



ESCOLA
SUPERIOR
DE TECNOLOGIA
DA SAÚDE
DE LISBOA



INSTITUTO
POLITÉCNICO
DE LISBOA

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE MIOCÁRDICA PÓS-ENFARTE:
GATED-SPECT *VERSUS* GATED-PET

SÉRGIO RAFAEL REIS FIGUEIREDO

DOUTORA LINA VIEIRA, ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE
LISBOA - ESTESL

DOUTOR DURVAL COSTA, FUNDAÇÃO CHAMPALIMAUD

Mestrado em Medicina Nuclear
Área de Especialização em Tomografia por Emissão de Positrões

Lisboa, 2013

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE MIOCÁRDICA PÓS-ENFARTE:
GATED-SPECT *VERSUS* GATED-PET

SÉRGIO RAFAEL REIS FIGUEIREDO

DOUTORA LINA VIEIRA, ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE
LISBOA - ESTESL

DOUTOR DURVAL COSTA, FUNDAÇÃO CHAMPALIMAUD

JÚRI

DR. ANÍBAL ALBUQUERQUE

DOUTOR ANTÓNIO PAULO

DOUTORA ANA GRILO

Mestrado em Medicina Nuclear
Área de Especialização em Tomografia por Emissão de Positrões

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2013

“À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.”

Fernando Pessoa (1888-1935)

Agradecimentos

À Professora Doutora Lina Vieira por ter aceite ser minha orientadora, pela sua compreensão, pela disponibilidade quando o tempo era escasso, pelo incentivo “cardiológico” para realização deste projecto e pelas “discussões” sobre o “processamento” da vida. Acima de tudo, obrigado pela amizade da última década.

Ao Professor Doutor Durval Campos Costa, um médico “*roll-model*”, cujo meu recente conhecimento moldou a minha perspectiva científica em todos os “*brain-stormings*” realizados “*after-hours*”. Agradeço a ideia, os incentivos no futuro, por ter aceite ser meu co-orientador e pela facto de ter disponibilizado as instalações UMNRFc para desenvolvimento deste trabalho.

Paralelamente, agradeço à Adiministração da Fundação Champalimaud e restantes membros da UMNRFc pelo apoio logístico e financeiro, particularmente ao meu colega Mestre Bruno Martins pelos esclarecimentos sobre PET e pelo inventário.

Um agradecimento ao Professor Doutor Fernando Godinho, presidente do conselho de administração da Atomedical, S.A., pelos 12 anos passados em colaboração e pelas dúvidas científicas sempre esclarecidas. Obrigado pela relação e por todos os ensinamentos das “leis físicas” da vida.

À Dr^a. Guilhermina Cantinho, directora clínica da Atomedical, S.A, pela disponibilidade, pelas discussões e pela construção de trabalho, cuja “radioactividade” despertou em mim o interesse pela Cardiologia Nuclear.

A toda a equipa da Atomedical, S.A., pela convivência diária de todos estes anos.

À Área Científica da Medicina Nuclear da ESTeSL pela integração de conhecimentos e pelos incentivos.

À minha mãe, pelo amor de SEMPRE neste “caminho radioactivo” e em todos os momentos da minha vida e o meu pai pelo o ensinamento dos “ofícios” da vida.

À minha irmã pelo instinto maternal que me dedicou desde os meus tempos de criança e ao Rúben, pelas divertidas brincadeiras e pela esperança no futuro.

À minha família e aos meus amigos por compreenderem e saberem desculpar os dias em que não tive presente.

À Catarina, pelo carinho, pelo amor, pelo suporte e por todo o tempo que me dedicou. Obrigado pela compreensão dos dias e noites consumidos pelo cansaço. Obrigado por preencheres os meus dias e pelo incentivo de esperança na “música” do futuro.

A todos aqueles que directa ou indirectamente contribuíram para este projecto.

Resumo

A prevalência da disfunção ventricular esquerda (DVE) e da resultante insuficiência cardíaca (IC) está a aumentar. A dificuldade de identificar miocárdio viável em doentes com DVE grave pós-enfarte agudo do miocárdio (EAM) limita também a escolha da terapêutica a adoptar: se beneficiam de procedimentos de revascularização ou são propostos para transplante cardíaco. A Gated-SPECT (G-SPECT) com agentes tecnecizados, utilizando protocolos esforço-repouso, apresenta alguma controvérsia metodológica para estudo da viabilidade. Por outro lado, a PET com ^{18}F -FDG (Fluoro-2-desoxi-D-glucose), utilizando unicamente o protocolo de repouso, tem sido gradualmente aplicada na avaliação de pacientes com DVE, a fim de diferenciar miocárdio hibernante de miocárdio não-viável. Contudo a sua aplicação é limitada e carece de validação experimental em Portugal. O objectivo geral deste projecto consiste em avaliar qual das modalidades de imagem, G-SPECT ou G-PET/CT ^{18}F -FDG mais contribui para o estudo da viabilidade miocárdica, em doentes pós-enfarte. Consideramos avaliar 30 doentes por G-SPECT, em repouso e esforço por protocolo de Bruce modificado, e por G-PET/CT em repouso e sob prova farmacológica com dobutamina. Esperamos obter pelas duas modalidades os parâmetros funcionais e regionais do ventrículo esquerdo (VE), em função da percentagem do miocárdio com tecido-viável. Pretendemos estimular o interesse na área da cardiologia nuclear utilizando esta inovadora metodologia G-PET/CT ^{18}F -FDG sob-esforço, de forma a que seja possível criar algoritmos terapêuticos adequados a estes quadros clínicos, paralelamente a uma sustentada análise custo-benefício (ACB) no contexto português.

Palavras-Chave: Viabilidade Miocárdica, Gated-PET/CT, ^{18}F -FDG, Gated-SPECT, Prova de Esforço

Abstract

The prevalence of left ventricular dysfunction (LVD) and resultant heart failure (HF) is increasing. The complexity into identifying viable myocardium in patients with severe LVD post-myocardial infarction (MI) limits the choice of therapy to be adopted: benefit from revascularization procedures (CABG) or from cardiac transplantation. Gated Single Photon Emission Computed Tomography (G-SPECT), whether using ^{99m}Tc -Sestamibi or ^{99m}Tc -Tetrafosmin, in stress and/or rest protocols, has consistently been shown some methodological disagreement for identifying myocardial viability and guiding appropriate management. On the other hand, with ^{18}F -FDG PET (Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography), using the rest protocol has been gradually applied to the assessment of patients with LVD, in order to discriminate hibernating myocardium of non-viable tissue. However its appliance is limited and lacks experimental validation in Portugal. The main goal of this project is to evaluate which one of the imaging modalities, G-SPECT or ^{18}F -FDG G-PET/CT (Computed Tomography), adds more information on the assessment of myocardial viability in patients' post-MI. We propose evaluate 30 patients by G-SPECT at rest and by stress modified Bruce protocol, and G-PET/CT at rest and under pharmacological dobutamine test. We expect to obtain the left ventricular (LV) functional and regional parameters, additionally to the extention of viable myocardial tissue. We intend to stimulate the interest in nuclear cardiology field using this stress innovative methodology G-PET/CT ^{18}F -FDG, so that therapeutic algorithms can be optimized on behalf of the improved outcomes from revascularization, alongside a sustained cost-benefit analysis (CBA) in the Portuguese context.

KeyWords: Myocardial Viability, Gated-PET/CT, ^{18}F -FDG, Gated-SPECT, Stress Test

Índice Geral

Resumo.....	I
Abstract.....	II
Índice de Tabelas.....	VI
Índice de Figuras.....	VII
Lista de Abreviaturas.....	IX
CAPÍTULO I.....	1
1. Identificação do Projecto.....	1
2. Contexto e pertinência do tema.....	2
3. Problemática e objectivos.....	3
4. Possíveis contributos relevantes.....	4
CAPÍTULO II.....	5
1. Enquadramento Clínico e Caracterização Epidemiológica.....	5
1.1. A Doença Arterial Coronária (DAC).....	5
1.2. A Insuficiência Cardíaca (IC).....	5
1.3. Viabilidade Celular: Miocárdio Atorroadado <i>versus</i> Miocárdio Hibernante.....	7
2. Fundamentos de Imagem em Cardiologia Nuclear - A Tomografia Computorizada por Emissão de Fotão Simples (SPECT) e a Tomografia por Emissão de Positrões (PET).....	10
2.1. A SPECT e a PET – Princípio Físico.....	10
2.2. A SPECT e a PET – Instrumentação.....	11
2.3. Aquisição de dados, Reconstrução e Quantificação de Imagem.....	13
2.3.1. Aquisição de dados.....	13
2.3.2. Reconstrução de dados.....	15
2.3.3. Quantificação de Imagem.....	18
2.3.3.1 SPECT.....	18
2.3.3.2 PECT.....	21
3. Métodos de Investigação da Viabilidade Celular.....	23
3.1. Introdução.....	23
3.2. SPECT.....	24
3.2.1. Radiofármacos SPECT.....	24
3.3. PET.....	25
3.3.1. Radiofármacos PET.....	25
3.3.1.1. Traçadores de Metabolismo para Avaliação da Viabilidade.....	27
3.3.1.1.1. ¹⁸ F-FDG.....	28
3.3.2. Estudo da Viabilidade utilizando a análise da Perfusão e ¹⁸ F-FDG.....	30
3.3.3. Importância clínica da ¹⁸ F-FDG.....	33

3.4. Outras modalidades de imagem para estudo da viabilidade (vs... PET ¹⁸ F-FDG).....	35
CAPÍTULO III.....	36
3. Metodologia.....	36
3.1. Local, duração e período do estudo.....	36
3.2. Tipo de estudo.....	36
3.3. Hipótese.....	36
3.4. Amostra e técnica de amostragem.....	36
3.4.1. Critérios de inclusão.....	36
3.4.2. Critérios de exclusão.....	37
3.4.3. Consentimento informado.....	37
3.5. Definição de Variáveis.....	38
3.6. Método de Recolha de Dados.....	38
3.6.1. SPECT.....	38
3.6.1.1. Protocolo de Estudo.....	38
3.6.1.2. Aquisição de Imagem.....	39
3.6.1.3. Reconstrução e quantificação de imagem.....	39
3.6.2. PET.....	40
3.6.2.1. Protocolo de estudo.....	40
3.6.2.2. Preparação do doente.....	41
3.6.2.3. A prova de esforço com Dobutamina.....	42
3.6.2.4. Aquisição de imagem.....	43
3.6.2.5. Reconstrução de dados.....	44
3.6.2.6. Controlo de qualidade (CQ) do alinhamento PET/CT.....	45
3.6.2.7. Quantificação e processamento de imagem.....	46
3.7. Proposta de Análise Estatística	47
3.8. Resultados Esperados.....	47
3.9. Possíveis fontes de erro.....	49
CAPÍTULO IV.....	51
4. Organização e Gestão do Projecto.....	51
4.1. Cronograma.....	51
4.2. Equipa de Investigação.....	51
4.3. Recursos humanos, técnicos e financeiros.....	52
4.3.1. Orçamento.....	52
4.3.2. Justificação do orçamento.....	52
4.3.2.1. Justificação dos recursos humanos.....	52
4.3.2.2. Justificação das missões.....	53
4.3.2.3. Justificação de consultores.....	53

4.3.2.4. Justificação de aquisição de bens e serviços.....	53
4.3.2.5. Justificação de aquisição de registo de patentes.....	54
4.3.2.6. Justificação de gastos gerais.....	54
4.3.2.7. Justificação do equipamento.....	54
4.3.2.7.1. Equipamento já disponível para execução do projecto.....	54
4.3.2.7.2. Discriminação do equipamento e adquirir.....	55
4.4. Indicadores previstos.....	56
4.5. Aplicabilidade do projecto baseada na Análise Custo-Benefício (ACB) e indicadores económicos.....	57
4.5.1. Estudos de Perfusão miocárdica por PET.....	57
4.5.1.1. Estudos de viabilidade miocárdica por PET.....	58
CAPÍTULO V.....	60
5. Perspectivas futuras.....	60
Referências Bibliográficas.....	62
ANEXOS.....	68
Anexo A.....	68
Anexo B.....	70

Índice de Tabelas

Tabela 1. Diferentes padrões do tecido miocárdico de acordo com a sua função, perfusão, metabolismo e contractibilidade. Adaptado de ^{20, 28} .	9
Tabela 2. Modalidades de Imagem <i>versus</i> características do miocárdio. Adaptado de ²³ .	23
Tabela 3. Características do ²⁰¹ Tl, ^{99m} Tc-Sestamibi e da ^{99m} Tc-Tetrofosmina.	24
Tabela 4. Traçadores utilizados em PET para estudo da perfusão e viabilidade miocárdica, aprovados pela FDA. Adaptado de ⁷ .	25
Tabela 5. Radiotraçadores PET com aplicação em humanos sem aprovação pela FDA. FTHA – ácido flurotiaeptadecanóico; MQNB - methylquinuclidinyl benzilate; PTSM - pyruvaldehyde bis(N4-methylthiosemicarbazone). Adaptado de ⁷ .	26
Tabela 6. Sistema de classificação simplificado para correlação do binómio perfusão-metabolismo dos diferentes tipos de miocárdio e respectivos padrões cintigráficos que lhes poderão estar associados, para avaliação da viabilidade com ¹⁸ F-FDG. Adaptado de ^{79, 94} .	31
Tabela 7. Variáveis a analisar em G-SPECT e G-PET.	38
Tabela 8. Parâmetros de aquisição para estudo G-SPECT, em esforço e repouso.	39
Tabela 9. Recomendações para manutenção dos níveis de glicémia após administração oral de Dextrose®.	42
Tabela 10. Parâmetros de aquisição para estudo G-PET, em esforço e repouso.	44
Tabela 11. Equipa de investigação com respectivas funções associadas.	52

Índice de Figuras

Figura 1. A – Prevalência da IC por Sexo e Idade nos EUA (Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue, Centro Nacional de Estatísticas de Saúde). Adaptado de ¹⁸ . B – Prevalência da IC na População Portuguesa por Sexo e Idade. Adaptado de ¹⁹	6
Figura 2. A – Analogia cúbica para caracterização de miocárdio normal, atordoado, hibernante e necrótico. B – Evolução e extensão do tecido miocárdio normal até ao tecido miocárdio necrótico. Adaptado de ²⁷	8
Figura 3. A – Cortes transaxiais do ventrículo esquerdo em modo 2D e 3D em estudo com ¹⁸ F-FDG. B - Cortes transaxiais do ventrículo esquerdo em modo 3D e 2D em estudo com ⁸² Rb. Adaptado de ^{47, 49}	12
Figura 4. A – Aquisição G-SPECT. B – Divisão do ciclo cardíaco no estudo G-SPECT em 8 intervalos. C – Dados de cada intervalo são adquiridos durante vários ciclos cardíacos e armazenados separadamente em locais específicos (“bin”) da memória computacional. Após a soma de todos os dados de um intervalo obtém-se uma imagem que representa uma fase específica do ciclo cardíaco. D – Curva de volume, representando o volume do endocárdio para cada um dos 8 intervalos. Adaptado de ^{23, 51}	13
Figura 5. Aquisição multidimensional <i>List-Mode</i> em PET. A - O conjunto de imagens estáticas é reconstruído somando toda a informação adquirida após um determinado tempo pré-aquisição. B - O conjunto de imagens dinâmicas sequenciais é obtido por amostragem temporal seriada em diferentes tempos pós-administração. C - O conjunto de imagens <i>gated</i> , em sincronia electrocardiofisiológica com a aquisição, é obtido em diferentes fases do ciclo cardíaco. D - As imagens de <i>gated</i> respiratório são obtidas em diferentes fases do ciclo respiratório, de modo a serem reconstruídas com algoritmos “ <i>motion-frozen</i> ” para correcção do movimento respiratório. ED – Fim da diástole; ES – Fim da sístole; EXP – Expiração; INSP – Inspiração. Adaptado de ⁷	15
Figura 6. Cortes tomográficos (B) ELH, ELV e EC são obtidos pós-reconstrução a partir da projecção frontal do coração (A). Adaptado de ⁷⁰	17
Figura 7. A - Processo de formação de mapa polar a partir da amostragem dos cortes EC. B – Representação em mapa polar com 17 segmentos dos diferentes territórios coronários vascularizados pelas principais artérias: coronária direita (CD), coronária descendente anterior esquerda (DAE) e coronária circunflexa (CX). C – Modelo de 17 segmentos associado aos diferentes territórios coronários, a partir dos cortes do EC da região apical (13, 14, 15, 16), média (7, 8, 9, 10, 11, 12) e basal (1, 2, 3, 4, 5, 6). Adaptado de ^{39, 40, 55, 76}	19
Figura 8. Exemplo de <i>display</i> do <i>Cedars-Sinai QGSTM</i> com informação sobre os parâmetros funcionais FEVE, VTD, VTS, MRP e ESP. Adaptado de ²³	20
Figura 9. A – Estratégia de modelação cilíndrica e esférica, para as regiões meso-basal e apical, respectivamente. B – Segmentação por modelo de 17 segmentos com identificação dos territórios vasculares (DAE, CD e CX). C – Limitação e orientação estereotáxica baso-apical a partir dos cortes EC, ELH e ELV. Adaptado de ^{57, 58}	21
Figura 10. A – Quantificação da magnitude da viabilidade miocárdica e <i>cicatriz</i> (“scar”) através da análise de perfis circunferenciais. B – Imagens do VTD e VTS por Gated-PET com ¹⁸ F-FDG, e respectivas curvas de volume. Adaptado de ³⁰	22
Figura 11. Padrões de utilização de energia pelo miocárdio. TCA: Ciclo do Ácido Tricarboxílico. Caixa azul: Radiomarcadores PET para estudo do metabolismo miocárdio. Adaptado de ⁷⁹	27
Figura 12. Captação e retenção celular do FDG. Adaptado de ²³	29
Figura 13. Modelo padrão de 3 compartimentos para a ¹⁸ F-FDG. Adaptado de ³⁰	29
Figura 14. Padrão de <i>Mismatch</i> Perfusão-Metabolismo. A - Redução da captação de ⁸² Rb na parede antero-apical com conseqüente fixação de ¹⁸ F-FDG nas imagens de metabolismo, sugerindo um padrão significativo de <i>mismatch</i> (miocárdio hibernante), claramente confirmado pelas imagens co-registadas (“ <i>fusão</i> ”) da perfusão e metabolismo. B - Mapas polares de quantificação do <i>score</i> de <i>mismatch</i> , correspondendo a 31% do total do VE, especificamente a 41% do território da DAE, 12% da CX e 20% da CD. Adaptado de ⁷⁹ . 32	

Figura 15. Valores de sensibilidade e especificidade ($p=0,05$) de diferentes métodos de imagem como preditores da melhoria funcional pós-revascularização. Adaptado de ^{79, 99}	34
Figura 16. Protocolo de um dia, esforço-reposo, para obtenção de imagens Gated-SPECT. PE – Prova de Esforço; e.v – endovenosa.....	39
Figura 17. Protocolo esforço-reposo, proposto para obtenção de imagens Gated-PET. PE - Prova de Esforço; e.v – via endovenosa; CTCA – CT para correcção da atenuação.....	41
Figura 18. Protocolo de esforço farmacológico com dobutamina para obtenção das imagens Gated-PET. Adaptado de ^{55, 104}	43
Figura 19. A – Diagrama com três referenciais representativos do movimento cardio-respiratório, respectivamente definidos por <i>coração</i> que define o movimento de contracção do coração, <i>corpo</i> que define o movimento do coração no tórax devido à respiração, e <i>img</i> que define a posição do coração no FOV. B – Movimento íntinsecos do coração durante a contracção em X, Y e Z, em função do espessamento, encurtamento e torção. Adaptado de ¹¹²	49
Figura 20. Custos associados à gestão clínica da DAC, em pacientes estudados por SPECT e PET. Adaptado de ¹¹	58

Lista de Abreviaturas

¹⁸ F-FDG	Fluoro-2-desoxi-D-glucose
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
^{99m} Tc-MIBI	Tecnécio 99 metaestável – Metoxi-isobutil-isonitrilo
ACB	Análise Custo Benefício
AGL	Ácidos Gordos Livres
ATP	Adenosina Trifosfato
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CD	Artéria Coronária Direita
CRT	<i>Cardiac Resynchronization Therapy</i>
CX	Artéria Circunflexa Esquerda
DAC	Doença Arterial Coronária
DAE	Descendente Anterior Esquerda
DCV	Doença CardioVascular
DsVE	Dissincronia Venricular Esquerda
DVE	Disfunção Ventricular Esquerda
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EC (SA)	Eixo Curto
ECG	Electrocardiograma
EED	Ecografia de Esforço com Dobutamina
ELH (HLA)	Eixo Longo Horizontal
ELV (VLA)	Eixo Longo Vertical
ESP	Espessamento Sistólico Parietal
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilhação Auricular
FBP	<i>Filter Back Projection</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEVE	Fracção de ejeção ventricular esquerda
FOV	<i>Field of view</i>
FSC	Fluxo Sistólico Coronário
G-PET/CT	<i>Gated - Positron Emission Tomography/Computed Tomography</i>
G-SPECT	<i>Gated - Single Positron Emission Tomography</i>
HCV	Hospital da Cruz Vermelha
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
LOR	Line of Response
LSO	Lutécio dopado com Cério
MLEM	<i>Maximum-Likelihood Expectation Maximization</i>
MRP	Motilidade Regional Parietal
OSEM	<i>Ordered Subsets-Expectation Maximization</i>
PET/CT	<i>Positron Emission Tomography/Computed Tomography</i>
PMT	Tubo Fotomultiplicador
PTCA	<i>Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty</i>
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
RAMLA	<i>Row-Action Maximum-Likelihood Algorithm</i>
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
RMC _r	Ressonância Magnética Cardíaca com realce tardio
SNR	<i>Signal to Noise Ratio</i>

SPECT	<i>Single Positron Emission Tomography</i>
SPMN	Sociedade Portuguesa de Medicina Nuclear
TMG	Taxa de Metabolismo da Glicose
TOF	<i>Time of Flight</i>
UI	Unidades de Insulina
UMNRFC	Unidade de Medicina Nuclear-Radiofarmacologia da Fundação Chamalimaud
VE	Ventrículo Esquerdo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VTD	Volume Telediastólico
VTS	Volume Telesistólico

CAPÍTULO I

1. Identificação do projecto

Área científica principal

Ciências da Saúde

Área científica secundária

Medicina Nuclear

Título do projeto

Avaliação da Viabilidade Miocárdica Pós-Enfarte: Gated-SPECT *versus* Gated-PET

Instituição proponente

Fundação Champalimaud

Instituição participante

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa

Financiamento solicitado

129, 417. 20€

Palavra-chave 1

Viabilidade Miocárdica

Palavra-chave 2

Gated-PET/CT

Palavra-chave 3

¹⁸F-FDG

Palavra-chave 4

Gated-SPECT

Palavra-chave 5

Prova de Esforço

Data de início do projeto

02.01.2014

2. Contexto e pertinência do tema

Desde a sua introdução, em 1998, que os sistemas PET/CT (*Positron Emission Tomography – Computed Tomography*) têm vindo a ocupar uma posição solidamente sustentada na comunidade médica ¹.

A complementaridade de imagens funcionais e anatómicas, realizadas em PET e CT, respectivamente, permitiu uma melhor assistência na evolução terapêutica do doente, em áreas como a oncologia clínica ^{1,2}. De forma análoga, a evolução das tecnologias por imagem em medicina molecular, como a PET/CT, têm potenciado a avaliação clínica com maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de populações com patologia cardiovascular ³.

Paralelamente à evolução da tecnologia médica, assiste-se nos países desenvolvidos a um crescimento do número de mortes cuja etiologia se reporta à doença arterial coronária (DAC) ³. Condicionalmente, 2/3 dos casos de disfunção ventricular esquerda (DVE) resultam da DAC clinicamente não controlada. Assiste-se a um crescente aumento da prevalência da DVE e da resultante insuficiência cardíaca (IC), limitando o estilo de vida destes doentes e aumentando drasticamente o risco de morte ^{4,5}.

O Estudo de Viabilidade Miocárdica tem-se demonstrado especialmente útil em pacientes com DAC e DVE severa, uma vez que os algoritmos terapêuticos adoptados assentam particularmente nas técnicas de revascularização e/ou angioplastia, diretamente influenciadas pela presença ou não de tecido viável. Igualmente, o grande desafio é determinar através da informação obtida sobre a viabilidade celular quais os pacientes que terão benefícios com a intervenção cirúrgica ^{5,6}.

