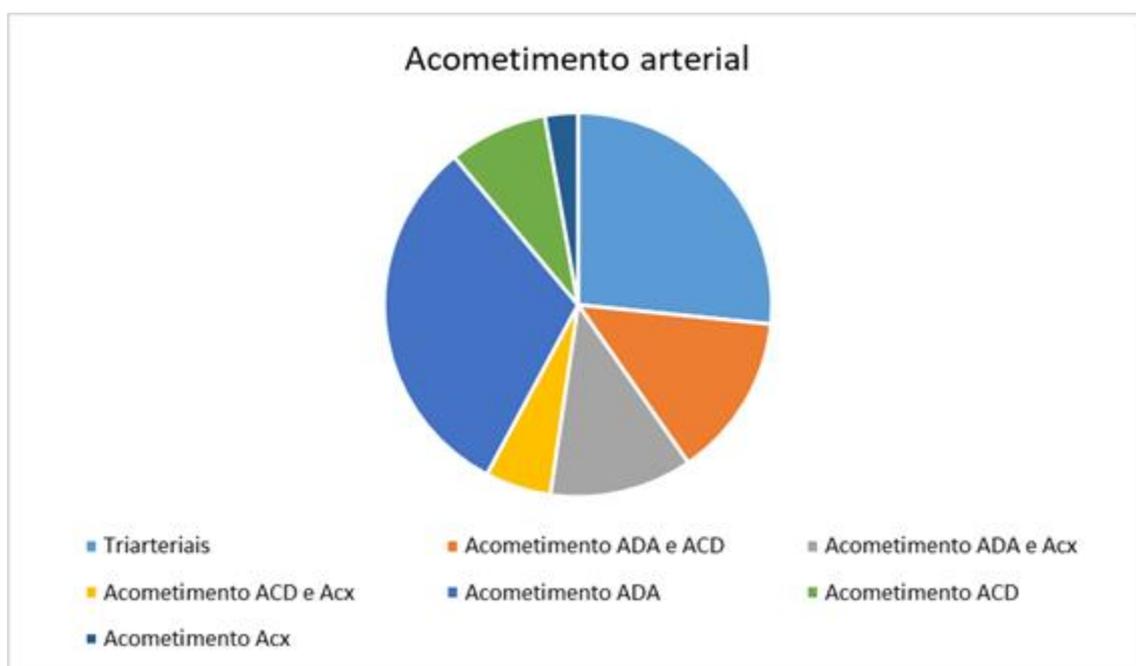
A Tabela 4 destaca o padrão coronariano observado na cinecoronariografia realizada previamente à pesquisa de viabilidade. O Gráfico 1 apresenta o padrão de acometimento dos vasos. Do total de pacientes, 18 não possuíam avaliação da anatomia coronária.

Tabela 4 - Vasos acometidos conforme análise por cineangiocoronariografia

Vasos acometidos	Todos os pacientes (n = 126)	Pacientes com viabilidade miocárdica (n = 60)		Pacientes sem viabilidade miocárdica (n = 66)		Valor de P
		Terapia medicamentosa (n = 30)	Terapia intervencionista (n = 30)	Terapia medicamentosa (n = 63)	Terapia intervencionista (n = 3)	
Triarteriais, n (%)	34 (27)	10 (8)	6 (5)	15 (11)	3 (100)	NA
ADA + ACD, n (%)	11 (12)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	0 (0)	NA
ADA + Acx, n (%)	9 (48)	3 (2)	5 (4)	1 (1)	0 (0)	NA
ACD + Acx, n (%)	4 (3)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	NA
ADA, n (%)	19 (15)	4 (3)	3 (2)	12 (9)	0 (0)	NA
ACD, n (%)	9 (8)	3 (2)	2 (2)	4 (3)	0 (0)	NA
Acx, n (%)	6 (7)	3 (2)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	NA
ADA + ACDg, n (%)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	NA
ADA + ACD + ACDg, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	NA

Acx: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita; ADA: artéria descendente anterior; ACDg: artéria coronária diagonal; n: número de pacientes; NA: não se aplica.

Gráfico 1 - Avaliação anatômica dos vasos acometidos



Acx: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita; ADA: artéria descendente anterior.

Os medicamentos administrados aos pacientes estão expressos na Tabela 5. A maior parte da população avaliada fazia uso de AAS (117/93%), estatinas (110/87%) e betabloqueadores (118/94%). Dentre as estatinas, a sinvastatina foi a droga mais prevalente (81/89%) e o carvedilol (103/82%), a mais prevalente entre os betabloqueadores. Entre os pacientes avaliados, 102 (80%) administravam IECA/BRA, betabloqueadores, estatinas e AAS, e 51

(40%) administravam IECA/BRA, betabloqueadores, estatinas, AAS e espironolactona.