A Medicina Nuclear dispõe de várias técnicas para identificação de miocárdio viável, como a cintigrafia de perfusão miocárdica sincronizada com o electrocardiograma (G-SPECT) (*Gated-Single Photon Emission Computed Tomography*), utilizando ^{99m}Tc-MIBI (metoxi-isobutil-isonitrilo) ou ^{99m}Tc-Tetrafosmina, através da análise da biofarmocinética dos radiotraçadores utilizados e da quantificação associada ao estudo da motilidade e do espessamento parietal ⁷. No entanto, apesar da posição “estável” da G-SPECT cardíaca nos estudos de perfusão miocárdica, a sua utilização acarreta especialmente a problemática associada a doentes obesos e a dificuldade de detecção e quantificação na doença multi-vaso. Paralelamente, a controvérsia na literatura relativa à informação sobre a viabilidade miocárdica através desta técnica permanece latente e por isso, existe a necessidade de avaliar esta problemática e correlacionar estes dados com a técnica G-PET/CT (*Gated-PET/CT*) ^{7,8}.

A área da cardiologia nuclear tem testemunhado, assim, um crescente interesse no uso da imagiologia não invasiva por PET Cardíaco na avaliação destes doentes. As evidências actualmente disponíveis sugerem que o estudo da viabilidade por PET prognostica uma precisão elevada no diagnóstico diferencial entre miocárdio viável e não-viável, que ostenta ser superior à SPECT ^{8,9}.

No entanto, pelas suas características de tecnologia emergente, a técnica PET/CT apresenta alguns desafios actuais (inclusive económicos), que carecem de análise mais detalhada e de validação experimental em Portugal. Julgamos, por isso, que este projecto-piloto em Portugal possa ser uma ponte que justifique o interesse cada vez maior na utilização de exames PET para a detecção de miocárdio viável e paralelamente, para a melhoria da qualidade de vida destes doentes após procedimentos de reperfusão miocárdica.

Sustenta-se, ainda, que a utilização desta tecnologia nos Estados Unidos da América, bem como a sua adaptação gradual na Europa, permitam a sua transferência e absorção para junto das unidades de saúde e indústria existentes, através de um conjunto de indicadores técnicos e duma polida análise económica ^{2, 10}.

Todavia, a sustentação económica de determinada técnica e a inovação tecnológica tem muitas vezes consequências na preservação do ciclo de diagnóstico e, uma vez que o mercado tende a ajustar-se à procura, acarreta a devida racionalização de recursos na potencialização da tríade custo-benefício-doente ^{10, 11}.

3. Problemática e objectivos

Considerando o enquadramento efectuado no ponto anterior e tendo como sustento a controvérsia na literatura, encaramos que a problemática de estudo associada a este projecto contempla dois pontos:

- A metodologia protocolar clínica em estudos com agentes tecneciados (^{99m}Tc-MIBI ou ^{99m}Tc-Tetrofosmina), apresenta limitações no que se refere à informação sobre a viabilidade celular, em doentes com DVE e IC.
- Em Portugal, paralelamente à tríade custo-benefício-doente, os estudos PET com ¹⁸F-FDG (Fluoro-2-desoxi-D-glucose) aplicados em cardiologia carecem de validação experimental para avaliação da viabilidade celular, em doentes com DVE e IC.

4. Possíveis contributos relevantes

Assim, de forma a tentar suplantar questões relacionadas com a problemática acima enunciada, consideramos que o objectivo geral desta investigação consiste em avaliar, em doentes pós-enfarte, qual das técnicas de imagem, G-SPECT e G-PET/CT ¹⁸F-FDG mais contribui para o estudo da viabilidade miocárdica. Igualmente, para concretização do objectivo geral, consideramos os seguintes objectivos específicos:

- a) Analisar os parâmetros funcionais (globais e regionais) do VE, em esforço e em repouso, por G-SPECT;
- b) Investigar os parâmetros funcionais (globais e regionais) do VE, em repouso e esforço, por G-PET/CT ¹⁸F-FDG;
- c) Comparar os parâmetros funcionais (globais e regionais) do VE, em repouso e esforço, obtidos por G-SPECT e G-PET/CT ¹⁸F-FDG;
- d) Avaliar a extensão de miocárdio viável *versus* não-viável, pela diferença de imagens G-SPECT e G-PET/CT ¹⁸F-FDG, em repouso e esforço.

4. Possíveis contributos relevantes

De uma forma geral, consideramos que este projecto contribui para a utilização da técnica G-PET/CT no estudo da viabilidade miocárdica como inovadora no contexto clínico e científico português.

Especificamente, julgamos as seguintes contribuições essenciais:

- Instalação e optimização dos protocolos de aquisição de dados relativos ao sistema G-PET/CT cardíaco;
- Optimização e configuração de ferramentas de reconstrução de imagem em G-PET/CT cardíaco;
- Desenvolvimento e configuração de técnicas de quantificação de imagem em G-PET/CT cardíaco, nomeadamente no estudo da Motilidade Regional Parietal (MRP).
- Desenvolvimento e optimização de ferramentas que permitam a análise comparativa das técnicas G-SPECT e G-PET/CT no estudo da viabilidade miocárdica.

Finalmente, este projecto permite a aquisição de competências profissionais numa área emergente, cuja contribuição para este ramo do conhecimento poderá promover futuros benefícios para as populações clínicas enquadradas nesta temática.

CAPÍTULO II

1. Enquadramento Clínico e Caracterização Epidemiológica

1.1. A Doença Arterial Coronária (DAC)

A doença arterial coronária ou aterosclerose é caracterizada pelo estenose dos vasos que suprem o coração como consequência do espessamento da camada intima devido à acumulação de placas fibrolipídicas ^{4, 12}.

Evidenciou-se após a Revolução Industrial, devido à transformação de uma sociedade de estrutura rural, condicionada ao trabalho pesado e fisicamente activa, numa população urbana acostumada a um maior conforto, porém com elevados índices de sedentarismo ¹². A DAC é a principal causa de morte nos países desenvolvidos, sendo que cerca de 25% dos doentes têm morte súbita, ou episódio de enfarte agudo do miocárdio (EAM), sem sintomas prévios ³.

A DAC continua a ser o tipo mais comum de doença cardiovascular (DCV) e a principal causa de morte em todo o mundo, sendo responsável por cerca de 3,8 milhões de homens e 3,4 milhões de mulheres ¹³. Paralelamente, segundo os últimos estudos, transcreve-se para Portugal um valor de 41 mil óbitos/ano por DCV, representando 40% dos óbitos anualizados como a primeira causa de morte em Portugal ^{4, 12}. Esta posição mantém-se ainda hoje, estimando-se que do ano 2000 para 2040, as mortes por DCV irão sofrer um aumento de cerca de 60% nos Estados Unidos da América (EUA) e cerca de 250% nos actuais países economicamente emergentes, como o Brasil e a China ¹⁴.

De forma a minimizar estes números, o diagnóstico precoce da DAC pode melhorar o prognóstico dos doentes. Deste modo, as técnicas de imagiologia actual no que concerne à SPECT e PET, assumem um papel fundamental na estratificação do risco na doença que mais mortes causa no mundo inteiro.

1.2. A Insuficiência Cardíaca (IC)

A IC pode ser caracterizada como um distúrbio funcional ou estrutural do coração que, apesar das pressões de enchimento normais, altera a sua capacidade de ejeção e fornecimento de oxigénio, a uma taxa proporcional às exigências de metabolização nos tecidos ¹⁵.

1. Enquadramento Clínico e Caracterização Epidemiológica

Clinicamente, é um síndrome complexo e progressivo que ocorre em indivíduos que, devido a alguma anomalia cardíaca, herdada ou adquirida, desenvolvem um quadro sintomatológico, e.g. dispneia e/ou fadiga, associado a sinais clínicos de edema, ferveres e estase jugular, consecutivos à falência hemodinâmica^{15, 16}.

A IC tornou-se um problema de Saúde Pública, resultante do progresso verificado na terapêutica cardiovascular em paralelo com o envelhecimento da população, potenciando o aumento da sua incidência como estadios finais de situações clínicas de longa evolução¹⁷. Tal que, epidemiologicamente, em países desenvolvidos 1 a 2% da população adulta tem IC, com os respectivos valores de prevalência a subirem acima dos 10% em indivíduos com idade igual ou superior a 70¹⁵, com uma incidência crescente em todo o mundo, estimando-se um aumento de 50 a 75% até 2030¹⁶.

Demograficamente, nos EUA a IC afecta aproximadamente 5 milhões de americanos¹⁶, predominantemente, homens com mais de 65 anos¹⁸ (Fig.1A), dados do Instituto do Coração, Pulmão e Sangue, Centro Nacional de Estatísticas de Saúde, 2005-2008. Considerando o estudo português EPICA de 1998, para um total estimado de 300000 doentes com IC, a prevalência estimada em indivíduos com idades compreendidas entre os 60-69 anos é de cerca de 7,6%, sendo 12,6% em indivíduos entre os 70-79 anos e 16,1% em sujeitos com mais de 80 anos^{16, 19}. Destaca-se a incidência nos homens com idades compreendidas entre os 60 e os 79 anos¹⁹ (Fig.1B).

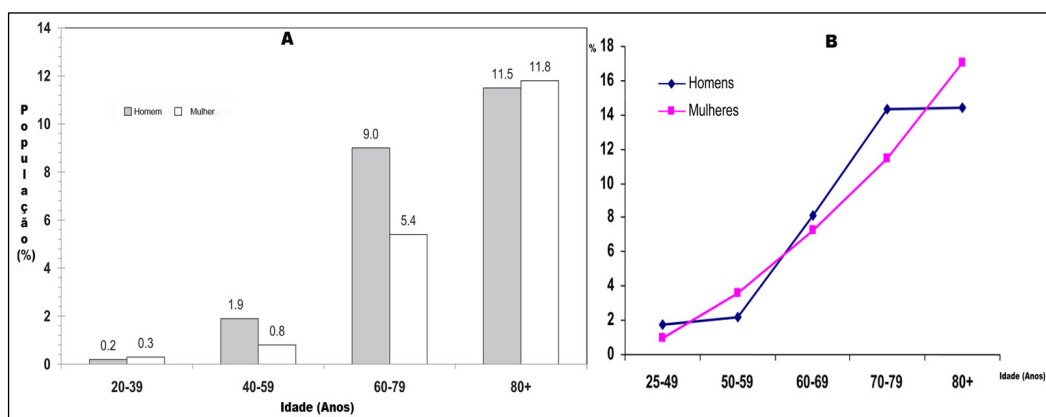


Figura 1. A – Prevalência da IC por Sexo e Idade nos EUA (Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue, Centro Nacional de Estatísticas de Saúde). Adaptado de¹⁸. **B** – Prevalência da IC na População Portuguesa por Sexo e Idade. Adaptado de¹⁹.

Etiologicamente, DAC, hipertensão arterial (HTA), patologia valvular degenerativa e fibrilhação auricular (FA) constituem as causas mais comuns de IC no idoso¹⁶. Contudo, estima-se que a DAC é responsável por aproximadamente cerca de 2/3 dos casos de IC, apesar da HTA assumir particular importância como causa da IC com fracção de ejeção (FE) controlada, representado cerca de 50% dos casos da doença

^{15, 16}. Aqui devemos assumir o conceito histórico cuja terminologia para definir IC se baseia na medição da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A partir deste conceito, a FEVE é importante para a IC, não só pela sua importância de prognóstico, mas também pela classificação, cuja orientação clínica sectoriza os pacientes com IC e reduzida FE ($\leq 35\%$) ou IC sistólica, e os pacientes com IC e FEVE conservada ($\geq 50\%$) ¹⁵. Se ponderarmos que a HTA causa hipertrofia ventricular concêntrica e fibrose intersticial, levando à perturbação do relaxamento e aumento da rigidez da parede ventricular, constata-se que do ponto de vista funcional a anomalia predominante é um quadro de disfunção diastólica ventricular (ou IC diastólica), mantendo a FEVE preservada ¹⁶.

Assim, é importante otimizar as técnicas de imagem para o diagnóstico da IC, em função da evolução e classificação da doença, para a correcta aplicação de diferentes algoritmos terapêuticos.

1.3. Viabilidade Celular: Miocárdio Atorreado versus Miocárdio Hibernante

Considerando as características epidemiológicas da IC, associadas ao aumento da DVE e à elevada mortalidade da cardiomiopatia isquémica, constata-se que o Estudo da Viabilidade Miocárdica tem demonstrado particular utilidade na análise destes doentes, para avaliação da presença ou não de tecido viável ^{6, 20}.

Com frequência, a decisão terapêutica oscila entre o transplante cardíaco, a revascularização miocárdica ou a ressecção de áreas aneurismáticas fibróticas, cujo reconhecimento da viabilidade do miocárdio em falência é discriminador para definir o melhor tratamento ²¹. Inicialmente, pensava-se que o miocárdio disfuncional, relacionado com a DAC e IC, era equivalente à formação de lesões necróticas do tecido. No entanto, vários estudos demonstraram que a DVE não é necessariamente um processo irreversível ^{22, 23}. O miocárdio viável, mas disfuncional, tem o potencial de recuperar após terapêutica de revascularização, especificamente após restituição do fluxo coronário por cirurgia de *bypass* (CABG – *Coronary Arterial Bypass Grafting*) ou angioplastia (PTCA – *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) ²². Em seguimento, pacientes com DAC e DVE severa mas com tecido viável, possuem mau prognóstico quando tratados com medicação isolada, contrastando com os pacientes com miocárdio suficientemente viável, onde a revascularização coronária parece fornecer melhores benefícios de sobrevida a longo prazo, demonstrando uma reduzida taxa de eventos cardíacos ^{22, 23}. Enquadrada neste contexto de decisão terapêutica, a

noção intuitivamente errada que, em condição basal, áreas ventriculares cronicamente sem capacidade contráctil eram tradicionalmente consideradas desvitalizadas, são, actualmente, considerados dois estados fisiopatológicos: o do miocárdio atordoado e do miocárdio hibernante^{21, 24}.

Miocárdio atordoado é um fenómeno reversível que surge após período de isquémia aguda e intensa, insuficiente para comprometer a viabilidade celular, contudo capaz de afectar a função contráctil, devido a alterações do metabolismo celular. Esta disfunção pós-isquémica persiste por um período de horas a vários dias após o restabelecimento do fluxo coronário^{25, 26}. É um estado de disfunção contráctil regional transitória, com perfusão conservada em repouso, cuja recuperação por estimulação inotrópica se caracteriza por *mismatch* perfusão-contracção (Fig.2 e Tab.1)²².

Já o termo miocárdio hibernante foi cunhado há cerca de três décadas, em 1985, por Rahimtoola, para definir a existência de regiões ventriculares que, submetidas a isquémia crónica não suficientemente intensa para causar necrose celular, tornam-se desprovidas, reversivelmente, de capacidade contráctil. Apresenta metabolismo deprimido (baixo fluxo crónico) e recupera a função contráctil quando a causa do baixo fluxo é removida e estabelecida a perfusão para níveis normais (Fig.2 e Tab.1)²⁴⁻²⁶.

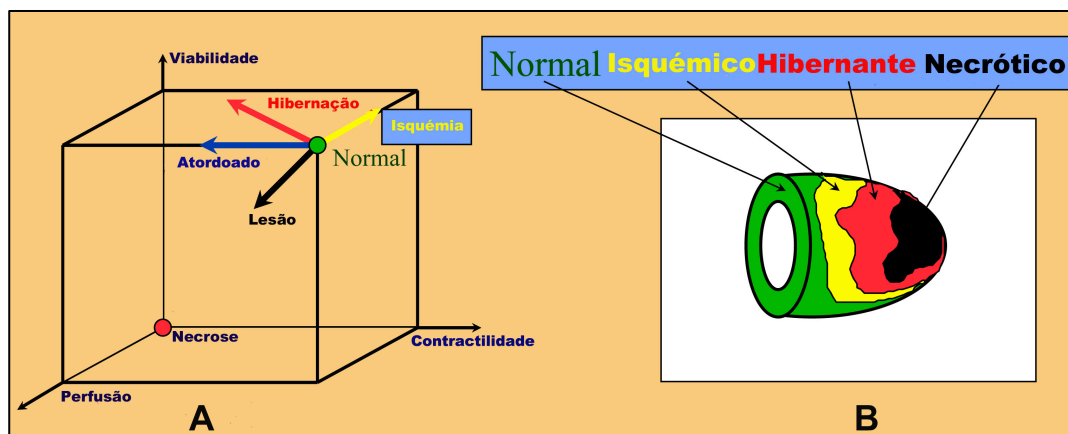


Figura 2. A – Analogia cúbica para caracterização de miocárdio normal, atordoado, hibernante e necrótico. **B** – Evolução e extensão do tecido miocárdico normal até ao tecido miocárdico necrótico. Adaptado de²⁷.

Está, naturalmente embutida neste conceito, a noção de tratar-se de um mecanismo essencialmente adaptativo, no sentido de evitar-se a morte em condições de reduzido aporte de oxigénio. Esta interpretação postula a hibernação como mecanismo preservador de viabilidade miocárdica: se não existe contracção, diminui a necessidade energética, e o reduzido fluxo sanguíneo disponível torna-se suficiente para manter as funções celulares mínimas. Este fenómeno enquadra-se na concepção de mecanismos fisiopatológicos capazes de ajustar a níveis reduzidos mas

minimamente suficientes, o binómio perfusão-contracção que previne a apoptose e a morte celular^{22, 24, 25}.

Tabela 1. Diferentes padrões do tecido miocárdico de acordo com a sua função, perfusão, metabolismo e contractibilidade. Adaptado de^{20, 28}.

Tecido	Função	Perfusão	Metabolismo	Contractibilidade
Normal	Normal	Normal	Normal	Conservada
Atorreado	Diminuída	Normal	Variável	Anormal
Hibernante	Diminuída	Diminuída	Preservado ou aumentado	Anormal
Necrosado	Sem	Sem	Sem	Sem

Verifica-se que um dos mecanismos responsáveis pelo miocárdio atorreado é a utilização energética ineficaz da máquina do cálcio (Ca^{2+}), originando fenómenos de inotropismo negativo^{22, 29}. Relativamente ao miocárdio hibernante, existem as mitocôndrias em baixo número, conservando a concentração de ATP (Adenosina Trifosfato) e a função mitocondrial^{22, 26}. Este mecanismo de adaptação da célula miocárdica à redução da perfusão acarreta a redução do metabolismo lípidico e promove o aumento da glicólise anaeróbica, tornando-se a glicose o principal substrato energético para os cardiomiócitos, suficientemente sustentável para garantir o tecido viável, desde que o fluxo sanguíneo coronário (FSC) seja reduzido para 20-40% do débito normal e desenvolvendo mecanismos paralelos de transporte, utilização e armazenamento da glicose exógena²². Está, assim, subjacente que o conceito de viabilidade miocárdica envolve o conhecimento de diferentes abordagens: integridade da membrana, função metabólica e função contráctil.

Portanto, o miocárdio atorreado e hibernante comportam um *continuum*, onde o primeiro representa um estado de recuperação dos efeitos de uma isquémia aguda prévia, enquanto o segundo refere-se um estado de isquémia contínua, crónica³⁰. Deste equilíbrio precário entre perfusão e viabilidade do miocárdio hibernante entende-se que não é um estado que possa ser mantido indefinidamente, pelo que num doente potencialmente revascularizável com demonstração de viabilidade significativa, a precocidade de intervenção deve ser sustentável pelos métodos de imagem cujos principais fundamentos descrevemos no próximo ponto.

2. Fundamentos de Imagem em Cardiologia Nuclear – A Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Simples (SPECT) e a Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

2.1. A SPECT e a PET – Princípio Físico

A palavra *tomografia* ganhou incontornável dimensão na década de 70 quando em 1971 Hounsfield construiu o primeiro tomógrafo CT, convertendo para a realidade prática as teorias de Allan Cormack, cujo trabalho conjunto mereceu o Prémio Nobel da Medicina em 1979. Provocaram, talvez, o maior impacto da história da imagiologia, cuja essência chave promoveu a sustentabilidade das técnicas SPECT e PET ^{31, 32}.

O objectivo fundamental de qualquer técnica tomográfica é determinar a distribuição interna de um determinado objecto unicamente por medições externas. Podemos, assim, definir a SPECT como sendo uma técnica de diagnóstico por imagem que permite mapear a distribuição tri-dimensional (3D) de um radiofármaco ou radionuclídeo emissor gama, a partir de várias imagens planares bi-dimensionais (2D), adquiridas por rotação dos detectores em torno do objecto em intervalos angulares igualmente espaçados. Por outro lado, a PET é uma tecnologia de imagem tomográfica não-invasiva de alta *performance* que possibilita o estudo da distribuição 3D de rádio-biomarcadores emissores de positrões, através da detecção em coincidência de dois fótons gama (511 keV) em posição diametralmente oposta, por colimação electrónica ^{33, 34}. Em SPECT, por cada decaimento, dá-se a emissão de um ou mais fótons gama (γ) com energias específicas do isótopo (tipicamente no intervalo de 100-600 keV) segundo uma direcção espacial aleatória, sendo o isómero nuclear metaestável do tecnécio (^{99m}Tc) o mais utilizado de entre vários radionuclídeos com aplicação em cardiologia nuclear ^{32, 35}. Em PET como o próprio nome indica, o princípio físico baseia-se em radionuclídeos que decaem por emissão de positrões (β^+) ³⁰. Um dos isótopos mais utilizados é o flúor-18 (^{18}F) que, decai para oxigénio-18 (^{18}O), emitindo um positrão (β^+) e um neutrino (ν_e). O positrão é ejectado para fora de um núcleo instável (excesso de protões) e rapidamente perde a sua energia cinética em colisões com electrões vizinhos, percorrendo, no máximo, 2 a 8 mm no meio biológico, até sofrer o processo de aniquilação com um electrão, resultando na emissão de dois fótons γ de 511 keV, em direcções diametralmente opostas, cuja concepção física de aquisição de dados utiliza métodos de detecção em coincidência ^{30, 36 36, 37}.

2.2. A SPECT e a PET – Instrumentação

A instrumentação frequentemente utilizada como sistema de detecção em Cardiologia Nuclear, especificamente em SPECT cardíaco, é amplamente conhecida como Câmara de Cintilação, Câmara de Anger ou Câmara-Gama, em honra a Hal Anger que descreveu o seu princípio de funcionamento no longínquo ano de 1957^{23, 38}.

No sentido de diminuir o inconveniente da degradação de contraste da gamagrafia planar convencional, em SPECT Cardíaco, Câmaras-Gama compostas usualmente por dois detectores, efectuam uma rotação em torno do objecto de estudo, permitindo a obtenção de um determinado número de medições bidimensionais (ou projecções) representativas desse plano do objecto^{39, 40}. Para tal, na sua constituição mais básica, uma Câmara-Gama típica é constituída por colimador, cristal de iodeto de sódio activado com tálio ou NaI(Tl), acoplado a um conjunto de tubos fotomultiplicadores (PMT – *Photomultiplier tube*), analisador de amplitude de pulso energético, electrónica de discriminação posicional e consola ou computador de controlo^{23, 41}.

A PET, com os graduais avanços de *software* e *hardware*, amadureceu como tecnologia médica em cardiologia nuclear, utilizando tomógrafos contendo múltiplos anéis de detectores, constituídos por cristais de cintilação acoplados a PMTs dispostos em torno do campo de vista útil (FOV – *field of view*)^{33, 42}. O sistema básico de detecção é constituído por uma unidade modular que corresponde ao conjunto dos diferentes blocos de detecção e, o bloco de detecção em si, que contém os fotomultiplicadores e o cintilador com os cristais individuais. Possui ainda, a respectiva electrónica de controlo, processamento e aquisição^{33, 43}. Esta instrumentação permite a detecção de dois fótons dentro de uma janela temporal Δt do sistema, por dois detectores em posições opostas, cuja probabilidade de serem originários de uma única aniquilação é suficientemente elevada para definir a linha de resposta (LOR - *Line Of Response*) da coincidência, fornecendo a informação sobre a localização da aniquilação. A obtenção de um número finito de coincidências numa LOR baseia-se na compilação de eventos verdadeiros (*True*), coincidências dispersas (*Scatter*), aleatórias (*Random*) ou múltiplas e permite estimar a distribuição da actividade do objecto através de mecanismos de colimação electrónica, ao invés de colimadores físicos como em SPECT^{30, 32 42, 44-46}.

Paralelamente, o compromisso entre resolução espacial e sensibilidade, de forma a minimizar o tempo de exame e a dosimetria para o paciente, conduziu a que os cristais utilizados na clínica sejam maioritariamente compostos de Lutécio dopado com Cério (LSO - *lutetium oxyorthosilicate*). A resolução espacial do sistema é, ainda, ponderada

em função da sensibilidade, de modo que vários tomógrafos utilizam septos como forma de restringir o ângulo axial de incidência a um pequeno intervalo ^{2, 30}. Usualmente neste tipo de aquisição designada por 2D, os septos são de Tungsténio que possibilitam a colimação física dos fótons de aniquilação segundo a direcção axial do detector, agrupando as LORs em planos transaxiais. Por sua vez, no modo 3D não existem septos e portanto, são detectadas todas as trajectórias possíveis coincidentes, sendo as LORs agrupadas em planos oblíquos e não-oblíquos ^{30, 42}.

Nos tomógrafos modernos, o modo 3D demonstrou ser aceitável e mais adequado do que o modo 2D para avaliação metabólica do miocárdio com ¹⁸F-FDG, tendo como requisito a aplicação de um algoritmo 3D otimizado para correcção de *scatter* (Fig.3A) ^{47, 48}. O uso de aquisições 3D, utilizando a aorta descendente como função de entrada derivada da imagem (IDIF, *image-derived input function*), mostra ser uma boa alternativa para quantificação dos parâmetros funcionais do metabolismo do miocárdio com ¹⁸F-FDG. Além disso, o modo 3D de aquisição com reconstrução iterativa com correcção de atenuação e de *scatter*, permite obter imagens com melhor resolução espacial, cuja importância é extrema na medição das diferenças transmuralis do metabolismo glicolítico ⁴⁸.

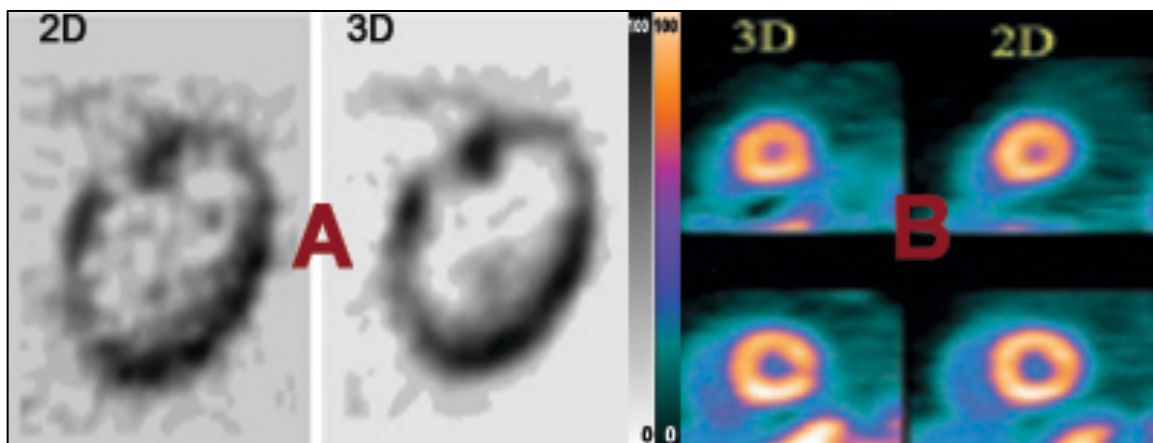


Figura 3. A – Cortes transaxiais do ventrículo esquerdo em modo 2D e 3D em estudo com ¹⁸F-FDG. **B** - Cortes transaxiais do ventrículo esquerdo em modo 3D e 2D em estudo com ⁸²Rb. Adaptado de ^{47, 49}.

Não obstante, em estudos de perfusão do miocárdio com Rubídio (⁸²Rb), as opiniões na literatura sobre esta temática diferem dependendo especificamente das configurações de *hardware* dos detectores ^{30, 49}. No entanto, a utilização modo 2D *versus* 3D permite obter imagens semelhantes e parâmetros funcionais quantitativos similares, como a FEVE, associados a níveis de ruído comparáveis (Fig.3B) ^{49, 50}.

2.3. Aquisição de dados, Reconstrução e Quantificação de Imagem

2.3.1. Aquisição de dados

Desde a sua introdução na prática clínica, na década de 80, que a aquisição SPECT sincronizada com o electrocardiograma (ECG) tem sido ampla e sustentadamente utilizada para avaliar a perfusão do miocárdio, combinada com outros parâmetros quantitativos da função do VE, tais como: a FEVE, o VTD (Volume Telediastólico), o VTS (Volume Telesistólico), a MRP (Motilidade Regional Parietal) e o espessamento das paredes^{23, 40, 51}.

Na aquisição G-SPECT são adquiridas em cada projecção angular várias imagens correspondentes a uma porção específica do ciclo cardíaco designadas por *frame* ou intervalo. Os dados armazenados em intervalos de tempo relativos à distância entre duas ondas R consecutivas do ECG, são divididos em 8, 16 ou 32 sectores, sendo aquela projecção angular limitada por um determinado número de ciclos cardíacos (Fig.4)^{23, 39, 40, 51}.

Frequentemente, 8 imagens/ciclo são consideradas satisfatórias para estudar os parâmetros funcionais do VE, no entanto, considerando o progresso tecnológico da arquitectura computacional, é possível realizar aquisições 32-*bin* com tempos de aquisição e processamento adequados à clínica^{51, 52}. Esta técnica pode ser utilizada em G-SPECT convencional mas tem demonstrado especial utilidade no estudo da dissincronia ventricular esquerda (DsVE) na avaliação da resposta à terapia de ressincronização cardíaca (CRT - *cardiac resynchronization therapy*), através dos parâmetros análise de fase com resolução temporal de 32-*bin*⁵³.

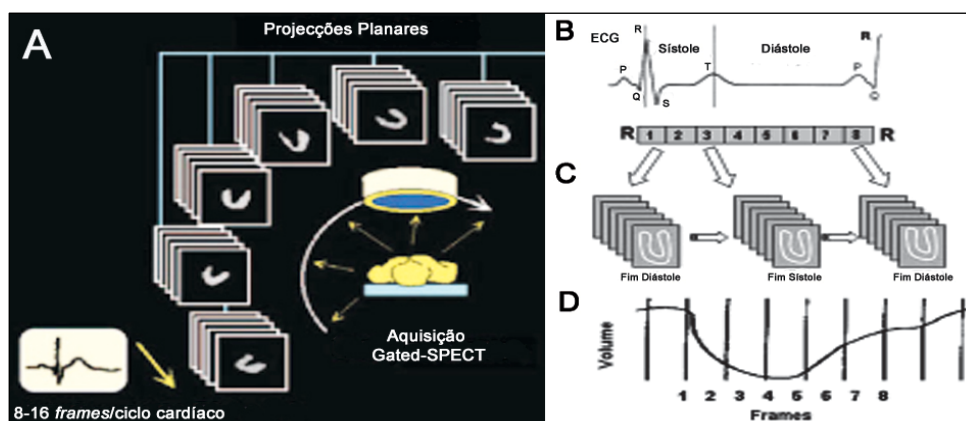


Figura 4. **A** – Aquisição G-SPECT. **B** – Divisão do ciclo cardíaco no estudo G-SPECT em 8 intervalos. **C** – Dados de cada intervalo são adquiridos durante vários ciclos cardíacos e armazenados separadamente em locais específicos ("bin") da memória computacional. Após a soma de todos os dados de um intervalo obtém-se uma imagem que representa uma fase específica do ciclo cardíaco. **D** – Curva de volume, representando o volume do endocárdio para cada um dos 8 intervalos. Adaptado de^{23, 51}.

Em qualquer dos casos é seleccionada uma janela de aceitabilidade (em média 20%) em torno de um intervalo de tempo médio das ondas de R a R, cuja tolerância é definida por um algoritmo de rejeição de batimentos, de forma a limitar as variações na taxa de batimentos cardíacos (e.g. perturbações da condução electrocardiológica) e diminuir os artefactos “*flashing*” na densidade total de contagens^{23, 51, 54}.

Apesar da sua sedimentada aplicação na prática clínica (mais limitada na Europa que nos Estados Unidos da América), a técnica G-SPECT acarreta a problemática associada aos artefactos de atenuação, especialmente em pacientes do sexo feminino e populações obesas, o que diminui a especificidade do diagnóstico. Paralelamente, factores relacionados com a aquisição, a menor resolução espacial (10-12 mm no centro do FOV quando comparado com os 4 mm da PET) e rácios coração-fundo inferiores podem explicar um número significativo de falsos negativos^{37, 55, 56}. Tal que, a PET com novos detectores, aquisições 3D em detrimento das 2D e implementação de técnicas de aquisição *time-of-flight* (TOF) – determinação da diferença de tempo entre as chegadas dos dois fotões de coincidência a ambos os lados do anel do detector -, incorpora várias vantagens sobre a G-SPECT, como a melhor resolução temporal e espacial, técnicas de correcção de atenuação robustas e melhoria da razão sinal-ruído (SNR, *Signal to Noise Ratio*)^{7, 8, 33}.

Em PET existem técnicas de aquisição multidimensionais que, dependendo dos radiofármacos utilizados se resumem a: Estática, *ECG-Gated*, *Multi-frame* ou Dinâmica e *List-Mode* (Fig.5)^{30, 57}. A técnica em *List-Mode* requer uma arquitectura computacional adequada ao elevado volume de dados, sendo considerada ideal pois permite múltiplas reconstruções de imagem, por técnicas de *rebinning*, com uma única injeção e aquisição. Durante a aquisição em *List-Mode*, o sistema PET grava em tempo real, a localização do evento, a fase e outras informações adicionais com a respectiva e específica ordem de ocorrência^{7, 37, 58}.

Esta flexibilidade de aquisição de dados e a integração da informação *gated* (semelhante à G-SPECT) possibilita o cálculo dos volumes e função do (VE) e análise quantitativa do fluxo coronário por modelação da cinética comportamental do radiotraçador^{7, 37}. Paralelamente, pode ser implementado o *gating* respiratório, permitindo a criação de imagens “*motion-frozen*”, que reduzem a distorção associada ao movimento e tentam corrigir o desalinhamento respiratório^{7, 59}.

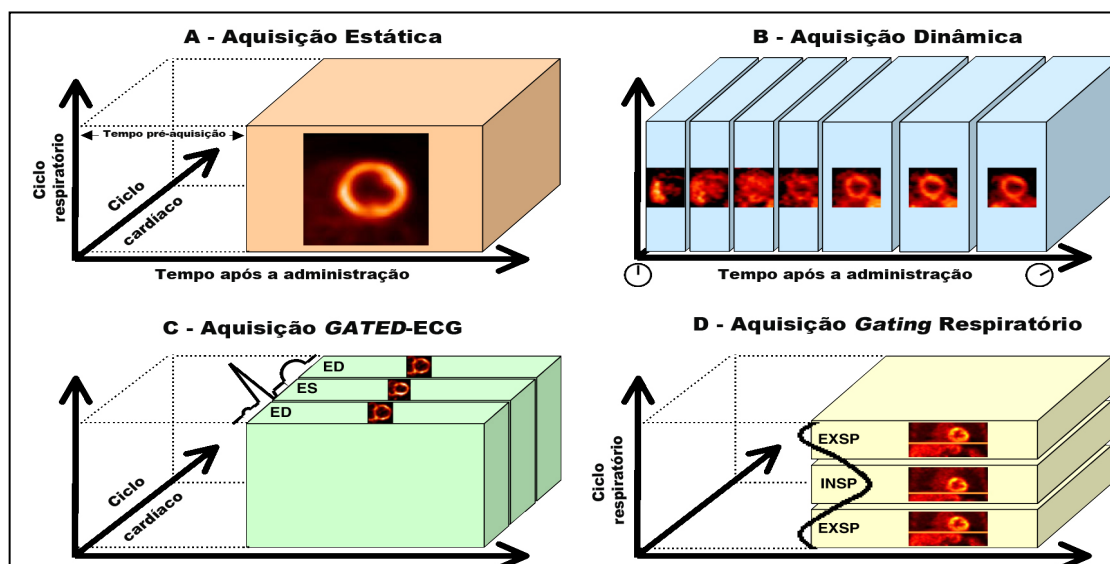


Figura 5. Aquisição multidimensional *List-Mode* em PET. **A** - O conjunto de imagens estáticas é reconstruído somando toda a informação adquirida após um determinado tempo pré-aquisição. **B** - O conjunto de imagens dinâmicas sequenciais é obtido por amostragem temporal seriada em diferentes tempos pós-administração. **C** - O conjunto de imagens *gated*, em sincronia electrocardiofisiológica com a aquisição, é obtido em diferentes fases do ciclo cardíaco. **D** - As imagens de *gated* respiratório são obtidas em diferentes fases do ciclo respiratório, de modo a serem reconstruídas com algoritmos “*motion-frozen*” para correcção do movimento respiratório. ED – Fim da diástole; ES – Fim da sístole; EXP – Expiração; INSP – Inspiração. Adaptado de ⁷.

2.3.2. Reconstrução de dados

O principal objectivo da Tomografia de Emissão (SPECT ou PET) é a obtenção de uma ou várias imagens que representem a distribuição 3D da radioactividade do objecto em função da informação fiso-patológica pretendida ⁶⁰.

Em cardiologia nuclear, o método analítico de reconstrução de imagem maioritariamente utilizado é o convencional algoritmo de Retro projecção Filtrada (FBP - *Filtered BackProjection*) ^{30, 55}. É um método linear e numericamente robusto, no qual uma janela de apodização, *i.e.*, um filtro, é aplicada ao sinograma no domínio da frequência, com consequente retro projecção dos dados ^{31, 61}. Uma vez que o algoritmo FBP envolve uma única etapa de retro projecção, é um método exacto e computacionalmente rápido. Contudo, produz imagens ruidosas e com artefactos radiais - efeito tipo estrela -, como resultado da introdução de valores negativos introduzidos pelos filtros utilizados em zonas de muita actividade. A introdução de parâmetros de correcção, *e.g.*, atenuação fotónica, é difícil neste tipo de técnica, o algoritmo FBP é propenso a vários tipos de artefactos, obtendo-se imagens de baixa qualidade em aquisições com baixa densidade de contagens ^{30, 37, 62, 63}.

Os métodos de reconstrução iterativa diferem substancialmente da FBP, tal que, são efectuadas múltiplas retro projecções com o objectivo de convergir para uma

estimativa de imagem ideal ³⁰. São métodos baseados no modelo estatístico de Poisson e procuram uma solução aproximada para a inversa da transformada de Radon através de sucessivas estimativas. Estas várias iterações permitem maximizar uma determinada função alvo, de modo a incorporar, *a priori*, modelos de correcção da atenuação, de *scatter*, de tempo-morto e de características dos detectores. Contudo, a inclusão destes parâmetros requer maior tempo de processamento e por isso, exige plataformas computacionais mais robustas ^{60, 64, 65}. Um dos algoritmos iterativos mais frequentemente utilizados é o *Maximum-Likelihood Expectation Maximization* (MLEM), no qual, metodologicamente, existe uma função objectivo a maximizar – probabilidade de Poisson de qualquer distribuição da densidade de radioactividade no objecto poder dar origem à informação obtida - (*Likelihood*) e um algoritmo específico para minimizar a verosimilhança - medida estatística que é maximizada quando a diferença entre as projecções medidas e estimadas é minorada - (*Expectation-Maximization*) ⁶⁶. Apesar do algoritmo MLEM ser estável para sinogramas com baixa densidade de contagens e robusto em artefactos de *spillover*, o ruído aumenta proporcionalmente ao número de iterações ⁶⁰. Deste modo, Hudson e Larkin propuseram em 1994 um método de reconstrução denominado por *Ordered-Subsets Expectation Maximization* (OSEM), cujo objectivo principal passa pelo facto de acelerar a convergência da reconstrução iterativa e diminuir o tempo de computação, através do processamento de somente alguns blocos de informação por cada iteração ^{30, 67}. Mais recentemente com a evolução da tecnologia PET, foi proposto o algoritmo 3D *Row-Action Maximum-Likelihood Algorithm* (RAMLA), que pode ser considerado como um caso especial do OSEM, cuja metodologia requer sequências de projecções ortogonais e um parâmetro de relaxamento (λ) para controlar a actualização dos dados em cada ciclo de iteração ⁶³. Teoricamente, estas duas condições seriam responsáveis por garantir uma convergência mais rápida e uma melhor solução do que o MLEM-OSEM ⁶⁸. Este algoritmo foi desenvolvido utilizando uma nova abordagem conceptual baseada na substituição de *voxels* por elementos de volume esfericamente simétricos, designadas por bolhas, espacialmente distribuídas numa grelha 3D. ^{63, 68}. A grande vantagem destas bolhas reside na possibilidade de controlar a qualidade da imagem reconstruída por meio de uma definição *a priori* em função da sua forma/geometria e amplitude. Para obter uma amostra volumétrica, as bolhas são parcialmente sobrepostas com as vizinhas e as contagens em regiões comuns são inferidas utilizando técnicas de média ponderada ^{63, 69}. Podem, no entanto, acarretar alguns problemas de implementação devido à exigente sobrecarga computacional, mesmo com as potentes arquitecturas de processamento das estações de trabalho,

cuja velocidade de convergência está relacionada com o valor do parâmetro de relaxamento λ ^{68, 69}. Além da sua grande componente académica, o algoritmo 3D-RAMLA está actualmente implementado em alguns sistemas comerciais PET *fully-3D* e utilizado na prática clínica, especificamente nos equipamentos iniciais da Philips, ALLEGRO e C-PET ⁶³, ou mais recentemente no GEMINI TF, como método de reconstrução padronizado para cardiologia nuclear PET.

Genericamente qualquer um destes métodos de reconstrução permite obter vários tipos de cortes representativos da distribuição do objecto, no plano transaxial, sagital e coronal, como demonstra a figura 6 ⁷⁰. No estudo SPECT ou PET do miocárdio, assim que os dados do plano transaxial estão disponíveis e considerando o posicionamento oblíquo do coração no mediastino, o volume cardíaco é realinhado de forma a apresentar uma orientação padrão do coração ortogonal para os seus principais eixos. Por este facto, passamos a designar por Eixo Longo Horizontal (ELH) ao plano transaxial, Eixo Longo Vertical (ELV) ao plano sagital e Eixo Curto (EC) ao plano coronal (Fig.6) ^{55, 70}.

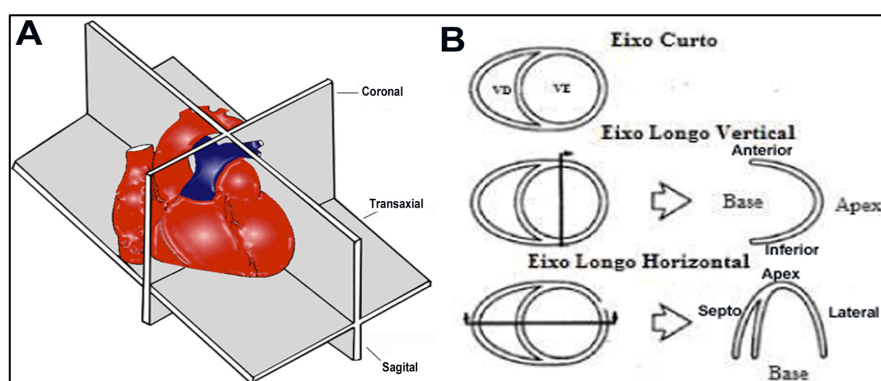


Figura 6. Cortes tomográficos (B) ELH, ELV e EC são obtidos pós-reconstrução a partir da projecção frontal do coração (A). Adaptado de ⁷⁰.

Tradicionalmente em G-SPECT, os resultados obtidos por FBP são fiáveis e consistentes na maioria das situações, desde que correctamente ajustadas as características de filtragem em função do equipamento e protocolo de imagem ^{23, 55}. No entanto, em casos de doentes obesos em que é necessário aplicar métodos de correcção de atenuação, os métodos iterativos têm-se revelado de fulcral importância ^{23, 40}. Não obstante, as recentes técnicas *short-acquisition* e recuperação da resolução espacial, *e.g.*, *Wide-Beam Reconstruction* (WBR), têm adquirido um papel fundamental nos centros de cardiologia nuclear ⁷¹. Justificam-se pelo facto de com metade da amostragem de dados adquiridos, não comprometer o cálculo dos parâmetros funcionais do VE (FEVE e Volumes), demonstrando uma excelente correlação nos valores da MRP e espessamento das paredes ^{72, 73}.

Do ponto de vista da PET cardíaca, a FBP assume um comportamento aceitável uma vez que, usualmente, a densidade de contagens no miocárdio é suficiente. No entanto, as técnicas OSEM são preferíveis, particularmente em situações com extensa actividade extra-cardíaca ou em casos em que a densidade de contagens é baixa^{30, 57}. No entanto, surgem algumas diferenças quando se utilizam traçadores diferentes – subestimação da $^{13}\text{NH}_3$ por OSEM face ao $^{18}\text{F-FDG}$ ⁷⁴.

Em síntese, a escolha do algoritmo de reconstrução deve ser ponderada, de forma a minimizar o ruído e conservando a estrutura anatómica, paralelamente às características do *scanner* e protocolos de imagem^{30, 75}.

2.3.3. Quantificação de Imagem

Actualmente, o automatismo das técnicas de quantificação de imagem em Cardiologia Nuclear, independentes do operador, permitiu melhorar os valores de precisão do diagnóstico, quando comparadas com outras técnicas de imagem^{23, 57}.

Apesar de ser possível a quantificação regional absoluta da perfusão do miocárdio por PET, não o é em SPECT, assumindo-se o termo “quantificação” para descrever a “quantificação relativa” em estudos da perfusão do miocárdio em SPECT^{23, 55}. Pretendemos, assim, neste sub-ponto retratar, ainda que de forma sucinta mas importante para este projecto, as técnicas associadas à quantificação da perfusão e da função do VE em SPECT e PET.

2.3.3.1. SPECT

O processo de quantificação para avaliação da perfusão envolve, numa primeira fase, a reconstrução transaxial, a reorientação e segmentação do VE, seguindo-se a reamostragem em mapa polar, normalização por comparação com os limites normais e extracção dos respectivos parâmetros quantitativos. Este processo pode necessitar da intervenção manual do operador para determinação dos contornos geométricos do VE, em paralelo com a necessidade de correcção de alguns parâmetros^{23, 31, 39}.

Uma aproximação para quantificar as imagens é dividir o miocárdio num determinado número de segmentos, e.g. 17., representados num mapa polar, associados por exemplo aos territórios pré-vasculares. Este mapa pode representar diferentes parâmetros (e.g. severidade, extensão de defeito, etc...) e é amplamente utilizado na prática clínica, caracterizando-se por ser um gráfico “*bull’s eye*” onde são registadas as amostras extraídas do mapeamento por perfil circunferencial, após conversão em

coordenadas polares, com base nas imagens do corte EC (Figura 7)^{23, 39, 55, 76}. Para que este processo seja realizado de forma eficiente na prática clínica existem vários programas comercializados dos quais, o modelo elipsoidal desenvolvido pelo *Cedars-Sinai Medical Center*, Los Angeles, Califórnia, tem sido amplamente divulgado através do *software Cedars-Sinai Quantitative Perfusion SPECT-Quantitative Gated SPECT (QPS-QGS)*^{23, 31}.

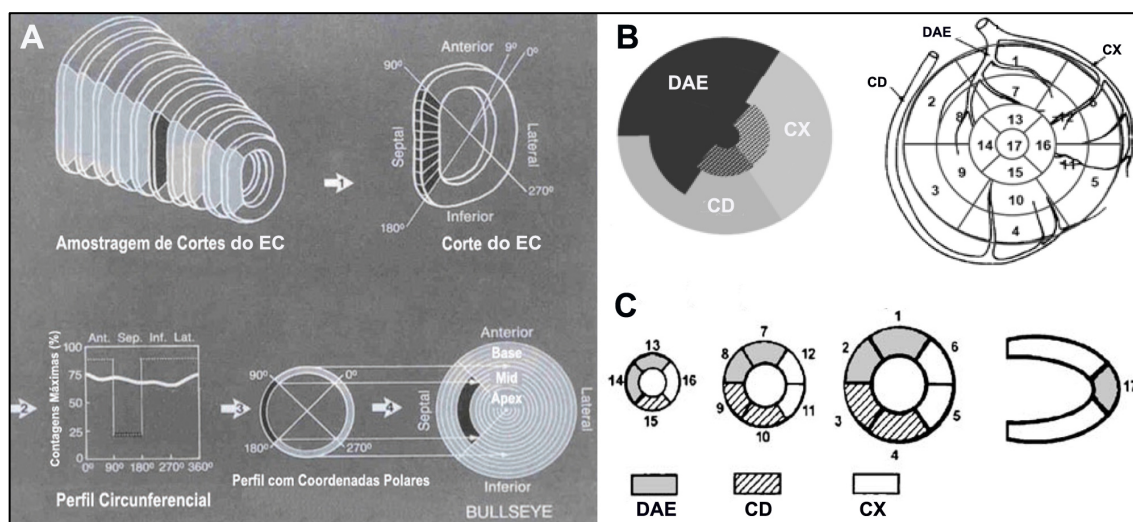


Figura 7. **A** - Processo de formação de mapa polar a partir da amostragem dos cortes EC. **B** - Representação em mapa polar com 17 segmentos dos diferentes territórios coronários vascularizados pelas principais artérias: coronária direita (CD), coronária descendente anterior (DAE) e coronária circunflexa (CX). **C** - Modelo de 17 segmentos associado aos diferentes territórios coronários, a partir dos cortes do EC da região apical (13, 14, 15, 16), média (7, 8, 9, 10, 11, 12) e basal (1, 2, 3, 4, 5, 6). Adaptado de^{39, 40, 55, 76}.