Tabela 5 - Medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo

Medicamento	Todos os pacientes (n = 126)	Pacientes com viabilidade miocárdica (n = 60)		Pacientes sem viabilidade miocárdica (n = 66)		Valor de P
		Terapia medicamentosa (n = 30)	Terapia intervencionista (n = 30)	Terapia medicamentosa (n = 63)	Terapia intervencionista (n = 3)	
IECA, n (%)	82 (65)	29 (73)	20 (67)	32 (51)	1 (33)	<b>0,0002*</b>
BRA, n (%)	24 (19)	4 (13)	4 (13)	14 (22)	2 (67)	NA
AAS, n (%)	117 (93)	30 (100)	30 (100)	54 (86)	3 (100)	NA
Ezetimiba, n (%)	5 (4)	1 (0,3)	1 (0,3)	3 (0,5)	0 (0)	NA
Clopidogrel, n (%)	16 (13)	5 (17)	5 (17)	6 (10)	0 (0)	NA
Estatina, n (%)	110 (87)	27 (90)	25 (83)	55 (87)	3 (100)	NA
• Sinvastatina	81 (89)	19 (15)	18 (15)	41 (32)	3 (100)	NA
• Atorvastatina	27 (21)	7 (6)	7 (6)	13 (10)	0 (0)	NA
• Rosuvastatina	2 (0,2)	1 (1)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	NA
Betabloqueador, n (%)	118 (94)	30 (100)	29 (97)	56 (89)	3 (100)	NA
• Carvedilol	103 (82)	26 (87)	24 (80)	51 (81)	3 (100)	NA
• Metoprolol	11 (9)	3 (2)	5 (16)	3 (2)	0 (0)	NA
• Atenolol	4 (3)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	NA
Trimetazidina, n (%)	23 (18)	8 (26)	6 (20)	8 (13)	1 (33)	NA
Ivabradina, n (%)	7 (6)	3 (10)	1 (1)	2 (3)	1 (33)	NA
Espironolactona, n (%)	44 (35)	13 (43)	9 (30)	20 (32)	2 (67)	0,4

AAS: ácido acetilsalicílico; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; n: número de pacientes; NA: não se aplica.

Os cálculos  $\chi^2$  são válidos apenas quando todos os valores esperados são  $> 1$  e pelo menos 20% dos valores esperados são  $> 5$ . Essas condições não foram atendidas e, portanto, os cálculos do  $\chi^2$  não são válidos.

Os pacientes também foram avaliados quanto ao ECG, conforme o ritmo cardíaco e as alterações eletrocardiográficas (Tabelas 6 e 7, respectivamente). A maior parte da amostra avaliada (109/87%) apresentava ritmo sinusal. Apenas 8 pacientes (6%) exibiam FA e 6 (5%) ritmo de marca-passo. As alterações na onda Q foram as mais expressivas (62/49%), seguidas pelas alterações na progressão da onda R (23/18%).

Tabela 6 - Ritmo cardíaco apresentado ao eletrocardiograma no dia da realização da cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$

Ritmo cardíaco ao eletrocardiograma	Todos os pacientes (n = 126)	Pacientes com viabilidade miocárdica (n = 60)		Pacientes sem viabilidade miocárdica (n = 66)		Valor de P
		Terapia medicamentosa (n = 30)	Terapia intervencionista (n = 30)	Terapia medicamentosa (n = 63)	Terapia intervencionista (n = 3)	
<b>Sinusal, n (%)</b>	112 (88)	25 (83)	28 (93)	56 (89)	3 (100)	NA
<b>Fibrilação atrial, n (%)</b>	8 (6)	4 (13)	1 (3)	3 (5)	0 (0)	NA
<b>Marca-passo, n (%)</b>	6 (5)	1 (3)	1 (3)	4 (6)	0 (0)	NA

n: número de pacientes; NA: não se aplica.

Os cálculos  $\chi^2$  são válidos apenas quando todos os valores esperados são  $> 1$  e pelo menos 20% dos valores esperados são  $> 5$ . Essas condições não foram atendidas e, portanto, os cálculos do  $\chi^2$  não são válidos.

Tabela 7 - Alterações eletrocardiográficas verificadas no dia da realização da cintilografia miocárdica com  $^{201}\text{Tálio}$

Alteração	Todos os pacientes (n = 126)	Pacientes com viabilidade miocárdica (n = 60)		Pacientes sem viabilidade miocárdica (n = 66)		Valor de P
		Terapia medicamentosa (n = 30)	Terapia intervencionista (n = 30)	Terapia medicamentosa (n = 63)	Terapia intervencionista (n = 3)	
<b>Onda Q, n (%)</b>	62 (49)	16 (53)	14 (47)	31 (49)	1 (33)	0,9
<b>Onda R, n (%)</b>	23 (18)	6 (20)	6 (20)	9 (14)	2 (67)	NA
<b>BRE, n (%)</b>	12 (10)	5 (17)	3 (10)	4 (6)	0 (0)	NA

BRE: bloqueio de ramo esquerdo; n: número de pacientes; NA: não se aplica; onda Q: onda Q patológica; onda R: ausência de progressão de onda R.