Paralelamente a esta abordagem, em G-SPECT é possível obter parâmetros quantitativos da função global do miocárdio – FEVE, VTD e VTS – bem como parâmetros quantitativos da função regional do miocárdio – o MRP e o espessamento sistólico das paredes (ESP) do VE, cuja comparação entre os diferentes pacotes de *software* demonstrou uma excelente correlação (Figura 8)^{23, 51}. Pode ainda ser possível atribuir a cada segmento um *score* que poderá variar entre 0 (normal) a 5 (discinético) na avaliação semi-quantitativa da MRP^{23, 40, 51}. Computacionalmente, estes resultados são obtidos a partir de algoritmos de reconhecimento de padrões com posterior segmentação por *threshold* para delimitação das fronteiras endo e epicardiais, com identificação do plano da válvula mitral^{23, 55}.

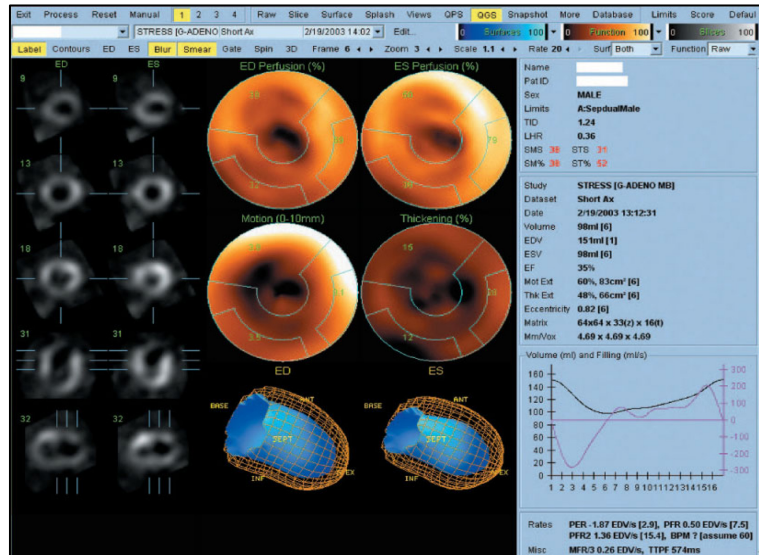


Figura 8. Exemplo de *display* do Cedars-Sinai QGS™ com informação sobre os parâmetros funcionais FEVE, VTD, VTS, MRP e ESP. Adaptado de ²³.

De acordo com vários estudos publicados ^{39, 51}, a determinação dos parâmetros globais e regionais tem encontrado bons resultados em termos de concordância entre as técnicas de imagem G-SPECT e as técnicas de imagem como sendo modelo padrão (e.g. Ressonância Magnética Cardíaca - RMC). Contudo, existem factores como perturbações da condução electrocardiofisiológica (e.g. fibrilhação auricular) e estudos em corações pequenos (sobre-estimação da FEVE por artefacto de efeito de volume parcial) que podem interferir no cálculo dos parâmetros funcionais.

A avaliação da viabilidade por G-SPECT pode “utilizar” os parâmetros globais e regionais como ferramentas essenciais para o diagnóstico. Conjuntamente, o sistema semi-quantitativo de “scores” pode ser aplicado nesta situação, tal que, segmentos com *score* de 0 (perfusão normal) e 1 (ligeira diminuição do número de contagens) são considerados viáveis. Por outro lado, *score* de 2 (perfusão moderadamente diminuída) representa a ténue combinação de miocárdio viável e não-viável, sendo que os *scores* 3 e 4 são considerados não viáveis ^{28, 40, 77, 78}. A análise destes rácios regionais deverá incluir, adicionalmente, a correlação com a informação GATED em esforço, no que se refere aos parâmetros funcionais globais do VE e à possível alteração dos parâmetros MRP e ESP pós-nitroglicerina sub-lingual, associados aos *scores* de perfusão. Contudo, apesar de aplicado, a determinação do número crítico de segmentos viáveis por estes métodos SPECT, para justificação de procedimentos de revascularização, parece ainda não estar adequadamente definido, para além de estar dependente de vários factores ^{28, 40, 55, 77, 78}.

2.3.3.2. PET

A quantificação das imagens PET permite a interpretação baseada na presença, localização, extensão e severidade da perfusão miocárdica e, dos defeitos de metabolismo, assumindo um modelo de amostragem polar de 17 segmentos e classificação de *scores*, semelhante à SPECT como se pode ver na figura 9^{57, 79, 80}.

A quantificação envolve a abordagem por *software*, essencialmente, através de ferramentas como QPETTM (Cedars-Sinai Medical Center) e ECTbTM (Emory Cardiac Toolbox, University Emory)^{57, 81}. A partir destas ferramentas, o método de processamento compreende a orientação estereotóxica das diferentes sequências de imagens, alinhadas por similaridade do eixo basal para o apical. A segmentação do VE envolve a aproximação ao convencional modelo cilíndrico-esfera, através de técnicas de modelagem *Ray-Casting*. A aproximação cilíndrica é feita para a região meso-basal num total de 36 perfis em espaços angulares equitativos de 10°, enquanto a zona apical é modelada a uma esfera em intervalos de perfil de 18°. O modelo padrão divide, assim, o VE em três regiões distintas: apical, média e basal, sendo a primeira sectoriada em quatro segmentos, enquanto a região meso-basal é individualizada em seis segmentos. O ápex é analisado separadamente partindo de um corte ELV, correspondente ao segmento 17 (Fig.9)^{57, 58, 81, 82}.

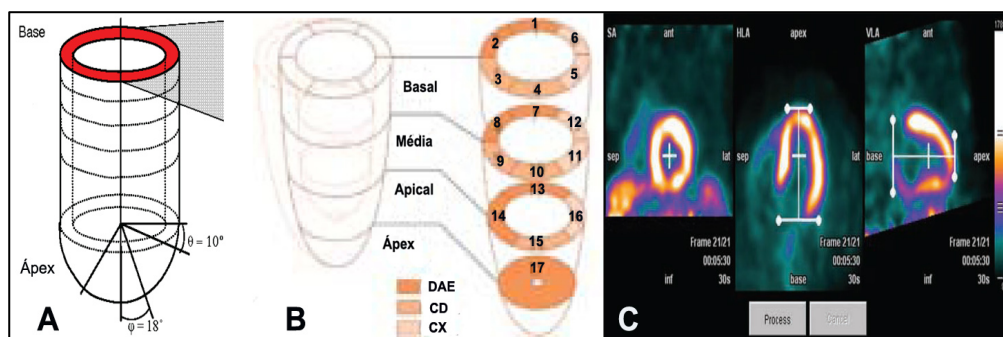


Figura 9. **A** – Estratégia de modelação cilíndrica e esférica, para as regiões meso-basal e apical, respectivamente. **B** – Segmentação por modelo de 17 segmentos com identificação dos territórios vasculares (DAE, CD e CX). **C** – Limitação e orientação estereotóxica baso-apical a partir dos cortes EC, ELH e ELV. Adaptado de^{57, 58}.

As técnicas de processamento e quantificação absoluta em PET, baseadas na estimação de parâmetros fisiológicos através de modelação da cinética de traçadores, contribuíram para estruturação do paradigma da avaliação da viabilidade miocárdica. A modelação cinética por estimação comportamental desse traçadores (e.g. ¹³N-NH₃, ¹⁸F-FDG) e os recentes avanços em reconstrução de imagem PET, permitem a obtenção de dados dinâmicos e *gated* a partir do mesmo grupo *list-mode*, corrigidos para atenuação e fótons difusos^{5, 20, 81}.

2. Fundamentos de Imagem em Cardiologia Nuclear

No estudo de viabilidade, na prática clínica, as imagens PET com ^{18}F -FDG são interpretadas com a quantificação combinada da informação da perfusão SPECT (usualmente não corrigidas para a atenuação) ou PET (com correcção de atenuação), podendo ocorrer artefactos na parede inferior e anterior provenientes da atenuação mamária em pacientes do género feminino^{23, 30, 82}. De forma a minimizar esta situação, e considerando que o estudo da viabilidade só se considera relevante em regiões miocárdicas com disfunção contráctil, tem sido utilizada uma aproximação que analisa em paralelo os aparentes defeitos de perfusão em associação com as anormalidade referentes ao MRP, através de estudos *gated*. De facto, para além das estratégias de quantificação por amostragem polar com *scores* de perfusão, o estudo PET com ^{18}F -FDG proporciona excelentes imagens *gated*, com obtenção dos parâmetros quantitativos globais e regionais da função do VE (FEVE, VTD, VTS, MRP, ESP), cujos valores apresentam óptima correlação com RMC (Fig.10)^{30, 77, 80, 83}.

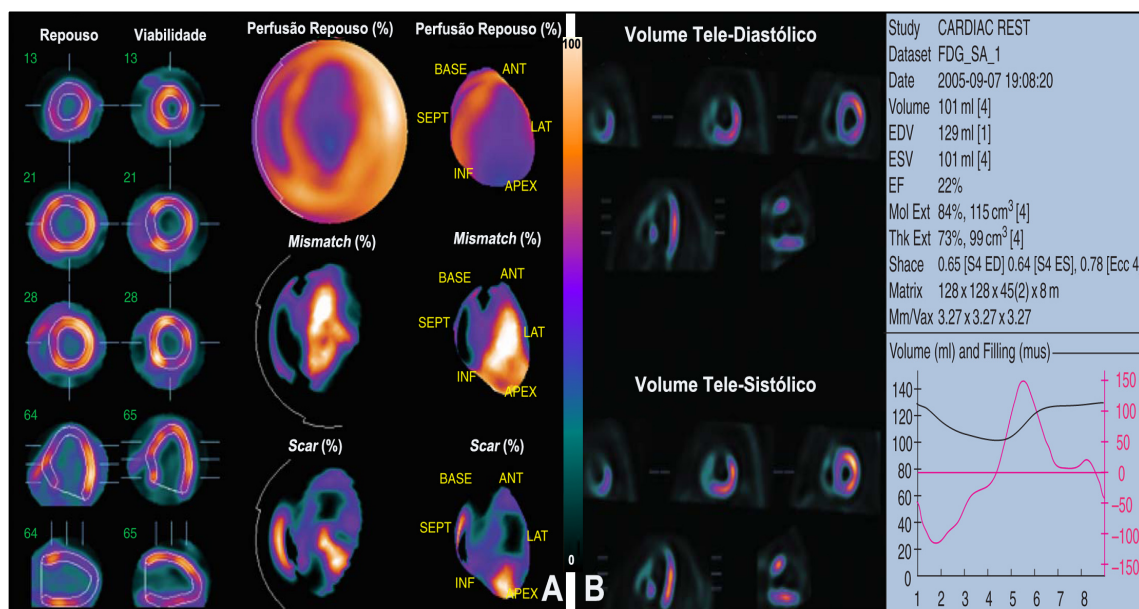


Figura 10. A – Quantificação da magnitude da viabilidade miocárdica e *cicatriz* (“scar”) através da análise de perfis circunferenciais. **B** – Imagens do VTD e VTS por Gated-PET com ^{18}F -FDG, e respectivas curvas de volume. Adaptado de³⁰.

Gradualmente tem sido descrito na literatura a importância e optimização destas técnicas de quantificação, particularmente, no que se refere a parâmetros como a FEVE, volumes e Taxa de Metabolismo da Glicose (TMG) (consultar equação 1, pág.30) pois a sua determinação por G-PET permite um incremento do valor de prognóstico na avaliação dos padrões de viabilidade (*match/mismatch*) (ver sub-capítulo 3.3.2), em pacientes com DAC e DVE severa^{30, 82-84}.

3. Métodos de Investigação da Viabilidade Celular

3.1. Introdução

A avaliação da viabilidade celular é um importante aspecto no que se refere ao diagnóstico e prognóstico de pacientes com cardiomiopatia isquémica e DVE severa. Apesar da revascularização ser considerado o procedimento terapêutico adequado a este tipo de doentes com miocárdio viável, frequentemente estão associadas a complicações peri-operatórias. É, deste modo, importante identificar correctamente o tecido viável no miocárdio disfuncional através de diferentes técnicas, de forma a justificar a revascularização *per se* nestas populações^{22, 85}.

Várias modalidades invasivas e não-invasivas têm sido utilizadas para distinguir miocárdio viável de miocárdio não-viável. Os métodos não-invasivos mais frequentemente usados são a ecocardiografia com esforço farmacológico (dobutamina), a SPECT, a PET e a RMC, sendo a PET considerada a modalidade *gold standard* no estudo da viabilidade dos cardiomiócitos^{23, 85}.

Na actualidade, estas técnicas de avaliação da viabilidade celular focam-se em várias características do miocárdio disfuncional mas viável. Estas características compreendem o estudo da perfusão, integridade da membrana celular, função mitocondrial, conservação do metabolismo glicolítico e dos ácidos gordos, e reserva de função contráctil, como representado na tabela 2^{22, 23}.

Tabela 2. Modalidades de Imagem *versus* características do miocárdio. Adaptado de²³.

Modalidade de Imagem/Traçador	Características
SPECT com ²⁰¹ Tl (Tálio)	Perfusão; Integridade da membrana celular
SPECT com agentes tecnecios	Perfusão, Integridade da membrana celular; Função mitocondrial
PET com ¹⁸ F-FDG (fluorodeoxiglicose)	Metabolismo da glicose
¹²³ I-BMIPP (SPECT); ¹¹ C-Palmitato (PET)	Metabolismo dos ácidos gordos
Ecocardiografia	
Esforço com dobutamina	Reserva contráctil
Contraste intravenoso	Perfusão
Doppler	Espessamento pós-sistólico
Ressonância Magnética Cardiovascular	
Esforço com dobutamina	Reserva contráctil
Agentes de contraste	Tecido cicatricial

3.2. SPECT

3.2.1. Radiofármacos SPECT

Actualmente ainda não existe um radiofármaco ideal para avaliação da viabilidade do miocárdio por SPECT, no entanto, são muitos os esforços desenvolvidos por vários grupos de investigação ^{23, 39, 86}.

Na prática clínica, a modalidade de imagem mais frequentemente utilizada para estudo da viabilidade por avaliação da perfusão e integridade da membrana celular é a SPECT com Cloreto de Tálcio (²⁰¹Tl) ou, ainda que menos utilizados, os agentes radiomarcados com ^{99m}Tc (Sestamibi ou Tetrafosmina) ^{23, 28} (Tabela 3).

Tabela 3. Características do ²⁰¹Tl, ^{99m}Tc-Sestamibi e da ^{99m}Tc-Tetrofosmina.

Parâmetro	²⁰¹ Tl	^{99m} Tc-Sestamibi	^{99m} Tc-Tetrofosmina
Classe química	Catião	Isonitrilo Catiónico	Difosfina Catiónica
Mecanismo de captação	Transporte activo; Bomba Na-K ATPase	Difusão passiva (potencial eléctrico negativo)	Difusão passiva (potencial eléctrico negativo)
Produção	Ciclotrão	Gerador/kit	Gerador/kit
Fracção de extracção	85%	60%	50%
Percentagem de captação cardíaca	3%	1,5%	1,2%
Clearance	Renal	Hepático	Hepático
Imagem após injeção			
Esforço	10 min	15-30 min	5-15 min
Repouso	3-4 horas	30-90 min	30 min

Estes traçadores foram utilizados em G-SPECT para estudo da viabilidade regional, tendo sido reduzida a sua utilização ao longo dos tempos. No caso do ²⁰¹Tl justifica-se pela elevada dosimetria associada aos protocolos repouso-redistribuição e esforço-redistribuição-reinjeção. Relativamente aos agentes tecneciados, a principal causa prende-se com a obtenção de baixos valores de sensibilidade e especificidade, mesmo utilizando técnicas de aquisição pós-administração oral ou sublingual de nitratos, como marcadores da viabilidade celular ^{23, 28, 87}. Aliás, Bax *et al.* analisaram 33 estudos com 858 pacientes num estudo de meta-análise e demonstraram que utilizando o protocolo repouso/esforço com ²⁰¹Tl obtinham valores de 86% de sensibilidade e 59% de especificidade ^{88 20, 28}, clinicamente mais adequados do que com agentes tecneciados. Paralelamente, os vários inconvenientes sustentados pela literatura para avaliação da viabilidade com agentes tecneciados valorizam a técnica PET com ¹⁸F-FDG ^{20, 89, 90}.

3.3. PET

3.3.1. Radiofármacos PET

O valor clínico da PET cardíaca foi demonstrado há mais de 20 anos, mas a sua evolução foi lenta até à sua utilização actual ³⁰.

Na clínica actual existem condições adequadas para imagiologia cardíaca através dos sistemas PET-CT que permitem estudar a perfusão e a viabilidade celular ³⁰. Deste modo, para definir a viabilidade por PET, é também necessário o estudo da perfusão miocárdica. No estudo da perfusão todos os traçadores PET permitem protocolos de imagem relativamente curtos e em fracções de tempo inferiores à SPECT ^{20, 22}. Os mais comuns são a ¹³NH₃, a H₂¹⁵O e o ⁸²Rb, sendo a água marcada com Oxigénio-15 a menos utilizada, não aprovada pela FDA (*Food Drug Administration*). Quer a H₂¹⁵O quer o ⁸²Rb podem ambos fornecer informação sobre o FSC (Fluxo Sanguíneo Coronário) e a viabilidade celular ^{7, 8, 20} (Tabela 4 e 5). Por seu lado, no estudo da viabilidade, o ¹⁸F-FDG é o mais frequente e largamente disponível nos centros PET, pela sua aplicação na oncologia clínica, sendo conhecido na cardiologia desde a década de 80 pela capacidade de determinar o consumo de glicose no miocárdio ^{7, 90}. Contudo, denota-se que os traçadores listados nas tabelas 4 e 5 apresentam características, que à luz dos estudos actuais, não reúnem todos os requisitos radiocinéticos para serem considerados um radiotraçador ideal ^{20, 75}. Neste sentido, novos agentes estão actualmente em fase de desenvolvimento com potencial valor para ultrapassar a maioria das limitações dos compostos utilizados na clínica diária ^{75, 91}.

Tabela 4. Traçadores utilizados em PET para estudo da perfusão e viabilidade miocárdica, aprovados pela FDA. Adaptado de ⁷.

Parâmetro	¹³ NH ₃	⁸² Rb	¹⁸ F-FDG
Produção	Ciclotrão	Gerador	Ciclotrão
Período de semi-desintegração (T _{1/2})	10 min	78 s	109,8 min
Alcance dos Positrões (mm)	0,7	2,6	0,2
Finalidade	Perfusão do Miocárdio	Perfusão do Miocárdio	Viabilidade Celular
Mecanismo de uptake	Difusão (<i>Metabolic Trapping</i>)	Na/K-ATPase	Transportadores da Glucose/hexokinase
Data de Aprovação pela FDA	Março de 2000	Dezembro de 1989	Março de 2000

3. Métodos de Investigação da Viabilidade Celular

Os radiotraçadores aplicados na clínica cardiológica PET possuem, em geral, melhores características fisiológicas e biofísicas que os radiofármacos SPECT, para além dos períodos de semi-desintegração serem inferiores. Paralelamente, às vantagens técnicas da PET (e.g. correcção de atenuação eficiente, elevada resolução espacial, colimação electrónica), é possível utilizar técnicas de parametrização e quantificação absoluta que permitem obter informação qualitativa e quantitativa sobre a perfusão e o metabolismo miocárdico^{8, 20}. Aliás, utilizando traçadores metabólicos como a ¹⁸F-FDG (metabolismo glicolítico), o ¹¹C-Palmitato e o ¹¹C-Acetato (metabolismo dos ácidos gordos) (Tabela 4 e 5), a PET é considerada o “*gold-standard*” para a avaliação da viabilidade dos cardiomiócitos, permitindo que diferentes padrões de metabolismo possam ser delimitados em combinação com a avaliação da perfusão e a função regional^{20, 22}. Contudo, a maioria dos traçadores PET possui curtos períodos de semi-desintegração que, associados à sua necessidade de ciclotrões *on-site*, limitam a sua aplicação clínica. Isto gerou um interesse crescente em traçadores com elevados períodos de semi-desintegração, especialmente aqueles radiomarcados com ¹⁸F, dos quais o mais promissor aparenta ser o ¹⁸F-Flurpiridaz (¹⁸F-BMS747158) (Tabela 5)^{7, 92}.

Tabela 5. Radiotraçadores PET com aplicação em humanos sem aprovação pela FDA. FTHA – ácido flurotiaeptadecanóico; MQNB - methylquinuclidinyl benzilate; PTSM - pyruvaldehyde bis(N4-methylthiosemicarbazone). Adaptado de⁷.

Radiotraçador	T _{1/2} (min)	Mecanismo de uptake no miocárdio
H ₂ ¹⁵ O	2,07	Difusão livre (perfusão)
⁶² Cu-PTSM	9,7	Ligação intracelular (perfusão)
¹⁸ F-BMS747158	110	Ligação mitocondrial
¹¹ C-Acetato	20	Fluxo do ciclo de krebs (metabolismo oxidativo)
¹¹ C-Palmitato	20	Metabolismo dos ácidos gordos
¹¹ C-Glicose	20	Metabolismo da Glicose
¹⁸ F-FTHA	110	Captação dos ácidos gordos
¹¹ C-epinefrina	20	Reserva de catecolaminas simpáticas neuronais
¹¹ C-CGP12177	20	Densidade dos receptores β adrenérgicos
¹¹ C-GB67	20	Densidade dos receptors α ₁ adrenérgicos
¹¹ C-MQNB	20	Densidade dos receptors muscarínicos

3.3.1.1. Traçadores de Metabolismo para Avaliação da Viabilidade

O metabolismo miocárdico é extremamente complexo, utilizando uma variedade de substratos, predominantemente ácidos gordos livres (AGL), glicose e lactato, como fontes de energia ⁹³.

Em condições aeróbicas (jejum), o metabolismo dos AGL mobilizados do tecido adiposo é o mecanismo dominante, enquanto pós-prandialmente o metabolismo da glicose passa a desempenhar o papel principal. De facto, quando o miocárdio utiliza a glicose como principal substrato, os níveis de insulina aumentam, levando ao aumento dos níveis de transportadores de glicose na membrana celular (em especial os GLUT4), acompanhado de uma diminuição da libertação dos AGL do tecido adiposo, resultando num aumento do transporte e utilização da glicose ^{79, 94}. O metabolismo dos AGL (via oxidação β na mitocôndria) é altamente dependente da concentração de oxigénio. Assim, quando na presença de isquémia miocárdica, ocorre uma mudança metabólica para utilização preferencial da glicose (via glicolítica) - fundamental para a sobrevivência do miócito funcionalmente comprometido – cujo enquadramento se aplica em casos de miocárdio hibernante ou atordoado (Fig.11) ^{79, 93}

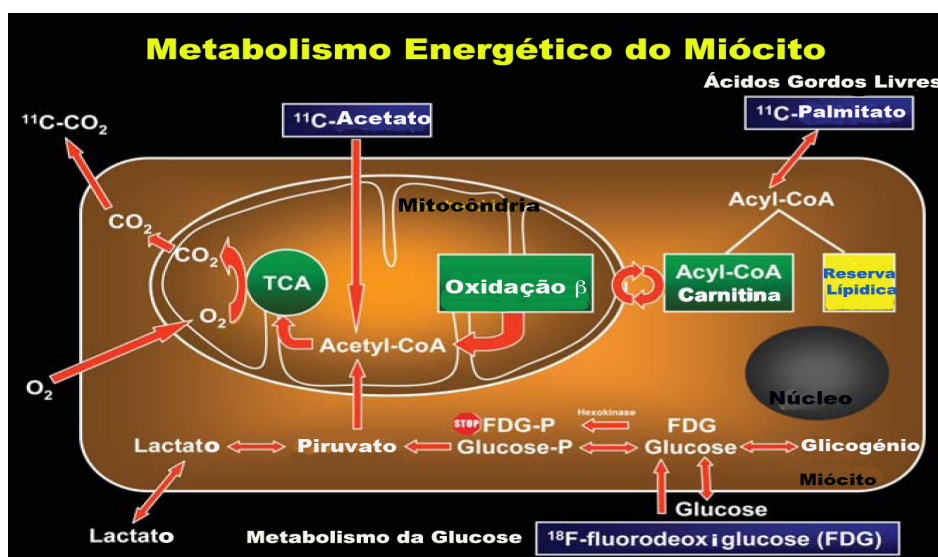


Figura 11. Padrões de utilização de energia pelo miocárdio. TCA: Ciclo do Ácido Tricarboxílico. Caixa azul: Radiomarcadores PET para estudo do metabolismo miocárdico. Adaptado de ⁷⁹.