Os cálculos  $\chi^2$  são válidos apenas quando todos os valores esperados são  $> 1$  e pelo menos 20% dos valores esperados são  $> 5$ . Essas condições não foram atendidas e, portanto, os cálculos do  $\chi^2$  não são válidos.

Em relação ao tipo de protocolo realizado (Tabela 8), notou-se que a maior parte da amostra (63/50%) realizou o exame com dipiridamol, seguido pelos testes em repouso-redistribuição (49/39%) e ergométrico (13/10%). No total, 40 pacientes (31%) apresentaram isquemia ao exame sob estresse.

Tabela 8 - Prova isquêmica realizada com cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Tálio

Tipo de exame	Todos os pacientes (n = 126)	Pacientes com viabilidade miocárdica (n = 60)		Pacientes sem viabilidade miocárdica (n = 66)		Valor de P
		Terapia medicamentosa (n = 30)	Terapia intervencionista (n = 30)	Terapia medicamentosa (n = 63)	Terapia intervencionista (n = 3)	
Dipiridamol, n (%)	63 (50)	18 (60)	17 (57)	26 (41)	2 (67)	0,26
Dobutamina, n (%)	4 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (33)	NA
• FC > 85%	1 (25)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
• FC < 85%	3 (75)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	1 (33)	NA
Repouso, n (%)	49 (39)	13 (10)	12 (9,5)	21 (33)	3 (100)	NA
Teste ergométrico, n (%)	13 (10)	2 (6)	3 (10)	8 (13)	0 (0)	NA
• FC > 85%	6 (5)	1 (3)	2 (6)	3 (5)	0 (0)	NA
• FC < 85%	7 (6)	1 (3)	1 (3)	5 (8)	0 (0)	NA
Isquemia, n (%)	40 (31)	8 (26)	21 (70)	11 (17)	0 (0)	NA

FC: frequência cardíaca; n: número de pacientes; NA: não se aplica.

Os cálculos  $\chi^2$  são válidos apenas quando todos os valores esperados são > 1 e pelo menos 20% dos valores esperados são > 5. Essas condições não foram atendidas e, portanto, os cálculos do  $\chi^2$  não são válidos.

Quanto ao desfecho, 38 (30%) pacientes foram internados e 21 (17%) morreram. Entre os indivíduos que faleceram, 18 (84%) foram por causa cardíaca, sendo 12 (57%) por choque cardiogênico, 2 (9%) por choque misto (cardiogênico e choque séptico), 2 (9%) por IAM e 2 (9%) por taquicardia ventricular (Tabela 9).

Tabela 9 - Caracterização e frequência das complicações avaliadas na amostra em estudo

Complicações	Todos os pacientes (n = 126)	Pacientes com viabilidade miocárdica (n = 60)		Pacientes sem viabilidade miocárdica (n = 66)		Valor de P
		Terapia medicamentosa (n = 30)	Terapia intervencionista (n = 30)	Terapia medicamentosa (n = 63)	Terapia intervencionista (n = 3)	
<b>Óbitos, n (%)</b>	21 (17)	9 (30)	6 (20)	6 (10)	0 (0)	NA
• Choque cardiogênico	12 (10)	6 (20)	2 (7)	4 (6)	0 (0)	NA
• Choques cardiogênico e séptico	2 (2)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	2 (67)	NA
• IAM	2 (2)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	NA
• TV	2 (2)	1 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	NA
• Causas não cardíacas	1 (1)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	NA
• Causa desconhecida	2 (2)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Arritmias ventriculares</b>	9 (7)	2 (7)	0 (0)	6 (10)	1 (33)	NA
<b>SCA</b>	11 (9)	3 (10)	2 (7)	6 (10)	0 (0)	NA
<b>IC</b>	41 (33)	10 (33)	7 (23)	23 (37)	1 (33)	NA
<b>Angina</b>	6 (5)	0 (0)	5 (17)	1 (2)	0 (0)	NA
<b>AVC</b>	3 (2)	0 (0)	1 (3)	2 (3)	0 (0)	NA
<b>Internação*</b>	38 (30)	12 (40)	6 (20)	18 (29)	2 (67)	NA
<b>Transplante cardíaco<sup>+</sup></b>	2 (2)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Aneurismectomia</b>	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	NA

\* Admissão por causas cardíacas.

+ Encaminhado para transplante.

AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; n: número de pacientes; NA: não se aplica; SCA: síndrome coronariana aguda; TV: taquicardia ventricular.

Os cálculos  $\chi^2$  são válidos apenas quando todos os valores esperados são  $> 1$  e pelo menos 20% dos valores esperados são  $> 5$ . Essas condições não foram atendidas e, portanto, os cálculos do  $\chi^2$  não são válidos.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto a FEVE, viabilidade miocárdica e tratamento adotado (Tabela 10).

Tabela 10 - Correlação da FEVE com viabilidade miocárdica e tratamento adotado

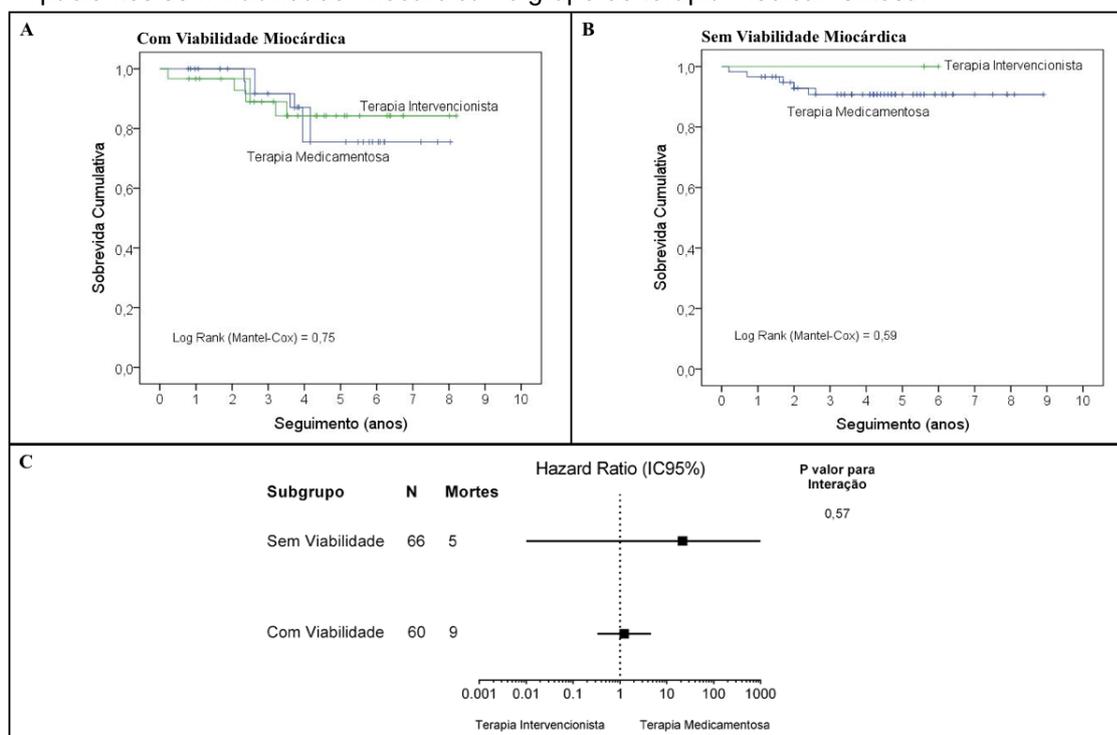
	Todos os pacientes (n = 126)	Pacientes com viabilidade miocárdica (n = 60)		Pacientes sem viabilidade miocárdica (n = 66)		Valor de P
		Terapia medicamentosa (n = 30)	Terapia intervencionista (n = 30)	Terapia medicamentosa (n = 63)	Terapia intervencionista (n = 3)	
<b>FEVE, média (<math>\pm</math>DP)</b>	31% ( $\pm$ 5,3)	29% ( $\pm$ 6,3)	33% ( $\pm$ 3,6)	30% ( $\pm$ 5,2)	30% ( $\pm$ 7,5)	0,06

DP: desvio padrão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

## 6.1 Avaliação de Desfechos Conforme as Curvas de Kaplan-Meier

Os grupos foram avaliados dois a dois, conforme a viabilidade do miocárdio e o tratamento adotado, a partir da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das comparações (Figuras 5 e 6), assim como não houve interação significativa entre a viabilidade miocárdica e a atribuição do grupo de estudo em relação à sobrevivência ( $p = 0,57$ ) (Figura 5).