Naturalmente, numa abordagem não-invasiva, o estudo de utilização da glicose, tem um papel importante na avaliação da viabilidade tecidual em doentes com disfunção miocárdica devido a DAC crónica ⁹⁴. Torna-se determinante que a ¹⁸F-FDG, associada às suas características fármaco-cinéticas e à sua fácil disponibilidade nos centros clínicos, desempenha uma abordagem fundamental neste tipo de situações cuja análise irá reter a nossa maior atenção. Por outro lado, radiotraçadores PET para

estudo do metabolismo dos AGL (^{11}C -Palmitato) ou para estudo do metabolismo oxidativo (^{11}C -Acetato) apresentam processos de síntese e mecanismos cinéticos complexos o que, paralelamente à necessidade de um ciclotrão *on-site*, têm limitado a sua aplicabilidade na prática clínica, apesar do ^{11}C -Acetato ter demonstrado, em alguns estudos, ser mais sensível para avaliação da viabilidade que a próprio ^{18}F -FDG ^{20, 30, 79, 94}.

3.3.1.1.1. ^{18}F -FDG

Considera-se à data actual, a ^{18}F -FDG o mais amplamente utilizado e validado radiofármaco PET para avaliação do metabolismo glicolítico cardiocelular e diagnóstico de tecido metabolicamente viável ^{79, 93}.

O ^{18}F -FDG encontra-se facilmente disponível nos diferentes centros clínicos e académicos, devido à “evolução” paralela da sua aplicação em oncologia e, fundamentalmente, pelo seu relativamente longo período de semi-desintegração (109,8 minutos), o que significa que pode ser produzido por vários laboratórios radiofarmacêuticos em diferentes centros regionais e facilmente distribuído por uma vasta área geográfica ^{20, 30, 79, 93}.

A ^{18}F FDG é um análogo da glicose no qual um grupo OH é substituído por um átomo de ^{18}F . O traçador é transportado para dentro do miócito por transporte activo, pelos mesmos transportadores sarcoplasmáticos da glicose (GLUT1 e GLUT4) e fosforilado enzimaticamente para ^{18}F FDG-6-fosfato pela hexoquinase (Fig. 12). É essencialmente uma reacção unidireccional porque a fosfatase apropriada para catalizar a reacção inversa, convertendo a ^{18}F FDG-6-P novamente para a forma livre ^{18}F FDG, não é reconhecida ^{79, 94}. Portanto, existe um aumento da ^{18}F FDG-6-P ao nível do miócito ao longo do tempo, cuja concentração é proporcional à taxa global de transporte trans-sarcolema e à actividade da hexoquinase. Assim, ao contrário da glicose, o ^{18}F FDG não é metabolizado ou utilizado para armazenamento de glicogénio e permanece aprisionado dentro da célula (Fig.12) ^{30, 93}.

Em jejum, a absorção de ^{18}F FDG é baixa e reflecte os baixos níveis de glicose e oxidação. Após a ingestão de carboidratos, a captação miocárdica de FDG é elevada reflectindo o aumento de utilização de glicose devido à libertação de insulina endógena, que inibe a libertação dos AGL dos adipócitos. Deste modo, considerando que a captação de FDG está correlacionada linearmente com a fixação e utilização de glicose exógena, para melhorar a qualidade de imagem, utilizam-se métodos como administração oral de glicose ou perfusão e.v. (endovenosa) de insulina ^{23, 79, 84}.

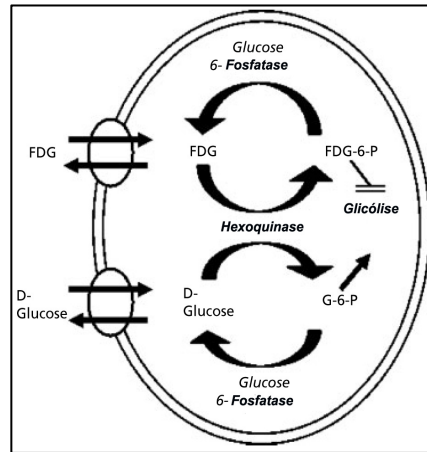


Figura 12. Captação e retenção celular do FDG. Adaptado de ²³.

Em contraste com o ¹¹C-Acetato ou o ¹¹C-Palmitato, que requerem aquisições dinâmicas, a captação do ¹⁸FDG no miocárdio, mesmo utilizando somente imagens estáticas, permite obter suficiente informação sobre a viabilidade do tecido ⁹³. Não só a captação relativa do ¹⁸FDG é importante, mas também a determinação da TMG pode ser quantificada em valores absolutos, sendo uma mais valia para avaliação da viabilidade celular. Para tal, são necessárias técnicas de modelação matemática e aquisições dinâmicas que podem durar cerca de 1 hora. Considera-se, então, um modelo padrão de 3 compartimentos, assumindo as constantes de cinética do FDG, k_1 , k_2 e k_3 (Fig.13), cujos valores permitem definir a TMG analiticamente (Eq.1), por modelação das curvas tempo-actividade ^{23, 30, 93}.

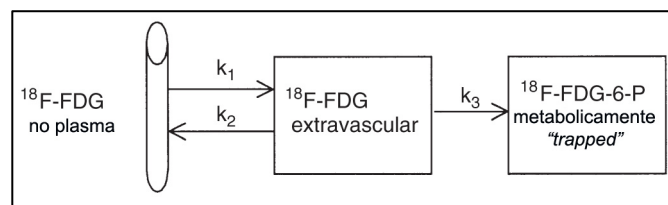


Figura 13. Modelo padrão de 3 compartimentos para a ¹⁸F-FDG. Adaptado de ³⁰.

$$TMG = \frac{C_{G,P}}{LC} \left(\frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} \right)$$

Equação 1. *TMG* é a Taxa de Metabolismo da Glicose; $C_{G,P}$ representa a concentração de glicose no plasma; *LC* é a Constante de *Lumped* que se obtém pela combinação de 6 constantes que caracterizam a competição cinética enzimática entre a glicose e a FDG; o factor entre parêntesis é o produto de k_1 , a taxa de transporte da ¹⁸F-FDG para o primeiro compartimento, e $k_3/(k_2+k_3)$, a fracção de ¹⁸F irreversivelmente ligado ao tecido.

De facto, a taxa de fixação de FDG nos miócitos não é exactamente igual à taxa de consumo de glicose. Vários estudos experimentais forneceram informação crítica

sobre o rácio de fixação de FDG/Glicose^{30,93}. Normalmente, este rácio é dado pela LC e assume valores fixos entre 0,6 e 0,7 para a análise em PET. Contudo, alguns estudos indicaram que a LC pode variar ligeiramente, diferindo entre órgãos, de tal modo que a sua aplicação simples deve ser cuidada noutros tecidos, desde o córtex cerebral até ao miocárdio. Mesmo sob condições fisiológicas optimizadas, a LC pode variar significativamente dependendo da concentração de insulina plasmática^{93,95}.

Neste sentido, de modo a introduzir factores de correcção, é possível calcular a utilização de FDG através de uma técnica de análise gráfica, denominada de *Análise de Patlak*, evitando os procedimentos mais complexos de modelação não linear das técnicas acima referidas, mas que devido à complexidade do formalismo matemático envolvido não será aqui abordada³⁰. Aliás Wiggers *et al.*, num estudo com 20 doentes com cardiomiopatia isquémica, demonstraram que o valor de LC utilizado para calcular o consumo de glicose pelo miocárdio não foi afectado pelas diferenças metabólicas das diversas regiões do miocárdio. Contudo, a LC variou substancialmente de paciente para paciente em todos os estados do metabolismo miocárdico, como definido pelo grau de concordância entre os *scores* utilizados para avaliar a MRP e a perfusão⁹⁶.

Neste contexto, ao analisar a TMG, deve ser notado que os valores obtidos por FDG PET são meramente estimativas aproximadas do metabolismo/fixação da glicose, mas cuja a análise se demonstrou útil nos estudos de avaliação da viabilidade celular⁹³.

3.3.2. Estudo da Viabilidade utilizando a análise da Perfusão e ¹⁸F-FDG

Historicamente, a PET desempenha um papel fundamental no estabelecimento da viabilidade celular, suportada pela noção que a avaliação da perfusão, por si só, pode não ser suficiente para predizer a recuperação funcional após revascularização^{6,30}

A avaliação da viabilidade miocárdica com ¹⁸F-FDG PET baseia-se na capacidade de distinguir dois mecanismos patogénicos essenciais da disfunção miocárdica crónica na cardiomiopatia isquémica: perda irreversível do tecido miocárdico por EAM e perda parcialmente reversível da capacidade contráctil como resultado de isquémia repetitiva ou crónica. A distinção deste dois mecanismos permite adoptar técnicas de revascularização para restauração da função contráctil em tecido hibernante, sendo crucialmente importante na decisão clínica de doentes com DVE severa, devido à morbidade e mortalidade destes procedimentos neste grupo populacional^{79,84}.

Tradicionalmente a avaliação da viabilidade com ¹⁸F-FDG PET requer a combinação do estudo de perfusão do miocárdio, em paralelo com o estudo do metabolismo glicolítico

miocárdico ^{23, 55, 79}. Vários autores defendem a PET MPI (*Myocardial Perfusion Imaging*) em detrimento da SPECT MPI para comparação com as imagens de metabolismo com ¹⁸FDG, especialmente devido às limitações associadas à correcção de atenuação por SPECT ^{57, 79}. Tal que, o estudo da perfusão realizado com ⁸²Rb ou ¹³N-amónia conjugado com as imagens de ¹⁸FDG PET, possui a vantagem, neste contexto, dos dados serem adquiridos “quase” ao mesmo tempo, a facilidade de co-registo das imagens de perfusão e metabolismo, e a melhor resolução espacial e eficiente correcção de atenuação, comparativamente à SPECT MPI ^{7, 28, 30}. Nas imagens com ¹⁸FDG, normalmente os doentes são estudados com sobrecarga de glicose, por administração oral ou e.v. ^{23, 79}.

De facto, segundo investigadores do Hospital Hammersmith, a técnica de *clamp* euglicémico e hiperinsulinémico, permite a obtenção de imagens com excelente qualidade, com a possibilidade de determinação da TMG ($\mu\text{mol/g/min}$). Foi ainda possível estabelecer um valor de *threshold* de 0,25 $\mu\text{mol/g/min}$ para a MRG, corrigido para a fracção de tecido perfundido, aumentando a sensibilidade em doentes com DAC e IC. Contudo foi demonstrado também, que esta metodologia implica algumas dificuldades protocolares relativamente à implementação de procedimentos técnicos e clínicos ^{57, 79, 97 22, 79}. Deste modo, através da aproximação perfusão-metabolismo é possível estabelecer três padrões distintos na avaliação do miocárdio disfuncional, como demonstrado na Tabela 6 ^{79, 94}.

Tabela 6. Sistema de classificação simplificado para correlação do binómio perfusão-metabolismo dos diferentes tipos de miocárdio e respectivos padrões cintigráficos que lhes poderão estar associados, para avaliação da viabilidade com ¹⁸F-FDG. Adaptado de ^{79, 94}.

Tipo de Miocárdio	Fluxo Sanguíneo Basal	Metabolismo Glicolítico	Definição
Normal	Normal	Presente	Padrão Normal
Hibernante	Diminuído	Presente	Padrão Anómalo Discordante (<i>Mismatch</i>)/Viável
Necrosado (Cicatriz)	Diminuído/Ausente	Ausente	Padrão Anómalo Concordante (<i>Match</i>)/Não-Viável

No *Padrão Normal* estão conservados o fluxo sanguíneo basal e o metabolismo glicolítico. Por sua vez, no *Padrão Anómalo Discordante* ou *Mismatch*, a perfusão regional encontra-se diminuída enquanto o metabolismo glicolítico mantém-se conservado, cujo padrão cintigráfico é considerado a imagem marca do designado miocárdio hibernante (Fig.14) ^{20, 30, 79}.

3. Métodos de Investigação da Viabilidade Celular

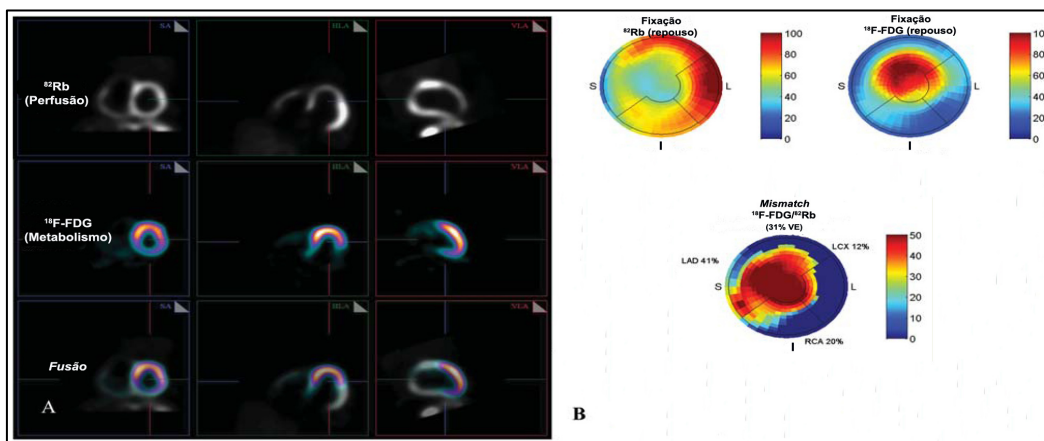


Figura 14. Padrão de *Mismatch* Perfusão-Metabolismo. **A** - Redução da captação de ^{82}Rb na parede antero-apical com consequente fixação de ^{18}F -FDG nas imagens de metabolismo, sugerindo um padrão significativo de *mismatch* (miocárdio hibernante), claramente confirmado pelas imagens co-registradas (“fusão”) da perfusão e metabolismo. **B** - Mapas polares de quantificação do *score* de *mismatch*, correspondendo a 31% do total do VE, especificamente a 41% do território da DAE, 12% da CX e 20% da CD. Adaptado de ⁷⁹.

Doentes com elevados graus de *Mismatch* têm demonstrado uma melhoria na função ventricular esquerda quando submetidos a terapêutica de revascularização. Aliás, Di Carli *et al.*, evidenciaram que mesmo quando a extensão do grau de hibernação é de cerca de 5% do total do miocárdio, podem ser obtidos benefícios directos com a revascularização ^{30, 79}. Esta observação foi recentemente suportada por uma análise *post hoc*, num estudo prospectivo de amostragem aleatória, designado por *PET and Recovery Following Revascularization-2 (PARR-2)*. D’Egidio *et al.* identificaram um valor de *cutoff* >7% para regiões de *mismatch* como indicador que pacientes com cardiomiopatia isquémica poderiam obter benefícios clínicos com procedimentos de revascularização ^{79, 98}. Comitantemente, numa meta-análise recente, o valor de *threshold* de “tecido viável” exigido para melhoria da “sobrevivência” após revascularização, foi estimado em 25,8%, utilizando os padrões de *mismatch* com ^{18}F FDG PET para avaliação da viabilidade miocárdica, verificando-se que mesmo com FEVE menores que 25%, 80% das áreas ventriculares discinérgicas constituíam miocárdio hibernante PET ^{6, 20, 30, 79}.

Relativamente ao *Padrão Anómalo Concordante* ou *Match*, verifica-se uma redução da perfusão proporcional à diminuição do metabolismo da glicose. É indicador de miocárdio predominantemente necrosado, sendo o cálculo da extensão do defeito importante na previsão da recuperação da FEVE pós-revascularização. Especificamente, em lesões de pequena (0-16%), moderada (16-27,5%) ou grande (27,5-45%) extensão, as alterações na FEVE pós-revascularização foram de 9, 3,7 e 1,3%, respectivamente ^{79, 93, 79, 84}.

3.3.3. Importância clínica da ^{18}F -FDG PET

O valor clínico da imagiologia cardíaca por PET com ^{18}F -FDG para avaliação da viabilidade miocárdica, foi demonstrado há mais de 25 anos, sendo considerado, na actualidade, o método mais sensível para estudo da viabilidade celular ^{23, 79}.

Desde então, vários estudos têm sido publicados com o objectivo de prever a melhoria da contractilidade das paredes e da FEVE pós-revascularização. Apesar das diferenças dos resultados, cuja variação depende directamente do critério para detectar a viabilidade, a PET com ^{18}F -FDG apresenta elevados valores de sensibilidade e de valor preditivo positivo (VPP), ao contrário da maioria das técnicas de medicina nuclear onde o VPP tende a ser relativamente baixo ^{6, 23, 93}.

Numa análise *pooled* recente de 24 estudos com informação combinada da perfusão com a captação de ^{18}F -FDG, num total de 756 doentes, a sensibilidade e a especificidade médias foram de 92% e 63%, respectivamente, com um valor preditivo negativo (VPN) e um VPP de 74% e 87%, respectivamente ^{6, 94}. Se considerarmos que, quanto maior a extensão do defeito discordante, maior será a melhoria esperada na FEVE pós-revascularização, doze estudos num total de 333 doentes demonstraram a importância clínica da utilização da ^{18}F -FDG na detecção de grandes áreas de miocárdio hibernante, associado à possibilidade de recuperação da FEVE pós-revascularização. Em média, foi demonstrada uma melhoria de cerca de 10% na FEVE em doentes com miocárdio viável, enquanto nos doentes sem miocárdio viável não houve qualquer variação ^{84, 94}.

Vários estudos retrospectivos têm-se focado nos benefícios de pacientes com DAC e DVE, relativamente aos resultados obtidos por PET ^{18}F -FDG e a estratégia terapêutica adoptada. Numa recente meta-análise de dez estudos (um total de 1046 doentes), foi avaliado o prognóstico a longo prazo, de acordo com o método terapêutico (médico ou revascularização) e a presença ou ausência de viabilidade, tendo sido demonstrada uma taxa de mortalidade anualizada de 17% para o grupo de indivíduos com miocárdio viável e submetidos a terapêutica médica, em contraste com aqueles com miocárdio viável e revascularizados que obtiveram melhor prognóstico (4%) ^{6, 99}.

Adicionalmente, uma recente revisão por Schinkel *et al.* demonstrou a importância clínica da PET ^{18}F -FDG, como sendo o método mais sensível que qualquer outra modalidade de imagem para estudo da viabilidade miocárdica (Fig.15), reforçando a sua posição como “gold standard” neste tipo de avaliação ^{79, 99}.

3. Métodos de Investigação da Viabilidade Celular

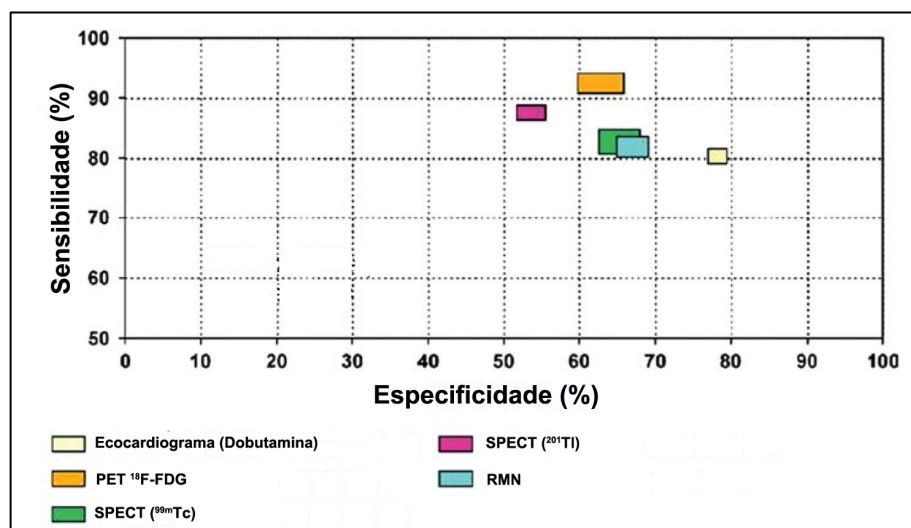


Figura 15. Valores de sensibilidade e especificidade ($p=0,05$) de diferentes métodos de imagem como preditores da melhoria funcional pós-revascularização. Adaptado de ^{79, 99}.

Contudo, só recentemente a PET ¹⁸F-FDG começou a ter impacto na decisão clínica e a sua importância na obtenção de benefícios directos para os doentes começaram a produzir efeitos. Esta aproximação centrada nos resultados positivos para os doentes, é particularmente crucial no paradigma actual de proliferação de novas tecnologias de imagem, bem como nas limitações de recursos impostas pelas realidades políticas na gestão económica da saúde ⁷⁹. Não obstante, o estudo PARR-2, revelou, numa abordagem prospectiva, a importância clínica da PET. Neste ensaio multicêntrico, foram estudados 430 doentes com DAC e valores de FEVE inferiores a 35%, cujo quadro clínico sugeria a revascularização, transplante ou acompanhamento farmacológico da DVE. A um ano, observou-se que em doentes cuja decisão terapêutica se baseou na avaliação clínica padrão (grupo 2), 41% experimentaram algum tipo de evento cardíaco (morte, EAM ou hospitalização), contrariamente aos 19% daqueles em que a decisão terapêutica considerou também a informação dada pela PET (grupo 1), totalizando no total 4 mortes para o grupo 1 (7,5%) e 8 no grupo 2 (14,8%) ^{6, 79, 98}.

Os resultados conjuntos do ensaio PARR-2, dos seus sub-estudos e dos ensaios futuros (IMAGE-HF), suportam que a PET ¹⁸F-FDG é de elevada utilidade clínica na identificação de doentes de alto risco que podem beneficiar com revascularização e, paralelamente, assume-se como uma valiosa ferramenta na obtenção de benefícios directos, se for incorporada nas estratégias de gestão clínica destes doentes ^{75, 79}.

3.4. Outras modalidades de imagem para estudo da viabilidade (vs PET ^{18}F -FDG)

A PET com ^{18}F -FDG permite definir a integridade do metabolismo celular, sendo a modalidade mais sensível para prever a recuperação da função contráctil segmentar, quando comparada com outros métodos. Já as técnicas que determinam a capacidade de reserva contráctil, como o ecocardiograma de esforço com dobutamina (EED) e RMC apresentam valores de especificidade mais elevados (Fig.15) ^{79, 94}.

Numa análise de 18 estudos com 563 doentes propostos para avaliação da viabilidade por EED e técnicas de Medicina Nuclear (PET ^{18}F -FDG e SPECT ^{201}Tl), Bax *et al.* confirmaram que os exames de Medicina Nuclear (MN) são mais sensíveis, enquanto o EED é mais específico ^{20, 94}. Paralelamente ao EED, a RMC pode avaliar a disfunção isquémica crónica do VE através de, essencialmente, duas técnicas: avaliação da reserva contráctil com dobutamina de baixa dose (RMCD) e, mais recentemente, a avaliação do realce tardio com gadolínio (RMCr). Apesar da complexidade das sequências de imagem, a principal vantagem da RMC é a sua alta resolução espacial (1,5mm) e temporal (40-50ms) que, permite a diferenciação entre alterações miocárdicas transmuralis e subendocardicas, revelando-se importante no diagnóstico de enfartes não detectados por outras técnicas ^{5, 94, 100}.

Coadjuvante à boa concordância da RMCr com a SPECT ⁹⁴, Klein *et al.* e Kuhl *et al.* estudaram 31 doentes com cardiomiopatia isquémica e compararam a RMCr com a PET ^{18}F -FDG para avaliação da viabilidade celular, constatando uma forte correlação entre as duas técnicas ^{30, 94, 100}. Os autores constataram que, o critério de viabilidade como predictor da recuperação funcional define-se pela correlação entre a espessura do miocárdio (por RMCr) e a captação de ^{18}F -FDG, com valores de *threshold* maior ou igual a 50% para o *uptake* de ^{18}F -FDG e um valor maior ou igual que 4,5 mm de espessura de epicárdio determinado por RMCr ^{23, 79, 100, 101}.

Assim, a PET ^{18}F -FDG tem vindo a sustentar a sua importância clínica, existindo um grande número de publicações envolvendo populações com DVE (FEVE <30%) que correlacionam os resultados com o prognóstico do doente, conjuntamente à análise complementar por outras modalidades de imagem ^{79, 94}

CAPÍTULO III

3. Metodologia

3.1. Local, duração e período do estudo

O presente trabalho será desenvolvido na Unidade de Medicina Nuclear-Radiofarmacologia da Fundação Champalimaud (UMNRFC), com duração aproximada de 2 anos, compreendida entre Janeiro de 2014 e Dezembro de 2015.