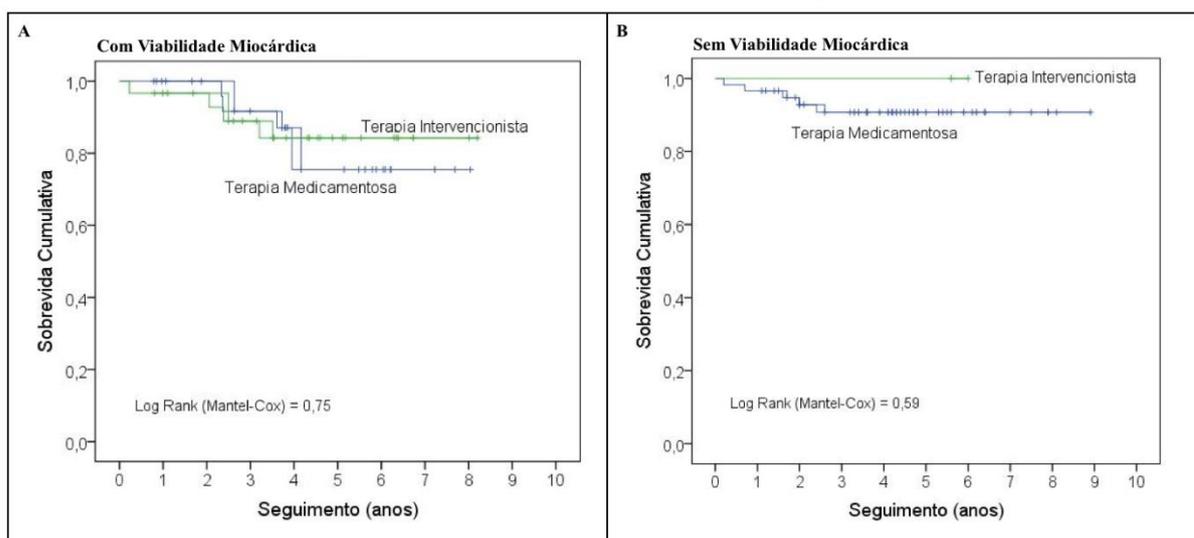
Figura 5 - Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier por causas cardíacas de acordo com o *status* de viabilidade miocárdica e tratamento. Em A, durante uma média de 4,1 anos de acompanhamento (IC 95% 3,5 a 4,6), as taxas de sobrevivência para os pacientes com viabilidade miocárdica foram de 84% no grupo de terapia intervencionista e de 75% no grupo de terapia medicamentosa. Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa, Log Rank (Mantel-Cox) = 0,75. A covariável grupo com viabilidade miocárdica em terapia medicamentosa ou em terapia intervencionista foi utilizada no modelo de regressão de Cox e não apresentou resultado estatisticamente significativo ( $p = 0,26$ ). Em B, durante uma média de 4,2 anos (IC 95% 3,7 a 4,7) de acompanhamento, as taxas de sobrevivência para os pacientes sem viabilidade miocárdica foram de 100% no grupo de terapia intervencionista e de 91% no grupo de terapia medicamentosa. Não houve diferença estatisticamente significativa, Log Rank (Mantel-Cox) = 0,59. A covariável grupo sem viabilidade miocárdica em terapia medicamentosa ou em terapia intervencionista foi utilizada no modelo de regressão de Cox e não apresentou resultado estatisticamente significativo ( $p = 0,73$ ). Em C, não houve interação estatisticamente significativa entre *status* de viabilidade miocárdica e atribuição de terapia em relação à mortalidade ( $p = 0,57$ ). HR 1,23 (IC95% 0,33 a 4,6) e  $p = 0,75$  para pacientes com viabilidade miocárdica no grupo de terapia medicamentosa, e HR 21,8 (IC 95% 0,01 a 5,9) e  $p = 0,72$  para pacientes sem viabilidade miocárdica no grupo de terapia medicamentosa.



HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; n: número de pacientes.

Não houve interações significativas entre a viabilidade miocárdica e a atribuição do grupo de estudo em relação a incidência de AVC, IAM e sintomas de insuficiência cardíaca. Apenas a covariável incidência de internação apresentou resultados estatisticamente significantes (HR 9,1;  $p = 0,002$ ) (Figura 6).

Figura 6 - Em A, curva de Kaplan-Meier com análise de regressão de Cox levando em consideração mortes por causas cardíológicas nos pacientes com viabilidade miocárdica. As covariáveis grupo\* e incidência de AVC, IAM, reinternação e de sintomas de insuficiência cardíaca foram utilizadas no modelo de regressão de Cox. Apenas a covariável incidência de internação apresentou resultados estatisticamente significantes (HR 9,1;  $p = 0,002$ ). Os pacientes com histórico de reinternação apresentam tempo de sobrevida, em média, 9 vezes menor que aqueles sem histórico de reinternação. Em B, curva de Kaplan-Meier com análise de regressão de Cox levando em consideração mortes por causas cardíológicas nos pacientes sem viabilidade miocárdica. As covariáveis grupo+ e incidência de AVC, IAM, reinternação e de sintomas de insuficiência cardíaca foram utilizadas no modelo de regressão de Cox. Nenhuma covariável apresentou resultados estatisticamente significantes.



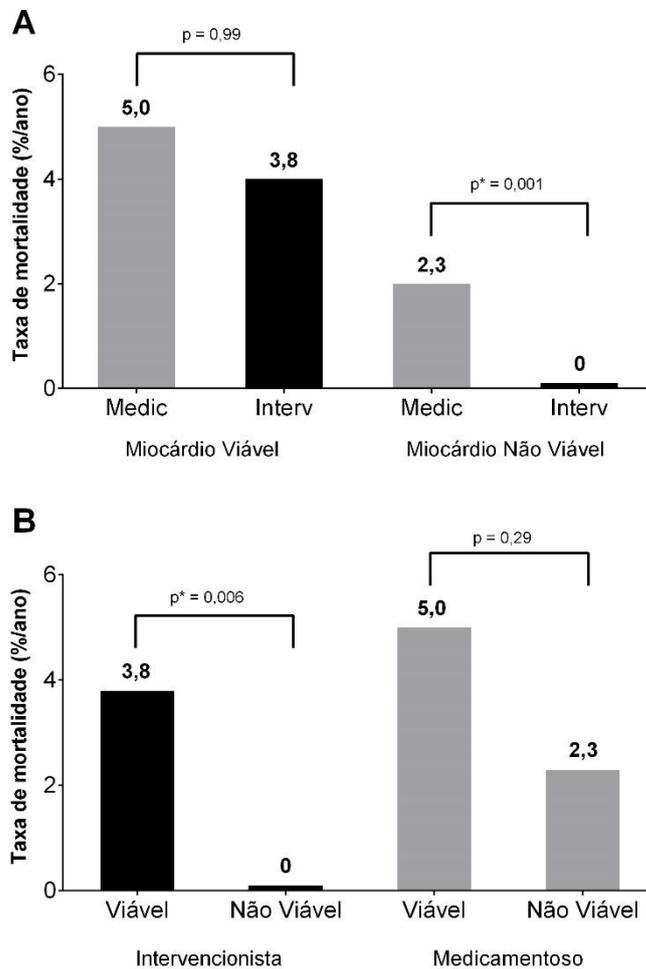
\* Com viabilidade miocárdica e tratamento medicamentoso ou tratamento intervencionista; AVC, IAM, insuficiência cardíaca.

+ Sem viabilidade miocárdica e tratamento medicamentoso ou tratamento intervencionista; AVC, IAM, insuficiência cardíaca.

AVC: acidente vascular cerebral; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo do miocárdio.

A Figura 7 apresenta as taxas de mortalidade anual, em comparação a viabilidade miocárdica e tipo de tratamento.

Figura 7 - Em A, taxas de mortalidade anual para pacientes com e sem viabilidade miocárdica tratados com terapia intervencionista ou medicamentosa. Em B, mesmos dados apresentados em A, com comparações baseadas na estratégia de tratamento em pacientes com e sem viabilidade. Realizado teste de Fisher. Não foi possível calcular as diferenças de frações entre o grupo miocárdio não viável e tratamento intervencionista com os demais, uma vez que esse grupo apresenta amostra de apenas 3 pacientes, com taxa de mortalidade igual a 0 em 6 anos.



Interv.: tratamento intervencionista; Medic: tratamento medicamentoso.

## **7 DISCUSSÃO**

## 7 DISCUSSÃO

A disfunção ventricular é um marcador de gravidade com alta associação entre morbidade e mortalidade. Os pacientes com disfunção de VE, DAC e miocárdio viável e passíveis de revascularização representam um grupo de alto risco para eventos cardiovasculares.<sup>23</sup>

Evidências sugerem que os pacientes com miocárdio viável se beneficiam da cirurgia de revascularização, ao passo que os sem viabilidade miocárdica não se beneficiam do procedimento e ainda são submetidos aos riscos intrínsecos ao procedimento.<sup>23</sup>

Os pacientes avaliados neste estudo foram divididos em dois grupos, conforme a presença ou a ausência de viabilidade miocárdica. Os dois grupos foram divididos em dois outros grupos e foram avaliados quanto à estratégia terapêutica adotada: terapia intervencionista ou terapia medicamentosa.

Os quatro grupos avaliados possuíam média de FEVE semelhante, entre 29% e 33%, sem diferença estatística. Dos grupos avaliados, três apresentavam número semelhante de pacientes, contudo o grupo de pacientes sem viabilidade e que receberam terapia intervencionista era composto por um número muito pequeno de pacientes (apenas 3 pacientes). Assim, não foi possível avaliar estatisticamente os subgrupos que não possuíam representantes desse grupo. O pequeno número de pacientes provavelmente resulta do fato de os pacientes sem viabilidade miocárdica dificilmente serem submetidos a intervenção, em decorrência dos riscos do procedimento e da ausência de evidência científica de reperfundir um miocárdio não viável.