3.2. Tipo de Estudo

Baseando a definição em *Fortin (2009, 5ªed)*¹⁰², o delineamento deste projecto comporta um desenho de investigação correlacional, através de um estudo explicativo/preditivo de nível IV.

3.3. Hipótese

Encaramos como hipótese geral de estudo a seguinte: “Em doentes pós-enfarte sujeitos a esforço farmacológico (dobutamina), após imagens de repouso, a Gated-PET ¹⁸F-FDG é melhor discriminador para avaliação da viabilidade miocárdica do que a Gated-SPECT”.

3.4. Amostra e técnica de amostragem

No presente estudo a amostra deverá ser composta por um mínimo de 30 doentes (com idade média de 65 ± 10 anos), independente do género, referenciados pelo Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa (HCVP) para Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio em Repouso e Esforço por G-SPECT, à UMNRFC. A amostra deverá ser seleccionada pela técnica de amostragem não probabilística por conveniência.

3.4.1. Critérios de inclusão

Incluem-se todos os doentes com as seguintes características:

- Indicação clínica para Estudo de Perfusão do Miocárdio por G-SPECT

3. Metodologia

- DAC multivaso estabelecida
- EAM confirmado por critérios bioquímicos, clínicos e electrocardiograficos
- IC com FEVE \leq 25%

3.4.2. Critérios de exclusão

Excluem-se todos os doentes com as seguintes características

- EAM na fase aguda (\leq 24 horas)
- *Diabetes mellitus* (DM) (Tipo I, Tipo II)
- Angina instável
- IC descompensada
- Bloqueio Completo do Ramo (BCRE)
- Estenose aórtica severa
- Tromboembolismo Pulmonar (TEP)
- Índice de Massa Corporal (IMC) \geq 30
- Fibrilhação Auricular
- Glaucoma, miastenia grave, uropatia ou distúrbios gastro-intestinais obstrutivos
- Instabilidade Clínica e Hemodinâmica (Dor torácica, arritmias complexas)

Adiantamos que a exclusão dos doentes com DM prende-se com as dificuldades logísticas de controlar diversas variáveis simultaneamente, como a farmacoterapia instituída em função dos níveis de glicemia em jejum, para diferentes etapas do estudo. Por outro lado, a exclusão da amostra de doentes com glaucoma, miastenia grave, uropatia e distúrbios gastro-intestinais obstrutivos, prende-se com o facto de serem contra-indicações absolutas relativamente à prova de esforço com dobutamina, segundo as recomendações da ASNC ⁵⁷.

3.4.3. Consentimento informado

Considera-se ainda a obtenção de um consentimento a nível institucional pelo respectivo conselho de ética (Anexo A) e um consentimento informado para cada doente da amostra total de 30 (Anexo B).

3.5. Definição de Variáveis

Considerando o tipo de estudo e amostra, assumimos um conjunto de variáveis quantitativas, com escala métrica de razão, tal que:

Tabela 7. Variáveis a analisar em G-SPECT e G-PET.

Variáveis	Gated-SPECT		Gated-PET	
	Repouso	Esforço	Repouso	Esforço
		FEVE		FEVE
		VTD		VTD
		VTS		VTS
		MRP		MRP
	% do miocárdio do VE com padrão <i>Mismatch</i>			

3.6. Método de recolha de dados

Para os estudos G-SPECT e G-PET serão seguidas as recomendações das Guidelines da *European Association of Nuclear Medicine (EANM)* ⁵⁵ e da *American Society of Nuclear Cardiology (ASNC)* ⁴⁰, devidamente adaptadas em função das necessidades protocolares.

3.6.1. SPECT

3.6.1.1. Protocolo de estudo

Todos os pacientes deverão ser sujeitos a prova de esforço físico em tapete rolante (protocolo de Bruce modificado), com monitorização da electrocardiografia e da pressão arterial, sob a responsabilidade de um médico cardiologista, sendo necessário a suspensão de β -bloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos 48 horas antes da realização do teste de esforço. Atenta-se, ainda, que a actividade administrada de ^{99m}Tc -Tetrofosmina, via e.v, será de 296-444 MBq, quando alcançado o pico de esforço máximo, *i.e.*, o correspondente a 85% da Frequência Cardíaca (FC) máxima teórica prevista para a idade. Em repouso a actividade administrada será de 888-1332 MBq, que tal como no esforço, será ajustada à superfície corporal do doente e em função da resolução temporal em *Gated*, associada a possíveis perturbações da condução electrofisiológica. Deste modo, consideramos que o protocolo a instituir deverá seguir o esquema da figura 16.

3. Metodologia

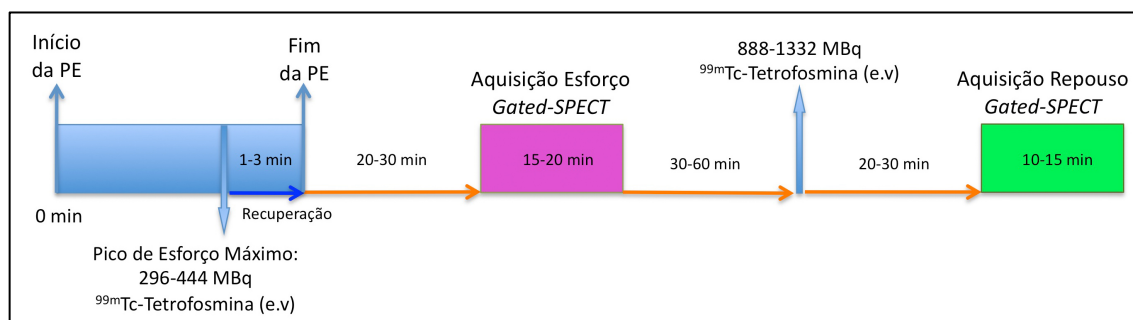


Figura 16. Protocolo de um dia, esforço-reposo, para obtenção de imagens Gated-SPECT. PE – Prova de Esforço; e.v – endovenosa

3.6.1.2. Aquisição de Imagem

Para aquisição de imagens G-SPECT, em esforço e repouso, propomos a utilização da Câmara-Gama de dois detectores, modelo Brightview (Philips Healthcare, Netherlands, Europa), presente na UMNRF. As características de aquisição estão enunciadas na tabela 8.

Tabela 8. Parâmetros de aquisição para estudo G-SPECT, em esforço e repouso.

Parâmetro	Esforço	Repouso
Posição do Doente	Decúbito Dorsal (braços em hiperflexão sob a cabeça)	Decúbito Dorsal (braços em hiperflexão sob a cabeça)
Modo de Aquisição	Gated	Gated
Geometria de detecção	L-Mode	L-Mode
Janela de Energia	20%, simétrica com <i>Offset</i> de 3% para a direita	20%, simétrica com <i>Offset</i> de 3% para a direita
Colimadores	LEHR	LEHR
Órbita	180.º (45.º OAD para 45.º OPE)	180.º (45.º OAD para 45.º OPE)
Tipo de Órbita	<i>Non-Circular</i> Contínua, CCW	<i>Non-Circular</i> Contínua, CCW
Intervalo Angular	6º	6º
Nº de Projecções	64 (32 <i>per</i> detector)	64 (32 <i>per</i> detector)
Matriz	64X64	64X64
Zoom	1,46	1,46
Tempo/imagem	25s	20s
Tamanho do pixel	6,4 ± 0,4 mm	6,4 ± 0,4 mm
Resolução Temporal	8 imagens/ciclo cardíaco	8 imagens/ciclo cardíaco
Janela de aceitação R-R	40%	40%
Tempo total de aquisição	±25 min	±20 min

3.6.1.3. Reconstrução e quantificação de imagem

Para processamento das imagens G-SPECT, em esforço e repouso, propomos a utilização da estação de trabalho dedicada, *Extended Brilliance Workspace (EBW)* EBW.NM 1.0P v4.0.3.5 2009/07/14, *Philips Healthcare*, disponível na UMNRF.

O processo de reconstrução, orientação dos cortes ELH e ELV e segmentação do VE será efectuado recorrendo ao pacote de ferramentas fornecido pelo software *AutoSPECT®Plus* disponível na EBW. A quantificação dos parâmetros funcionais e de perfusão será obtida através *AutoQuant®7.0*, especificamente, QGS/QPS® Cedars-Sinai Medical Center, disponível também na EBW V.4.0.

Os dados G-SPECT em repouso e esforço serão reconstruídos recorrendo ao algoritmo iterativo MLEM-OSEM integrado no *AutoSPECT®Plus*. Este software encontra-se optimizado para a reconstrução deste tipo de dados, pressupondo 2 iterações e 16 *sub-sets*, com janela *Butterworth*, frequência de corte de $0,5 \text{ cm}^{-1}$, ordem 10, sem correcção para a atenuação. Os cortes obtidos pós-reconstrução devem ser reorientados em função dos limites baso-apicais e de acordo com o eixo longo do VE, com posterior segmentação dos cortes EC por aproximação ao modelo cilíndrico-esfera. Quantitativamente, serão obtidos os parâmetros globais e regionais da função do VE, especificamente o cálculo da FEVE, VTD, VTS e MRP, por amostragem polar aos três territórios coronários clássicos CDA, CD e CX.

3.6.2. PET

3.6.2.1. Protocolo de estudo

Os doentes serão sujeitos ao protocolo repouso-esforço com administração e.v de ^{18}F -FDG, com um intervalo de 2 dias após o estudo convencional SPECT. Este intervalo protocolar justifica-se pelo facto de garantir os níveis adequados de glicémia, assegurar os princípios ALARA (*as low as reasonable achievable*) com controlo da respectiva dosimetria diária e por último, de forma a conservar a estabilidade clínica e hemodinâmica do doente, não sendo sujeito a duas provas de esforço simultaneamente no mesmo dia.

O protocolo metodológico deverá seguir o esquema da figura 17, iniciando-se as imagens de repouso cerca de 45-50 minutos após a administração de 185-370 MBq de ^{18}F -FDG via e.v, desde que assegurados os correctos níveis de glicémia, como protocolado no sub-ponto 3.6.2.2., relativamente à preparação do doente. A actividade administrada resulta do facto da aquisição PET ser 3D com tecnologia TOF que, conseqüentemente, permite um aumento da sensibilidade do sistema ^{49, 55, 57}. No entanto, em função do protocolo estudo de corpo inteiro instituído na UMNRF, a actividade administrada poderá ser ajustada em função do peso na proporção de $37 \text{ MBq} \cdot 10 \text{ kg}^{-1}$, até um máximo de 370 MBq ⁵⁷.

3. Metodologia

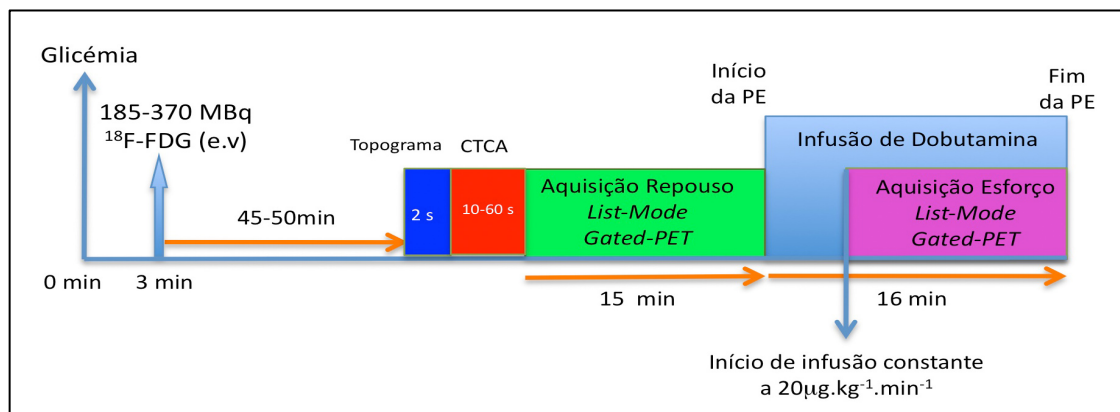


Figura 17. Protocolo esforço-reposo, proposto para obtenção de imagens Gated-PET. PE - Prova de Esforço; e.v – via endovenosa; CTCA – CT para correcção da atenuação.

Pré-aquisição de imagens em repouso será adquirido o topograma e a CT para correcção de atenuação (CTCA) dos dados PET, em repouso e esforço. O doente deverá permanecer no equipamento após as imagens de repouso. Inicia-se de imediato o teste de esforço por estimulação farmacológica com dobutamina como descrito no sub-capítulo 3.6.2.3. A aquisição das imagens de esforço terá uma duração de aproximadamente 15 minutos e começa assim que se iniciar a infusão de dobutamina à taxa constante de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

3.6.2.2. Preparação do doente

As elevadas concentrações de glicose no plasma degradam a qualidade de imagem obtida através da fixação miocárdica de $^{18}\text{F-FDG}$, sendo por isso necessário a implementação de métodos que padronizem o ambiente metabólico para a correcta imagiologia do miocárdio ^{55, 103}. Existem, assim, descritas na literatura ^{20, 55, 57}, diferentes aproximações para estimular o metabolismo glicolítico miocárdico de modo a melhorar a qualidade de imagem.

Propomos o procedimento de preparação do doente abaixo enunciado de a) a e), como método para garantir a manutenção dos níveis óptimos de glicémia:

- Jejum mínimo de 6 horas.
- Medição da glicémia à chegada do paciente. Se inferior a 144 mg/dl (8mmol/L), administrar, via oral, 50g de Dextrose®, esperar 30 min até à administração de $^{18}\text{F-FDG}$ e passar para c). Se superior a 144 mg/dl, consultar o clínico de serviço, esperar 30 min até à administração de $^{18}\text{F-FDG}$ e passar para c).
- Monitorização da glicémia 5 minutos antes da administração de $^{18}\text{F-FDG}$. Administrar insulina humana (Actrapid®), e.v, de acordo com as instruções da

tabela 9. *Nota:* Actrapid® deverá ser diluído aproximadamente em 1 mL de uma solução isotónica (0,9%), administrada e.v e depois “lavado” com 10 mL de soro fisiológico.

Tabela 9. Recomendações para manutenção dos níveis de glicémia após administração oral de Dextrose®.

Glicémia (mg/dl)	Unidades de Insulina (UI)
< 90	0
90-144	3
144-200	4,5
>200	Por prescrição médica

- d. Por questões de segurança clínica, aproximadamente 10 minutos antes do fim da aquisição, proceder à infusão de 100 mL de Dextrose® a 10%, ou 50 mL de Dextrose® (20%) durante um período de 10-15 minutos.
- e. Garantir se o paciente tem a necessidade de uma refeição e verificar os níveis de glicémia antes da sua saída do departamento.

3.6.2.3. A prova de esforço com dobutamina

Todos os pacientes deverão ser sujeitos a prova de esforço farmacológica (dobutamina) com monitorização da electrocardiografia e da pressão arterial, sob a responsabilidade de um médico cardiologista, sendo necessário a suspensão de β -bloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos 48 horas antes da realização do teste de esforço.

Propomos um protocolo modificado a partir das recomendações técnicas da EANM e da ASNC, relativamente à prova de esforço com dobutamina para obtenção de imagens G-SPECT^{40, 55} e à ecocardiografia de esforço¹⁰⁴. Como representado na figura 18, o protocolo de infusão inicia-se com uma dose de dobutamina de $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, aumentando em intervalos de 3 minutos até um valor máximo constante de $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, conservando-se a infusão da catecolamina a esta taxa por período de cerca de 15 minutos, referente à duração total da aquisição G-PET. Analogamente, a monitorização deverá ser conservada no período de recuperação até retornar ao estado basal (cerca de 10 minutos).

3. Metodologia

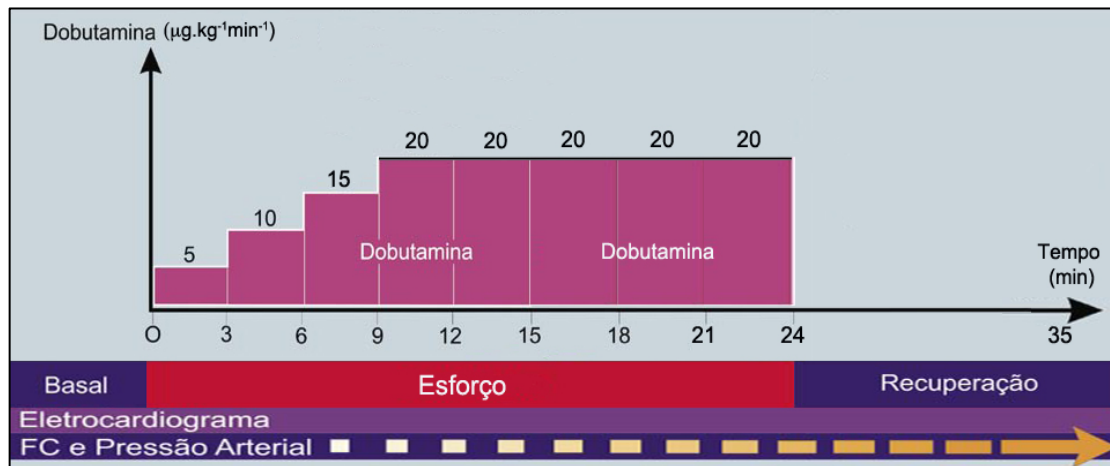


Figura 18. Protocolo de esforço farmacológico com dobutamina para obtenção das imagens Gated-PET. Adaptado de ^{55, 104}.

Em geral, os efeitos adversos da administração da dobutamina são bem tolerados e de curta duração pois o $T_{1/2}$ do fármaco é também de curta duração (≈ 2 minutos), sendo os mais frequentes as alterações do segmento ST, dor precordial, palpitações, cefaleias e rubor facial. De qualquer modo, em eventual necessidade deverá ser administrado o antagonista metoprolol via endovenosa, na dose de 2,5-5,0 mg, preconizado na vigência de taquicardia persistente ou arritmias com instabilidade hemodinâmica.

3.6.2.4. Aquisição de Imagem

Para aquisição de imagens G-PET, em esforço e repouso, propomos a utilização do tomógrafo PET/CT presente na UMRFC, modelo Gemini TF (Philips Healthcare, Netherlands, Europe), equipado com cristais LYSO e com CT de 16 cortes. As características técnicas de aquisição estão enunciadas na tabela 10.

Tabela 10. Parâmetros de aquisição para estudo G-PET, em esforço e repouso.

Parâmetro		Esforço	Repouso
Topograma	Posição do Doente	Decúbito Dorsal com braços em hiperflexão sob a cabeça	Decúbito Dorsal com braços em hiperflexão sob a cabeça
	FOV (mm)	251x500	251x500
	Espessura do Corte (mm)	0,75	0,75
	Voltagem (kVp)	90	90
	Intensidade de Corrente (mAs)	20	20
	Tempo de exposição (ms)	2510	2510
	Matriz	257x512	257x512
CTCA	Posição do Doente	Decúbito Dorsal com braços em hiperflexão sob a cabeça	Decúbito Dorsal com braços em hiperflexão sob a cabeça
	FOV (mm)	600	600
	Espessura do Corte (mm)	3	3
	Voltagem (kVp)	120	120
	Intensidade de Corrente (mAs)	34	34
	Tempo de exposição (ms)	11600	11600
	<i>Pitch</i>	0,44	0,44
	Colimação (mm)	16x0,75	16x0,75
	CTDI (mGy)	8,9	8,9
	DLP Total (mGy*cm)	172,97	172,97
	Nº de Imagens	60	60
	Modo de Aquisição	<i>Helix</i>	<i>Helix</i>
PET	Posição do Doente	Decúbito Dorsal com braços em hiperflexão sob a cabeça	Decúbito Dorsal com braços em hiperflexão sob a cabeça
	FOV (mm)	576	576
	Modo de Aquisição	3D	3D
	Tipo de Aquisição	Gated (<i>List-Mode</i>)	Gated (<i>List-Mode</i>)
	Espessura do Corte (mm)	4	4
	Total de Contagens (Ctgs)	≥250000/Corte	≥250000/Corte
	Tamanho do pixel (mm)	2-3	2-3
	Matriz	144x144	144x144
	Nº de Imagens	45	45
	Resolução Temporal	8 imagens/ciclo cardíaco	8 imagens/ciclo cardíaco
	Total de ciclos aceites	≥600	≥600
	Método de Correção da Atenuação	CTCA-SG	CTCA-SG
Tempo total de aquisição	15-20 min	10-15 min	

3.6.2.4. Reconstrução de dados

Para processamento das imagens G-PET, em repouso e esforço, propomos a utilização da estação de trabalho, *Extended Brilliance Workspace*, EBW NM v.4, com ferramentas específicas para cardiologia nuclear PET, equipamento a adquirir, como mencionado no plano orçamental, descrito no sub-ponto 4.3.2.7.2.

Os dados G-PET em repouso e esforço serão reconstruídos recorrendo ao algoritmo iterativo 3D-RAMLA (v.9.1), sem necessidade de aplicação de janelas de filtragem à posteriori, como recomendado no manual do tomógrafo GEMINI TF ¹⁰⁵ e otimizado pelo fabricante para a metodologia protocolar envolvida neste tipo de estudos. O primeiro passo compreende a classificação da informação de forma a organizá-la em dados *gated* e *ungated*. Os parâmetros de reconstrução estão otimizados para a obtenção da melhor qualidade de imagem, cujas razões de contraste e de sinal-ruído são compatíveis com a interpretação clínica, pressupondo 1 iteração e um valor de 0,045 relativo ao parâmetro de relaxamento (λ). Serão aplicadas correções de decaimento radioactivo, “*scatter*” e de coincidências aleatórias (“*random*”). As imagens PET serão ainda reconstruídas com correção de atenuação, utilizando os mapas de atenuação gerados pela CT, cujos coeficientes permitem corrigir as diferenças de energia entre a PET e a CT ^{57, 105, 106}.

3.6.2.5. Controlo de Qualidade (CQ) do alinhamento PET/CT

Devido à possibilidade de artefactos de desalinhamento das imagens de emissão e transmissão, propomos uma análise visual delicada multiplanar, recorrendo à ferramenta “*PET/CT Alignment QC*”, fornecida com a estação de trabalho EBW, previamente à quantificação dos dados. Será feita uma revisão qualitativa dos dados nos planos sagital, coronal e transaxial, referente às imagens PET, às imagens CT e ao co-registo das imagens PET-CT, num *display* multi-plano. Paralelamente, serão ajustadas as intensidades das janelas e o valor de α -*blending* entre a PET e a CT. Apesar dos valores padrão dados pelo fabricante (≈ 5 mm), o equipamento em causa na UMNRF tem valores de desvio PET-CT mais controlados, cujas coordenadas dimensionais específicas são de -1,3 mm em X, -0,8 mm para Y, 0,1 mm em Z e -0,4 mm de rotação angular em Z. Portanto, se forem identificados desalinhamentos superiores a estes valores, as imagens devem ser realinhadas, considerando a operação de translação e de rotação angular em X, Y e Z. As imagens de emissão devem ser reconstruídas novamente com o novo mapa de CT realinhado. Consequentemente, os novos pares emissão-transmissão obtidos devem ser reavaliados para os três planos tomográficos, utilizando o *display* de “fusão”.

Declina-se ainda que, segundo o fabricante, se a operação de translação for superior a 30 mm ou o alinhamento de rotação for superior a 30 mm, o sistema não permitirá a reconstruir os dados.

3.6.2.6. Quantificação e processamento de imagem

O processo de orientação, segmentação e quantificação dos cortes axiais e transversais do VE será efectuado recorrendo ao pacote de ferramentas *AutoQuant®*, especificamente, *QPET® Cedars-Sinai Medical Center*, licenças a adquirir conjuntamente com a EBW v.4.0, como descrito no orçamento, sub-ponto 4.3.2.7.2.

Relativamente à determinação dos parâmetros funcionais do VE, primariamente os cortes obtidos pós-reconstrução devem ser reorientados em função dos limites baso-apicais e de acordo com o eixo longo do VE, com posterior segmentação dos cortes do EC por aproximação ao modelo cilíndrico-esfera. Quantitativamente, serão obtidos os parâmetros globais e regionais da função do VE, especificamente o cálculo da FEVE, VTD, VTS e MRP, por amostragem polar aos clássicos territórios coronários (CDA, CD e CX), para esforço e repouso, utilizando os limites normais corrigidos para a atenuação e diferenciados por género, fornecidos na base de dados do *QPET®*.

Relativamente à quantificação da viabilidade será utilizado o módulo integrado *QPET®*. A *percentagem (%) do miocárdio do VE com padrão Mismatch* será calculada pelo relativo diferencial das alterações regionais de perfusão da G-SPECT e de viabilidade da G-PET, para as imagens de repouso e esforço. Este método envolve a divisão do coração em 460 sectores por um algoritmo de análise automático, sendo a soma total máxima corrigida das percentagens de todos os sectores igual a 46000 (100%X460 sectores). A percentagem de *Mismatch* será, então, dada por:

$$Mismatch = \frac{\sum (FDG - Perfusão)}{46000} X 100\%$$

Equação 2.