Mais da metade dos pacientes era composta por homens, hipertensos e dislipidêmicos, epidemiologia compatível com a incidência dos outros estudos.<sup>1</sup>

A análise não demonstrou associação entre a revascularização e a melhor sobrevida entre pacientes com DAC e disfunção de VE, independentemente da presença ou da ausência de viabilidade. Não houve interação estatisticamente significativa entre *status* de viabilidade miocárdica e atribuição de terapia em

relação à mortalidade para pacientes com viabilidade miocárdica no grupo de terapia medicamentosa. Resultados contrários à metanálise de Allman et al. indicam que pacientes com disfunção isquêmica de VE têm maior risco periprocedimento em comparação com pacientes semelhantes com função do VE normal.<sup>24</sup> Esse risco aumenta à medida que a disfunção de VE piora.<sup>23</sup>

Já o STICHES apresentou resultados semelhantes aos do presente estudo, em que a avaliação da viabilidade não foi um bom preditor de quais pacientes se beneficiariam da cirurgia de revascularização. A ausência de viabilidade foi um forte marcador de pior prognóstico, tanto nos pacientes clínicos como nos cirúrgicos.<sup>13</sup> No STICHES, a presença de viabilidade foi associada a maior sobrevida, contudo esse benefício não foi mantido após os ajustes para outros fatores de risco tradicionais.<sup>13</sup> No presente estudo, a presença de viabilidade também não foi associada a maior sobrevida.

No que se refere à diferença dos dados encontrados em relação aos da metanálise de Allman et al., os estudos prévios não possuíam uma terapia otimizada como a atual.<sup>24</sup> Dessa forma, uma possível explicação para não ter ocorrido diferença entre os dois grupos é que o tratamento otimizado seria equivalente ao procedimento intervencionista, considerando os riscos inerentes dos procedimentos tanto a cirúrgica como a angioplastia. No IDPC, os pacientes com disfunção ventricular acentuada são acompanhados em ambulatório especializado, de forma regular e individualizada, outro fator que pode ter contribuído para que os grupos não tenham apresentado diferença estatística.

A maior causa de mortalidade foi a associada a choque cardiogênico, conforme esperado nos pacientes com disfunção ventricular moderada a acentuada, assim como a outras causas cardiovasculares, IAM, arritmia e SCA.

A maioria (87%) dos pacientes possuía classe funcional I e II da NYHA, e 93% possuíam classificação da angina I e II da CCS, o que sugere maior compensação clínica dos mesmos, apesar de não haver diferença estatística entre os dados.

Já com relação à anatomia coronariana, a maioria dos pacientes possuía mais de um acometimento arterial, sendo o acometimento da descendente anterior o mais prevalente. Contudo, também não foi observada diferença estatística entre os dois tratamentos e os demais vasos acometidos.

Os resultados refletem a complexidade na tomada de decisão dos pacientes com DAC e disfunção de VE. A revascularização apresenta inúmeros riscos. A decisão clínica individualizada, pautada em histórico clínico, viabilidade, medicações e retornos precoces, ajuda no desfecho clínico, embora esse não seja o cenário evidenciado na maioria dos centros clínicos. Percebe-se, também, que as terapias medicamentosas evoluíram e que houve uma redução do benefício incremental da cirurgia.

Os medicamentos administrados aos pacientes evidenciam que a maioria administrava a terapia padrão para DAC com AAS, estatina, betabloqueador e IECA, contudo menos da metade tinha associação com espironolactona. O uso adequado das medicações pode estar associado à redução incremental da cirurgia, já que a terapia medicamentosa atual evoluiu.

## **8 CONCLUSÕES**

## 8 CONCLUSÕES

Não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem viabilidade miocárdica com relação aos tratamentos intervencionista e medicamentoso, no cenário de mortalidade geral e específica, IAM, AVC e hospitalização.

A maioria (80%) dos pacientes administrava betabloqueador, AAS, estatinas e IECA/BRA, contudo menos da metade administrava espirolactona.

Mais da metade era composta por homens, hipertensos e dislipidêmicos

## **9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

## **9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Os resultados observados podem estar limitados pelo fato de o desenho do presente estudo ser retrospectivo, observacional.

O estudo apresentou grande perda de pacientes pela dificuldade do acervo em encontrar o prontuário médico, pela ausência de dados no prontuário ou por contato telefônico incorreto ou desatualizado.

O pequeno número de pacientes do grupo sem viabilidade que foram para procedimentos intervencionistas, dificultando a análise estatística.

O trabalho não diferenciou o grupo de intervenção realizada por meio de angioplastia da realizada por meio de cirurgia cardíaca.

Entretanto, a intenção foi descrever os resultados observacionais de estudo de mundo real em hospital cardiológico terciário.

## REFERÊNCIAS

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
2. Rohde LEP, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018 Sept;111(3):436 - 539. doi: 10.5935/abc.20180190.
3. Gorenek B, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. Europace. 2014 Nov;16(11):1655-73.
4. Patel H, et al. Myocardial viability—State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? Trends Cardiovasc Med. 2018 Jan;28(1):24-37. doi: 10.1016/j.tcm.2017.07.001.
5. Bax JJ, Delgado V. Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure. J Nucl Cardiol. 2015 Apr;22(2):229 - 45. doi: 10.1007/s12350-015-0096-5.
6. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hiperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol. 1974 Jan;33(1):87-94. doi: 10.1016/0002-9149(74)90743-7.
7. Briceno N, et al. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularisation. Heart. 2016 Mar;102(5):397-406. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308037. Epub 2016 Jan 6.406.
8. Cleland JGF, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. Lancet. 2003 Jul 5;362(9377):14-21. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13801-9.
9. Nihoyannopoulos P, Vanoverschelde JL. Myocardial ischaemia and viability: the pivotal role of echocardiography. Eur Heart J. 2011 Apr;32(7):810-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehr002. Epub 2011 Feb 4.
10. Anavekar NS, et al. Revascularization in Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction: Is the Assessment of Viability Still Viable? J Am Coll Cardiol. 2016 Jun 21;67(24):2874-87. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.571.
11. Partington SL, Kwong RY, Dorbala S. Multimodality imaging in the assessment of myocardial viability. Heart Fail Rev. 2011 Jul;16(4):381 - 95. doi:10.1007/s10741-010-9201.
12. D'Egidio G, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. JACC Cardiovasc Imaging. 2009 Sep;2(9):1060-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.02.017.
13. Bonow RO, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011 Apr 28;364(17):1617-25. doi: 10.1056/NEJMoa1100358. Epub 2011 Apr 4.
14. Bhat A, et al. Myocardial Viability: From Proof of Concept to Clinical Practice. Cardiol Res Pract. 2016;2016:1020818. doi: 10.1155/2016/1020818. Epub 2016 May 29.

15. Garcia MJ, et al. State of the Art: Imaging for Myocardial Viability: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020 Jul;13(7):e000053. doi: 10.1161/HCI.0000000000000053. Epub 2020 Jul 13.
16. Patel H, Mazur W, Williams KA Sr, Kalra DK. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med*. 2018 Jan;28(1):24-37. doi: 10.1016/j.tcm.2017.07.001. Epub 2017 Jul 10.
17. Beller GA. Noninvasive assessment of myocardial viability. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1488-90. doi: 10.1056/NEJM200011163432011.
18. Udelson JE, Bonow RO, Dilsizian V. The historical and conceptual evolution of radionuclide assessment of myocardial viability. *J Nucl Cardiol*. May-Jun 2004;11(3):318-34. doi: 10.1016/j.nuclcard.2004.03.030.
19. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2503-15. doi: 10.1056/NEJMoa0805796. Epub 2009 Jun 7.
20. Lim HS, et al. The impact of age on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial substudy. *Int J Cardiol*. 2014 Nov 15;177(1):66-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.010. Epub 2014 Sep 20.
21. Velazquez EJ, 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. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.05.069.
22. Shaw LJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008 Mar 11;117(10):1283-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963. Epub 2008 Feb 11.
23. Morrow A, Sidik N, Berry C. ISCHEMIA: new questions from a landmark trial. *Cardiovasc Res*. 2020 Feb 1;116(2):e23-e25. doi: 10.1093/cvr/cvz343.
24. Allman KC, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 3;39(7):1151-8. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01726-6.
25. Timerman A, Sousa AGMR, eds. *Conduas terapêuticas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
26. Smanio PE, et al. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Dec;30(7):1687-92. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00363-x.
27. Zaret BL, Beller GA. *Clinical Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions*. 4th ed. USA: Mosby; 2010.
28. Zimmermann R, et al. Residual 201Tl activity in irreversible defects as a marker of myocardial viability. Clinicopathological study. *Circulation*. 1995 Feb 15;91(4):1016-21. doi: 10.1161/01.cir.91.4.1016.
29. Bax JJ, van der Wall EE, Harbinson M. Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation. *Heart*. 2004;90 Suppl 5(Suppl 5):v26-33. doi:10.1136/hrt.2002.007575.

30. Vick GW 3rd. The gold standard for noninvasive imaging in coronary heart disease: magnetic resonance imaging. *Curr Opin Cardiol.* 2009 Nov;24(6):567-79. doi: 10.1097/HCO.0b013e3283315553.