As imagens PET serão normalizadas de forma automática em função do pixel de intensidade máxima, obtido nas imagens de perfusão, com um *threshold* diferencial máximo de 10%. As imagens G-SPECT e G-PET, repouso e esforço, serão integradas no *QPET®*, tal que as primeiras são reconhecidas automaticamente pelo QGS/QPS, sendo, por isso, aplicados os clássicos algoritmos de contornos e segmentação da SPECT. Nas imagens G-PET serão utilizados algoritmos otimizados para os cortes tomográficos PET, a partir do QGS/QPS, permitindo uma abordagem mais fiável na identificação do plano cardíaco e valvular, devido à melhor resolução espacial da PET. Se necessário, poderá ser possível, tal como na SPECT, a aplicação de um modo integralmente manual para delimitação dos contornos geométricos de segmentação do VE, permitindo uma melhor reorientação dos dados axiais e transversais.

3.7. Proposta de Análise Estatística

Pressupondo a normalidade estatística da amostra, consideramos a utilização de testes paramétricos na análise de dados. Para comparação dos parâmetros funcionais do VE em repouso e esforço por G-SPECT, e repouso e esforço por G-PET, propomos o teste *t-student* para amostras emparelhadas. Relativamente à análise dos parâmetros funcionais do VE obtidos em repouso por ambas as modalidades (G-SPECT e G-PET) propomos o teste de correlação de Pearson em paralelo com a determinação do valor médio da diferença. A mesma metodologia será usada para comparação dos dados de esforço obtidos por G-SPECT e G-PET. Para análise da percentagem de *Mismatch* propomos o teste *t-student* para amostras independentes. Em todos os testes considera-se um nível de significância com $p < 0,05$.

3.8. Resultados Esperados

- a) Parâmetros funcionais (globais e regionais) do VE, em repouso e esforço, por G-SPECT;

Utilizando o método de segmentação e quantificação do software QGS/QPS® esperamos obter como resultado, os valores da FEVE, VTD, VTS e MRP, em repouso e esforço. Para o estudo da MRP, são esperados os resultados do movimento da parede em mm, associados diferencialmente aos clássicos territórios coronários, respectivamente CDA, CD e CX.

Considerando que a amostra é constituída exclusivamente por doentes pós-enfarte e com DVE, esperamos obter baixos valores de FEVE, contrariamente a volumes ventriculares elevados, cuja relativa subestimação e sobreestimação, é esperada, respectivamente nas duas situações, pela técnica de G-SPECT^{23, 51, 55}.

É ainda possível, esperar nas imagens pós-esforço a deterioração dos parâmetros funcionais globais ventriculares esquerdos, nomeadamente da FEVE, relativamente às imagens de repouso, como também reforçado na literatura^{107, 108}.

Em áreas hipoperfundidas, quando se analisa a função contráctil regional, especificamente a MRP, quando anormal em repouso, pode apresentar melhor contractilidade após a infusão de um agente inotrópico (e.g. dobutamina), resultado esperado em doentes com tecido viável^{23, 51, 109}.

- b) Parâmetros funcionais (globais e regionais) do VE, em repouso e esforço, por G-PET ^{18}F -FDG;

Utilizando o software QPET® esperamos obter como resultado, os valores da FEVE, VTD, VTS e MRP, em repouso e esforço. Para o estudo regional da MRP, obteremos valores de contractilidade das paredes de acordo com a distribuição segmentar clássica directamente associada aos três territórios coronários mais importantes, i.e., CDA, CD e CX. Em repouso, é espectável que os valores dos parâmetros funcionais determinados por gated ^{18}F -FDG PET sejam concordantes com o enquadramento clínico da amostra (doentes pós-enfarte com disfunção ventricular esquerda grave) e permitam obter resultados que melhoram o valor prognóstico proporcionado por esta nova técnica na avaliação da viabilidade do miocárdio ^{80, 83}. Os valores funcionais globais e regionais nos doentes com maior captação de ^{18}F -FDG serão melhores que os mesmos valores nos doentes com miocárdio não viável, i.e., sem captação ou com captação reduzida de ^{18}F -FDG.

A evidência na literatura sobre este assunto em particular é escassa. O trabalho de Dou *et al.* ¹¹⁰ pode ser inspirador. O estudo de 24 pacientes com suspeita de DAC submetidos a prova de esforço e avaliados por $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT e ^{18}F -FDG PET, revelou maior captação regional de ^{18}F -FDG após esforço em 83% dos indivíduos. Neste estudo, apenas foi investigada a captação de FDG em termos qualitativos, sem referência a parâmetros quantitativos das funções miocárdicas. Neste projecto é de esperar obter resultados que nos permitam confirmar, durante a prova farmacológica inotrópica e cronotrópica positiva, a melhoria da MRP e da FEVE tanto em termos globais e regionais do miocárdio do VE.

- c) Parâmetros funcionais (globais e regionais) do VE, em repouso e esforço, obtidos por G-SPECT e G-PET ^{18}F -FDG;

A melhor resolução espacial e CA com G-PET ^{18}F -FDG permitirá obter valores mais fiáveis, sem uma subestimação da FEVE ou sobreestimação dos volumes como em G-SPECT. Isto é verdade para esta população específica.

É de esperar obter uma correlação positiva dos parâmetros funcionais do VE entre as duas modalidades, mas afigura-se-nos que a determinação será preferível por PET, tendo em conta as características físicas que permitem obter os dados quantitativos. A desvantagem poderá estar relacionada com a disponibilidade de equipamento e *software* específico para processamento e análise de dados ^{83, 109}.

d) Avaliação da extensão de miocárdio viável *versus* miocárdio não-viável

A extensão do miocárdio não-viável como percentagem do miocárdio total será calculada tendo em conta os critérios aceites e descritos utilizando a modalidade G-SPECT e comparação com G-PET. Esperamos obter resultados de extensão de miocárdio não-viável semelhantes entre avaliação conjunta dos parâmetros perfusão SPECT e FDG PET em repouso *versus* avaliação dos parâmetros funcionais em gated FDG PET repouso-esforço. Esperamos obter, ainda, percentagens do miocárdio do VE com padrão “*mismatch*” superiores em doentes com tecido viável, contrariamente aqueles com miocárdio necrosado.

3.9. Possíveis Fontes de Erro

A fonte de erro com maior impacto neste tipo de estudos, será o movimento durante a aquisição PET/CT. Isto porque, contrariamente à SPECT, as projecções PET são todas adquiridas em simultâneo através de detectores estáticos, o que causa a distorção dos contornos geométricos das imagens, associadas a efeito de “*blur*”^{57, 111}.

De facto, como resultado da aquisição não simultânea e das diferenças na resolução temporal das duas modalidades, poderão surgir artefactos de desalinhamento entre as imagens de emissão e de transmissão¹¹¹. Deverão ser considerados o movimento voluntário do paciente e os movimentos involuntários associados à respiração e à própria contracção do coração, em função do volume de aquisição (Fig.19)^{9, 111}. Se considerarmos ainda, que durante a contracção, as paredes do coração sofrem alterações do espessamento, o coração estreita/contrai na direcção do eixo longo desde a base até ao ápex e o músculo cardíaco torce em torno do eixo longo, é necessário ter em conta este próprio movimento do coração em repouso e em esforço.

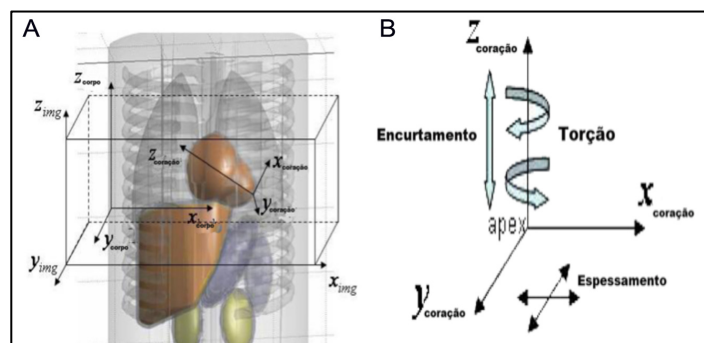


Figura 19. A – Diagrama com três referenciais representativos do movimento cardio-respiratório, respectivamente definidos por *coração* que define o movimento de contracção do coração, *corpo* que define o movimento do coração no tórax devido à respiração, e *img* que define a posição do coração no FOV. **B** – Movimento intrínseco do coração durante a contracção em X, Y e Z, em função do espessamento, encurtamento e torção. Adaptado de¹¹².

Considerando que a interpretação clínica destas imagens deve utilizar dados corrigidos para a atenuação, desvios entre 1,5 e 2 cm provenientes dos factores de movimento acima descritos, podem levar, em alguns casos, a alterações até 30%, na determinação da radioactividade observada no miocárdio ^{57, 113}. Paralelamente, poderão surgir erros adicionais se considerarmos o deslocamento significativo médio do coração devido a possível hiperventilação durante o esforço e/ou mudança no padrão respiratório, podendo ser superior a 10 mm no eixo vertical, em doentes submetidos a esforço farmacológico com dipiridamol ⁸. Felizmente, na maioria dos casos, o “movimento” nem sempre conduz a conclusões artefactuais, especialmente quando o processo de amostragem permite excluir os grupos com maior impacto neste tipo de artefactos, e.g. obesos, como é o caso deste projecto. Deve, no entanto, na presença de desvios excessivos, suspeitar-se de defeitos na região antero-lateral e antero-septal, cujo co-registo PET/CT pode ser melhorado utilizando o *gating* respiratório ou software otimizado ⁸

Apesar da problemática do movimento, as imagens PET serão corrigidas para a atenuação através do mapa gerado pela CT, produzindo resultados clinicamente aceitáveis. No entanto devemos considerar que as imagens SPECT serão reconstruídas sem CA, o que poderá ser uma fonte de variabilidade nos resultados quantitativos finais, em comparação com os dados PET com CA, ainda que de forma residual, pela adjuvante funcional da G-SPECT. Em suporte, o conhecimento nesta matéria relativamente à SPECT é bem conhecido, estando substancialmente bem descritos os artefactos de atenuação na parede anterior e inferior, no género feminino e masculino, respectivamente por atenuação diafragmática e mamária ^{23, 114}

Poderá, ainda, ser possível o aparecimento de alguns artefactos relativamente às imagens PET, nomeadamente no que se refere ao controlo da glicémia, cuja possível ineficácia está associada à dificuldade de padronização de um método que associe o binómio preparação-aquisição, nomeadamente em grupos diabéticos ⁹³. Não obstante, a exclusão deste tipo de população como critério base de amostragem deste projecto, pode apresentar uma necessidade de adaptação em alguns casos pontuais, de forma a diminuir o erro residual na quantificação dos dados.

CAPÍTULO IV

4. Organização e Gestão do Projecto

4.1. Cronograma

Tarefas	2014				2015			
	1ºT	2ºT	3ºT	4ºT	1ºT	2ºT	3ºT	4ºT
Instalação Módulo de Aquisição Gated-PET/CT Cardíaco com Monitor Philips IntelliView MP5	■							
Instalação <i>Workstation</i> EBW v.4.0 com <i>software</i> de análise cardíaca	■							
Aquisição, Reconstrução e Quantificação dos dados G-SPECT		■	■	■				
Aquisição, Reconstrução e Quantificação dos dados G-PET		■	■	■				
Apresentação de Resultados Preliminares (EANM)				■				
Tratamento e Análise de dados						■		
Relatório Final							■	
Apresentação de Resultados Finais (ASNC e SPMN)							■	■

4.2. Equipa de Investigação

A lista de membros que compõem a equipa de investigação é composta por 3 elementos e está discriminada na tabela 11, com as funções e as percentagens de dedicação ao projecto. O investigador da área das Ciências Médicas, especialista em Medicina Nuclear, será o líder da equipa, que de forma co-paralela com o investigador da área das Ciências e Tecnologias das Radiações e Biossinais da Saúde, deverão assumir a coordenação do trabalho científico, de modo a garantir os objectivos propostos e respeitando os custos indicados. O membro bolsheiro com dedicação a 100% deverá preparar relatórios do progresso das actividades a cada ano ao líder da equipa, para este preparar o relatório final a enviar à entidade financiadora do projecto.

4. Organização e Gestão do Projecto

Tabela 11. Equipa de investigação com respectivas funções associadas.

Identificação	Função	Grau Académico	% Tempo
Investigador da área das Ciências Médicas – Medicina Nuclear	Responsável	Doutoramento	20
Investigador da área das Ciências e Tecnologias das Radiações e Biossinais da Saúde – Medicina Nuclear	Investigador	Doutoramento	15
Bolseiro de investigação da área de Cardiologia Nuclear	Bolseiro	Mestrado	100

4.3. Recursos humanos, técnicos e financeiros

4.3.1. Orçamento

O orçamento do projecto terá um custo total de 129,417.20€ como discriminado de seguida.

Descrição	2014	2015	Total
Recursos humanos (€)	13,143.60	13,146.60	26,287.20
Missões (€)	800.00	1,200.00	2,000.00
Consultores (€)	0	0	0
Aquisição de bens e serviços (€)	5,940.00	1,980.00	7,920.00
Registo de Patentes (€)	0	0	0
Gastos gerais (€)	157.50	52.50	210.00
Adaptação de edifícios e instalações (€)	0	0	0
Equipamento (€)	93,000.00	0	93,000.00
TOTAL	113,044.10	16,379.10	129,417.20

Adianta-se ainda que os valores referente à aquisição de bens e serviços, custos gerais e equipamento não contemplam o valor de I.V.A à taxa legal em vigor.

4.3.2. Justificação do Orçamento

4.3.2.1. Justificação dos Recursos Humanos

Tipo	Nº de pessoas	
Bolsa de investigação	1	
Duração em meses	Custo envolvido	Outros custos (€)
24	26,287.20 €	

Justificação do recursos

É necessário recrutar um bolsheiro de investigação, preferencialmente com experiência acima de 10 anos e *know-how* técnico-científico na área da Cardiologia Nuclear, cuja elegibilidade de despesas fundamenta-se no Decreto-Lei n.º 202/2012 do Estatuto de Bolsheiro de Investigação. As funções de colaboração deverão incidir na preparação dos radiotraçadores (^{99m}Tc -Tetrofosmina e ^{18}F -FDG), na realização dos testes de esforço e por último, na aquisição, reconstrução e quantificação dos estudos G-SPECT e G-PET. Denota-se ainda a necessidade de colaboração de um médico cardiologista e de um técnico de medicina nuclear, que irão assegurar a responsabilidade da realização da prova de esforço e da preparação dos radiofármacos, respectivamente. Ambos não acarretam custos adicionais, visto serem do quadro orgânico laboral pertencente à UMRFC e ao HCV.

4.3.2.2. Justificação de missões

Tipo	Nº de deslocações
Participação em congressos	3
Local	Custo envolvido (€)
Europa e Estados Unidos	2,000.00€

Justificação do financiamento solicitado

Os fundos serão necessários para despesas de representação do bolsheiro de investigação, relativamente à apresentação dos resultados em congressos da área da medicina nuclear e cardiologia nuclear. Especificamente, no congresso anual da EANM, da ASNC e da Sociedade Portuguesa de Medicina Nuclear (SPMN).

4.3.2.3. Justificação de consultores

Não será necessário contratar os serviços de consultores externos.

4.3.2.4. Justificação de aquisição de bens e serviços

Tipo	Custo (€)
Materiais base do estudo	7,920.00

Justificação do financiamento solicitado

4. Gestão e Organização do Projecto

Este valor será utilizado para a aquisição de 30 doses de ^{18}F -FDG de 180-370 MBq cada, relativamente aos 30 doentes incluídos na amostra para estudo G-PET, cujo valor unitário será de 250€. A justificação prende-se ainda com a aquisição das doses de dobutamina, relativamente à realização da prova de esforço farmacológica, aos 30 doentes, como descrita no sub-ponto 3.6.2.3., cujo valor unitário será de 12€. É ainda necessário a aquisição de Dextrose® e Actrapid® como enunciado em 3.6.2.2., cujo valor total será aproximadamente de 60€.

4.3.2.5. Justificação de aquisição de registo de patentes

Nesta fase, não serão necessários registos de patentes.

4.3.2.6. Justificação de gastos gerais

Tipo	Custo (€)
Consumíveis	210.00

Justificação do financiamento solicitado

O montante total aplicado justifica-se pelos consumíveis gerais aplicados, tais como: algodão, soro fisiológico (0,9%), álcool (98%), agulhas, fita adesiva medicinal, catéter intravenoso, luvas, papel, etc., cujo valor unitário, à luz dos preços indexados no mercado actual, será de 7€/doente.

4.3.2.7. Justificação do equipamento

4.3.2.7.1. Equipamento já disponível para execução do projecto

Tipo de equipamento	Fabricante	Modelo	Nº Série	Ano de Instalação
PET-CT	Philips	Gemini TF 16	7226	2009
Câmara-Gama	Philips	Brightview	4000475	2009
Electrocardiografo G-SPECT Cardíaca	Ivy	Cardiac Trigger Monitor 3000	1008287	2009
Estação de Trabalho	Philips	EBW.NM 1.0P v4.0.3.5 2009/07/14	66675	2009

		EBW.NM 2.0AB		
Estação de Trabalho	Philips	v4.5.3. 40140		2011
		2011/05/06		
Hotte (CWS) – Medicina Nuclear Convencional	Tema Sinergie	Safeflow 10-5	7709	2011
Hotte (CWS) – PET	Tema Sinergie	NMC-μ	8006	2011
Calibrador de doses – Medicina Nuclear Convencional	Capintec	CRC – 25R	251735	2011
Calibrador de doses – PET	Capintec	CRC – 25PET	270556	2011
Monitor de contaminação de área	Thermo Scientific	RadEye B20-ER	13972	2012
Bomba infusora	Braun	Infusomat Space	132581	2012
Tapete Rolante – Prova de Esforço	GE	T2100	88380-007	2012
Software – Prova de Esforço	GE	Case V6.61	SH71123696 6SA	2012
Carro de emergência	Metro	Lifeline	00007738	2012
Desfibrilhador	Bexen	Reanibex 700	2011- 20024049	2011
Esfigmomanómetro	Casmed	740-2MS	1135002	2012

4.3.2.7.2. Discriminação do equipamento a adquirir

Tipo de equipamento	Fabricante	Modelo	Custo (€)
Estação de Trabalho - <i>Workstation</i>	Philips	EBW NM v.4.0	75,000.00

Justificação do financiamento solicitado

Os fundos serão necessários para a aquisição de uma estação de trabalho, leia-se *Extended Brilliance Workspace, Nuclear Medicine (EBW)*, com ferramentas de *review*, processamento e quantificação para cardiologia nuclear G-PET. Especificamente, estão incorporadas as licenças para a EBW relativamente às aplicações dedicadas *AutoQuant™*, *QPET™*, *CTA Fusion™*, *Emory Cardiac Toolbox™ v.3.1.*, *ECTB Heart Fusion™ 3.1.*. A aquisição deste equipamento prende-se com a necessidade de obter

4. Gestão e Organização do Projecto

os parâmetros funcionais do VE (em repouso e esforço) por G-PET e a percentagem do VE com padrão *Mismatch* – tal como proposto nos objectivos específicos do projecto -, utilizando as ferramentas de processamento PET/CT. O valor apresentado refere-se à proposta de Processo 11_255-LAD2 datado de 06/02/2013, apresentada pela Philips Healthcare Portuguesa.

Tipo de equipamento	Fabricante	Modelo	Custo (€)
Monitor ECG PET/CT	Philips	IntelliVue MP5	18,000.00

Justificação do financiamento solicitado

Os fundos serão necessários para aquisição de um electrocardiografo para sincronização com as imagens PET. A aquisição do equipamento engloba o *software*, os acessórios para suporte e deslocação do equipamento, bem como o módulo para aquisição em sincronia com o tomógrafo PET Gemini TF 16. O valor apresentado reporta-se à proposta 11_255-LAD2 datado de 06/02/2013, já referida anteriormente.

Os equipamentos acima enumerados, *i.e.*, *Workstation Philips EBW NM v4.0* e Monitor ECG PET/CT *Philips IntelliVue MP5*, referentes à proposta de Processo 11_255-LAD2, já se encontram instalados e em funcionamento na UMNRF. A Fundação Champalimaud suportou todos os encargos de aquisição e instalação destes dois equipamentos, pelo que a proposta final pode ser reduzida em numerário. Desta forma, foi possível obter dois estudos-piloto através da metodologia apresentada neste projecto, cujo agradecimento se encontra expresso no capítulo de *Agradecimentos*.

4.4. Indicadores previstos

Descrição	1 ano	2 ano	total
A - Publicações			
Artigos em revistas internacionais	1	1	2
Artigos em revistas nacionais	0	0	0
B - Comunicações			
Encontros científicos internacionais	1	1	2
Encontros científicos nacionais	0	1	1
C - Relatórios	2	2	4

4.5. Aplicabilidade do projecto baseada na Análise Custo-Benefício (ACB) e Indicadores Económicos

A economia da saúde tem no seu âmbito fazer a avaliação frequente e sistemática de alternativas devidamente fundamentadas. Esta questão é ainda mais crucial na área da cardiologia, onde as possibilidades de modalidades de imagem são extensas e muitas vezes redundantes ^{6, 10}.

O valor da PET como ferramenta de investigação e “gold-standard” clínico no estudo da viabilidade em cardiologia nuclear não está em questão, mas visto que os recursos financeiros são cada vez mais limitados, a sua aplicação clínica geral está sob maior escrutínio por ser mais cara do que os outros procedimentos não-invasivos ^{6, 7}.

De facto, existem mais abordagens econométricas na literatura relativamente aos estudos de perfusão por PET do que propriamente em relação ao estudo de viabilidade nos pressupostos aqui enunciados, o que leva a que a possível aplicabilidade deste projecto seja fundamentalmente baseada na analogia dos estudos de perfusão PET. Por isso, julgamos adequadamente oportuno abordar esta temática.

4.5.1. Estudos de perfusão miocárdica por PET

Os valores superiores de sensibilidade e especificidade da PET nos estudos de perfusão na avaliação e detecção da DAC, relativamente à G-SPECT, não leva ainda à substituição das actuais técnicas G-SPECT, essencialmente pelo seu elevado custo unitário ^{7, 115}. Todavia, analisando somente os custos directos de um único estudo será de todo redutor, pressupondo uma abordagem incompleta. A estimativa do custo total dos testes de diagnóstico para DAC requer profundas considerações sobre os custos indirectos de gestão clínica de resultados a partir de determinados algoritmos de Análise Custo-Benefício (ACB) ^{6, 7}. Falsos-positivos obtidos por G-SPECT, resultam, por exemplo, na realização desnecessária de angiocoronariografia (com custos e riscos adicionais), ou pode resultar numa terapêutica desajustada ou desnecessária, representando elevados custos e potenciais riscos clínicos. Por outro lado, um diagnóstico errado devido a um falso-negativo pode resultar na atitude de não evitar eventos adversos ou factores de risco, o que pode ter um impacto na qualidade e longevidade de vida ^{6, 7, 115}.

Patterson et al. ¹¹⁶ utilizaram um modelo matemático econométrico para comparar a ACB do ECG de esforço, SPECT, PET e angiocoronariografia em DAC. Reforçando os dados de *Patterson et al.*, a Acta Médica Portuguesa (Giraldes e al, 2010), refere que

a utilização de PET em Cardiologia é fundamental se a prevalência de DAC é inferior a 70%, onde a PET tem o valor mais baixo por QALY ¹¹⁷.

Merhige et al. confirmaram também mais recentemente que com PET, a utilização invasiva da coronariografia foi reduzida para mais de 60% e a taxa de revascularização para 50%, sem diferenças nos rácios de morte ou enfarte do miocárdio por um período de seguimento de um ano ¹¹. Obtiveram, ainda, os resultados referentes aos custos de diagnóstico e de procedimentos de revascularização (terapêutica). Os custos totais obtidos na gestão da DAC foram reduzidos em cerca de 30% com PET relativamente à SPECT, ocorrendo a redução destes custos sem qualquer tipo de resultados clínicos adversos (Fig.20) ^{6, 11}.

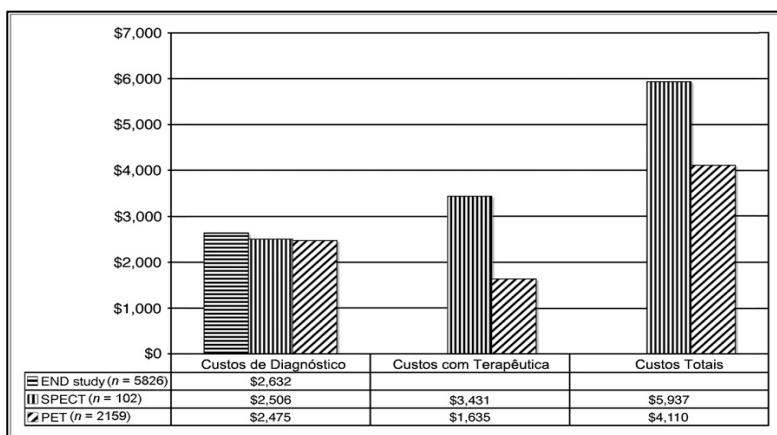


Figura 20. Custos associados à gestão clínica da DAC, em pacientes estudados por SPECT e PET. Adaptado de ¹¹

4.5.2. Estudos de viabilidade miocárdica por PET

Nos estudos de viabilidade a situação aparenta ser semelhante à dos estudos de perfusão por PET: os custos de um único estudo são elevados, mas os custos de terapêuticas desnecessárias com pacientes em elevado grau de doença cardíaca são ainda maiores ⁷. A capacidade de evitar a cirurgia por CABG ou terapêutica de transplante cardíaco desnecessária ou ainda a multiplicidade de técnicas não-invasivas dispensáveis, acarreta custos acrescidos para a decisão clínica. Tem sido claramente evidenciado que a PET, como técnica imagiológica no estudo da viabilidade, influencia a decisão clínica ^{6, 7, 115}.

Também um estudo no Reino Unido aplicou um modelo económico e comparou 3 estratégias – CABG, terapêutica farmacológica e decisão para CABG ou terapêutica farmacológica baseada na informação da PET. Concluíram que a PET pode ter uma excelente ACB em pacientes com pobre função ventricular, propostos para CABG, cuja decisão clínica pode levar a elevados benefícios enquadrados no QALY ^{6, 7, 115}.

Reforçando os dados referentes à viabilidade miocárdica acima descritos, no ensaio PARR-2, foi observada uma significativa redução de eventos cardíacos nos doentes que foram assistidos tendo em conta modalidade PET ^{18}F -FDG como ferramenta da sua gestão clínica, comparativamente aqueles que receberam o tratamento padrão. Os resultados sugerem a PET ^{18}F -FDG como uma valiosa ferramenta na obtenção de benefícios directos para os doentes, desde que correctamente incorporada nas estratégias de gestão clínica ^{79,98}.

Adicionalmente às justificações do estudo de viabilidade, a metodologia proposta neste projecto utilizando ^{18}F -FDG, baseada nos estudos de perfusão PET, sai ainda mais reforçada quanto à sua aplicabilidade. Primeiro pelo facto, do valor unitário por dose de ^{18}F -FDG ser inferior, devido à extensa rede produção e comercialização deste traçador, cuja disponibilidade tem sido otimizada pela aplicação em Oncologia. E depois, porque o *know-how* técnico-científico adquirido ao longo dos anos, permite a integração simplificada das técnicas de análise e gestão de doentes na prática clínica. Torna-se, assim, sustentável que apesar do elevado custo da PET Cardíaca por *single study*, os seus custos elevados são ultrapassados por reduzir despesas ao evitar decisões terapêuticas inadequadas.

Por isso, consideramos que a possível aplicabilidade da metodologia G-PET ^{18}F -FDG proposta neste projecto, deve, conseqüentemente, ser baseada no conceito que teve a sua grande importância na Saúde com a introdução do Medicare nos EUA, em 1965 - ACB ⁷. Partindo, da definição conceptual original, a ACB é um método de análise marginal, em que o óptimo social é obtido quando o benefício social marginal iguala o custo marginal social, comparando o benefício incremental esperado no futuro com os custos incrementais do projecto, cuja definição analítica é dada por:

$$NSB = \sum_{t=1}^n \frac{bi(t) - ci(t)}{(1 + d)^{t-1}}$$

Equação 3. NSB = benefício líquido do projecto; $b_i(t)$ = benefício do ano i ; $c_i(t)$ = custo do ano i ; d = taxa anual de desconto; i = ano; e t = tempo de vida do projecto. O resultado da diferença representa o benefício social do projecto.

Deste modo, consideramos sustentável a viabilidade deste projecto, contribuindo para a melhor racionalização dos custos associados a esta população, porque de facto, o custo real de implementação de um técnica não é o valor monetário que consta no orçamento, mas os resultados práticos alcançáveis em saúde.

CAPÍTULO V

5. Perspectivas Futuras

Consideramos que após o longo “período de incubação”, a evolução da tecnologia PET trouxe desafios para a cardiologia nuclear actual, relacionados maioritariamente com os artefactos de movimento cardio-respiratório e voluntário do paciente⁶⁻⁸.

Propomos assim, futuramente, a integração da técnica de *gating* respiratório, nestes grupos populacionais, paralelamente à optimização de algoritmos de co-registo e alinhamento de dados. Aliás, seria uma mais valia para algum trabalho já proposto na literatura como Boucher *et al.*¹¹³, onde as imagens PET ¹⁸F-FDG, foram reconstruídas com as de CT adquiridas no fim da expiração, no meio e final da inspiração^{81, 113}.

Não menos importante, encaramos que este projecto pode ter um papel importante para optimização da imagiologia híbrida PET/CT, especificamente com a integração de CT de 64 cortes. Uma oportunidade única para com um único equipamento, avaliar a perfusão, a viabilidade e a anatomia coronária, cuja complementaridade pode ser uma ferramenta útil para estratificação da doença em diferentes categorias de risco e de decisão terapêutica.

Afigura-se-nos, ainda, afirmar que a imagiologia molecular cardiovascular está rapidamente em expansão, nomeadamente em disciplinas que têm como objectivo alvos molecular específicos e vias bioquímicas que precedem ou são subjacentes a alterações morfológicas, fisiológicas e funcionais^{7, 118}. Por isso, arriscamo-nos a afirmar que, a linha embrionária deste projecto utilizando ¹⁸F-FDG, assume uma importância fundamental no potencial da PET/CT ao nível da avaliação dos processos ateroscleróticos, nomeadamente no estudo da hemodinâmica e da bioquímica das placas instáveis^{119, 120}. Provavelmente, esta será a área de actuação na clínica actual cujo impacto de investigação com ¹⁸F-FDG é maior. Adicionalmente, outros marcadores moleculares, incluindo traçadores para apoptose, angiogénese e matrizes de metaloproteinases, estão neste momento a ser investigados e podem ser candidatos promissores para avaliação das placas vulneráveis, especialmente quando associados à recente hibridação de imagem de alta resolução PET-MRI (Ressonância Magnética)¹²¹. Por outro lado, a utilização de ¹⁸F-FDG por G-PET para análise de fase na CRT, parece ser uma área promissora de investigação futura¹²².

É, pois, com esperança no futuro que ambicionamos que este projecto seja uma ponte para novos desenvolvimentos da tecnologia PET no domínio cardiovascular

Referências Bibliográficas

1. Beyer T, Antoch G, Muller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, et al. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med*. 2004 Jan;45 Suppl 1:25S-35S.
2. Bailey DL. *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*: Springer; 2005.
3. Greenland P, Smith SC, Jr., Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*. 2001 Oct 9;104(15):1863-7.
4. Patrício J. Estratificação do Risco Coronário em Doentes Assintomáticos. *Acta Médica Portuguesa*. [Revisão]. 2009;22:257-60.
5. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, El Fakhri G, Sitek A, Moore SC. Clinical Myocardial Perfusion PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(5):783-93.
6. Guludec D, Lautamäki R, Knuuti J, Bax JJ, Bengel FM. Present and future of clinical cardiovascular PET imaging in Europe—a position statement by the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;35(9):1709-24.
7. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamäki R. Cardiac Positron Emission Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1):1-15.
8. Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. *Semin Nucl Med*. 2005 Jan;35(1):17-36.
9. Schwaiger M, Ziegler S, Nekolla SG. PET/CT: challenge for nuclear cardiology. *J Nucl Med*. 2005 Oct;46(10):1664-78.
10. Cardoso C. *Tomografia por Emissão de Positrões - Tecnologia e Avaliação Económica*. Lisboa: Universidade Católica Editora; 2006.
11. Merhige ME, Breen WJ, Shelton V, Houston T, D'Arcy BJ, Perna AF. Impact of Myocardial Perfusion Imaging with PET and ⁸²Rb on Downstream Invasive Procedure Utilization, Costs, and Outcomes in Coronary Disease Management. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(7):1069-76.
12. Allsen P, Harrison J, Vance B. *Exercício e qualidade de vida*. Barueri: Manole; 2000.
13. Association AH. *Heart Disease and Stroke Statistics*. American Heart Association; 2010 [cited 2012]; Available from: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1265665152970DS-3241%20HeartStrokeUpdate_2010.pdf.
14. Leeder S. The challenge of cardiovascular disease in developing economies. New York: Columbia University; 2004 [cited 2011]; Available from: http://www.earth.columbia.edu/news/2004/images/raceagainstime_FINAL_051104.pdf.
15. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012.
16. Ferreira dos Santos F. *Insuficiência Cardíaca no Idoso: Etiologia, Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico*. Porto: Universidade do Porto 2010.
17. Gil V. Cuidados Agudos Especializados e Programas Estruturados de Seguimento na Insuficiência Cardíaca. *Rev Port Cardiol*. 2007;26(11):1131-7.
18. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;125(1):e2-e220.
19. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *The European Journal of Heart Failure*. 2002;4(4):531-9.
20. Travin MI, Bergmann SR. Assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med*. 2005 Jan;35(1):2-16.
21. Spósito AC, Chagas ACP, Da Luz PL. O miocárdio hibernado e o seu reconhecimento. *Rev Ass Med Brasil*. 1997;43(2):154-62.
22. Slart RHJA, Bax JJ, Veldhuisen DJ, Wall EE, Dierckx RAJO, Jager PL. Imaging Techniques in Nuclear Cardiology for the Assessment of Myocardial Viability. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2005;22(1):63-80.

23. Germano G, Berman DS. *Clinical Gated Cardiac Spect*: Blackwell Futura; 2006.
24. Marin-Neto JA. Miocárdio hibernante: uma realidade clínica. *Rev Ass Med Brasil*. 1997;43(4):343-6.
25. Chalela W, Pimentel F, Uchida A, Bottega A, Ramires J, Izaki M, et al. Estudo da Viabilidade Miocárdica Através do SPECT-Tálio 201. *Redistribuição Convencional Versus Reinjeção*. *Arq Bras Cardiol*. 1994;63(5):363-9.
26. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, Hibernation, and Assessment of Myocardial Viability. *Circulation*. 2008;117(1):103-14.
27. Todd-Pokropek A. Image processing, PACS and telemedicine: how to link a nuclear medicine network to a PACS network. *Imaging*. 2002;14(6):450-4.
28. Demirkol MO. Myocardial viability testing in patients with severe left ventricular dysfunction by SPECT and PET. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008 Nov;8 Suppl 2:60-70.
29. Redwood S, Ferrari R, Marber M. Myocardial hibernation and stunning: from physiological principles to clinical practice. *Heart*. 1998;80(3):218-22.
30. Di Carli MF, Lipton MJ. *Cardiac Pet and Pet/CT Imaging*: Springer; 2007.
31. Germano G. Technical aspects of myocardial SPECT imaging. *J Nucl Med*. 2001 Oct;42(10):1499-507.
32. Wernick MN, Aarsvold JN. *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*: Elsevier Academic Press; 2004.
33. Pichler BJ, Wehrl HF, Judenhofer MS. Latest Advances in Molecular Imaging Instrumentation. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(Suppl_2):5S-23S.
34. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;37(1):181-200.
35. Groch M, Erwin W. *SPECT in the Year 2000: Basic Principles*. *J Nucl Med Technol*. 2000;28(4):233-44.
36. Freire L. *Registration of Functional MRI Time Series*. Lisbon: Universidade de Lisboa; 2003.
37. Hogg P, Testanera G. *Principles and Practice of PET-CT Part1 - A Technologist's Guide*. Vienna: EANM Technologist Committee; 2010.
38. Zanzonico P. Principles of nuclear medicine imaging: planar, SPECT, PET, multi-modality, and autoradiography systems. *Radiat Res*. 2012 Apr;177(4):349-64.
39. Viera L. *Contributo para Optimização dos Estudos de Perfusão Miocárdica Utilizando Imagens de Medicina Nuclear Sincronizadas com o Electrocardiograma*. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2010.
40. Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M, Calnon DA, Cohen MC, DiFilippo FP, et al. Single photon-emission computed tomography. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010;17(5):941-73.
41. Pisco JBM. *Noções fundamentais de imagiologia*: Lidel; 1999.
42. Townsend DW. Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Ann Acad Med Singapore*. 2004 Mar;33(2):133-45.
43. Guerreiro C. *Textos de apoio na unidade curricular de Métodos de Processamento de Imagem em Medicina Nuclear: texto inédito*. 2011. Localizado em: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Área Científica de Medicina Nuclear, Lisboa.
44. Lonsdale MN, Beyer T. Dual-modality PET/CT instrumentation-today and tomorrow. *Eur J Radiol*. 2010 Mar;73(3):452-60.
45. Fahey FH. Data acquisition in PET imaging. *J Nucl Med Technol*. 2002 Jun;30(2):39-49.
46. Turkington TG. Introduction to PET instrumentation. *J Nucl Med Technol*. 2001 Mar;29(1):4-11.
47. Weerd AP, Boellaard R, Visser FC, Lammertsma AA. Accuracy of 3D acquisition mode for myocardial FDG PET studies using a BGO-based scanner. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2007;34(9):1439-46.
48. Lubberink M, Boellaard R, van der Weerd AP, Visser FC, Lammertsma AA. Quantitative comparison of analytic and iterative reconstruction methods in 2- and 3-dimensional dynamic cardiac 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2004 Dec;45(12):2008-15.
49. Knesaurek K, Machac J, Krynycky BR, Almeida OD. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional 82Rb myocardial perfusion PET imaging. *J Nucl Med*. 2003 Aug;44(8):1350-6.
50. Knešaurek K, Machac J, Ho Kim J. Comparison of 2D, 3D high dose and 3D low dose gated myocardial 82Rb PET imaging. *BMC Nuclear Medicine*. 2007;7(1):4.
51. Paul AK, Nabi HA. Gated myocardial perfusion SPECT: basic principles, technical aspects, and clinical applications. *J Nucl Med Technol*. 2004 Dec;32(4):179-87; quiz 88-9.

52. AlJaroudi W, Alraies MC, DiFilippo F, Brunken RC, Cerqueira MD, Jaber WA. Effect of stress testing on left ventricular mechanical synchrony by phase analysis of gated positron emission tomography in patients with normal myocardial perfusion. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;39(4):665-72.
53. Boogers MM, Van Kriekinge SD, Henneman MM, Ypenburg C, Van Bommel RJ, Boersma E, et al. Quantitative Gated SPECT-Derived Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Detects Left Ventricular Dyssynchrony and Predicts Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(5):718-25.
54. Burrell S, MacDonald A. Artifacts and pitfalls in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med Technol*. 2006 Dec;34(4):193-211; quiz 2-4.
55. Hesse B, Tägil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardiés M, Bax J, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2005;32(7):855-97.
56. Marcassa C, Bax JJ, Bengel F, Hesse B, Petersen CL, Reyes E, et al. Clinical value, cost-effectiveness, and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. *Eur Heart J*. 2008 Feb;29(4):557-63.
57. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Gropler RJ, et al. PET myocardial perfusion and metabolism clinical imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2009;16(4):651-.
58. Burckhardt D. Cardiac Positron Emission Tomography: Overview of Myocardial Perfusion, Myocardial Blood Flow and Coronary Flow Reserve Imaging 2009.
59. Lautamaki R, Brown TL, Merrill J, Bengel FM. CT-based attenuation correction in (82)Rb-myocardial perfusion PET-CT: incidence of misalignment and effect on regional tracer distribution. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;35(2):305-10.
60. Vandenberghe S, D'Asseler Y, Van de Walle R, Kauppinen T, Koole M, Bouwens L, et al. Iterative reconstruction algorithms in nuclear medicine. *Comput Med Imaging Graph*. 2001 Mar-Apr;25(2):105-11.
61. Zeng GL. Image reconstruction--a tutorial. *Comput Med Imaging Graph*. 2001 Mar-Apr;25(2):97-103.
62. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*: Elsevier Health Sciences; 2012.
63. Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *J Nucl Med*. 2003 May;44(5):756-69.
64. Hutton BF, Nuyts J, Zaidi H. Iterative Reconstruction Methods. *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. In: Zaidi H, editor.: Springer US; 2006. p. 107-40.
65. Bruyant PP. Analytic and iterative reconstruction algorithms in SPECT. *J Nucl Med*. 2002 Oct;43(10):1343-58.
66. Lange K, Carson R. EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 1984 Apr;8(2):306-16.
67. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated Image Reconstruction using Ordered Subsets of Projection Data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1994;13(4):601-9.
68. Tanaka E, Kudo H. Subset-dependent relaxation in block-iterative algorithms for image reconstruction in emission tomography. *Phys Med Biol*. 2003 May 21;48(10):1405-22.
69. Sato H, Cho K, Fukushima Y, Shiiba M, Hakozaki K, Kiriya T, et al. Validation of fast-RAMLA in clinical PET. *Ann Nucl Med*. 2008 Dec;22(10):869-76.
70. Cerqueira MD. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
71. Borges-Neto S, Pagnanelli RA, Shaw LK, Honeycutt E, Shwartz SC, Adams GL, et al. Clinical results of a novel wide beam reconstruction method for shortening scan time of Tc-99m cardiac SPECT perfusion studies. *J Nucl Cardiol*. 2007 Jul;14(4):555-65.
72. Cantinho G, Pena H, Figueiredo S. Wide beam reconstruction technology: does it respect myocardial perfusion SPECT functional parameters? *J Nucl Cardiol*. 2007;14(Suppl):S56.
73. Druz RS, Phillips LM, Chugkowsky M, Boutis L, Rutkin B, Katz S. Wide-beam reconstruction half-time SPECT improves diagnostic certainty and preserves normalcy and accuracy: a quantitative perfusion analysis. *J Nucl Cardiol*. 2011 Feb;18(1):52-61.

74. Søndergaard HM, Madsen MM, Boisen K, Bøttcher M, Schmitz O, Nielsen TT, et al. Evaluation of iterative reconstruction (OSEM) versus filtered back-projection for the assessment of myocardial glucose uptake and myocardial perfusion using dynamic PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006;34(3):320-9.
75. Testanera G, Van den Broek W. Principles and Practice of PET-CT Part2 - A Technologist's Guide. Vienna: EANM Technologist Committee; 2011.
76. Depuey EGMD, Ernest V. Garcia PD, Daniel S Berman MD. *Cardiac SPECT Imaging*, 2e: Raven Press; 2001.
77. Yamakawa Y, Takahashi N, Ishikawa T, Uchino K, Mochida Y, Ebina T, et al. Clinical usefulness of ECG-gated 18F-FDG PET combined with 99mTc-MIBI gated SPECT for evaluating myocardial viability and function. *Ann Nucl Med*. 2004 Jul;18(5):375-83.
78. Maruyama A, Hasegawa S, Paul AK, Xiuli M, Yoshioka J, Maruyama K, et al. Myocardial viability assessment with gated SPECT Tc-99m tetrofosmin % wall thickening: comparison with F-18 FDG-PET. *Ann Nucl Med*. 2002 Feb;16(1):25-32.
79. Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RSB, Camici PG. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *European Heart Journal*. 2010;31(24):2984-95.
80. Hattori N, Bengel FM, Mehilli J, Odaka K, Ishii K, Schwaiger M, et al. Global and regional functional measurements with gated FDG PET in comparison with left ventriculography. *Eur J Nucl Med*. 2001 Feb;28(2):221-9.
81. Slomka PJ, Alexanderson E, Jacome R, Jimenez M, Romero E, Meave A, et al. Comparison of Clinical Tools for Measurements of Regional Stress and Rest Myocardial Blood Flow Assessed with 13N-Ammonia PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(2):171-81.
82. Hoffmeister HM, Helber U, Franow A, Feine U, Bares R, Seipel L, et al. ECG-gated 18F-FDG positron emission tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002 Oct;18(5):363-72.
83. Santana C, Shaw L, Garcia E, Solerpeteter M, Candellriera J, Grossman G, et al. Incremental prognostic value of left ventricular function by myocardial ECG-gated FDG PET imaging in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2004;11(5):542-50.
84. Schinkel AFL, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of Myocardial Viability in Patients with Heart Failure. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(7):1135-46.
85. Kaltoft A, Bottcher M, Sand NP, Flo C, Nielsen TT, Rehling M. 99mTc-Sestamibi SPECT is a useful technique for viability detection: results of a comparison with NH3/FDG PET. *Scand Cardiovasc J*. 2001 Sep;35(4):245-51.
86. Liu S. Ether and crown ether-containing cationic 99mTc complexes useful as radiopharmaceuticals for heart imaging. *Dalton Trans*. 2007 Mar 28(12):1183-93.
87. Bonow RO, Dilsizian V. Thallium 201 for assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med*. 1991 Jul;21(3):230-41.
88. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol*. 2001 Feb;26(2):147-86.
89. Matsunari I, Taki J, Nakajima K, Tonami N, Hisada K. Myocardial viability assessment using nuclear imaging. *Annals of Nuclear Medicine*. 2003;17(3):169-79.
90. Ghesani M, Depuey EG, Rozanski A. Role of F-18 FDG positron emission tomography (PET) in the assessment of myocardial viability. *Echocardiography*. 2005 Feb;22(2):165-77.
91. Nekolla SG, Reder S, Saraste A, Higuchi T, Dzewas G, Preissel A, et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. *Circulation*. 2009 May 5;119(17):2333-42.
92. Yu M, Nekolla SG, Schwaiger M, Robinson SP. The Next Generation of Cardiac Positron Emission Tomography Imaging Agents: Discovery of Flurpiridaz F-18 for Detection of Coronary Disease. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2011;41(4):305-13.
93. Kudo T. Metabolic imaging using PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2007;34(S1):49-61.
94. Fernandes H, Sousa A, Campos J, Patrício J, Oliveira P, Vieria T, et al. Avaliação da Viabilidade Miocárdica. *Act Med Port*. 2011;24:989-94.
95. Botker HE, Bottcher M, Schmitz O, Gee A, Hansen SB, Cold GE, et al. Glucose uptake and lumped constant variability in normal human hearts determined with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Nucl Cardiol*. 1997 Mar-Apr;4(2 Pt 1):125-32.

96. Wiggers H, Bottcher M, Nielsen TT, Gjedde A, Botker HE. Measurement of myocardial glucose uptake in patients with ischemic cardiomyopathy: application of a new quantitative method using regional tracer kinetic information. *J Nucl Med*. 1999 Aug;40(8):1292-300.
97. Beanlands RSB, Chow BJW, Dick A, Friedrich MG, Gulenchyn KY, Kiess M, et al. CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease--executive summary 2007.
98. Abraham A, Nichol G, Williams KA, Guo A, deKemp RA, Garrard L, et al. 18F-FDG PET Imaging of Myocardial Viability in an Experienced Center with Access to 18F-FDG and Integration with Clinical Management Teams: The Ottawa-FIVE Substudy of the PARR 2 Trial. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(4):567-74.
99. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol*. 2007 Jul;32(7):375-410.
100. Knuesel PR. Characterization of Dysfunctional Myocardium by Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance: Relation to Functional Outcome After Revascularization. *Circulation*. 2003;108(9):1095-100.
101. Rehwald WG, Wagner A, Sievers B, Kim RJ, Judd RM. Cardiovascular MRI: its current and future use in clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007 Mar;5(2):307-21.
102. Fortin M. O Processo de Investigação. Da concepção à realização. Loures: Lusociência; 2009.
103. Knutti J, Schelbert HR, Bax JJ. The need for standardisation of cardiac FDG PET imaging in the evaluation of myocardial viability in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Sep;29(9):1257-66.
104. Linhares R, Gil M, Ferreira L, Monaco C. Ecocardiografia sob Estresse com Dobutamina - Revisão. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2012;25(1):28-35.
105. Philips Medical Systems (Cleveland) I. GEMINI TF and GEMINI LXL - System Information. Cleveland 2009.
106. Slomka PJ, Le Meunier L, Hayes SW, Acampa W, Oba M, Haemer GG, et al. Comparison of Myocardial Perfusion 82Rb PET Performed with CT- and Transmission CT-Based Attenuation Correction. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(12):1992-8.
107. Kakhki VD, Zakavi SR, Sadeghi R, Yousefi A. Importance of gated imaging in both phases of myocardial perfusion SPECT: myocardial stunning after dipyridamole infusion. *J Nucl Med Technol*. 2006 Jun;34(2):88-91.
108. Travin M. The prognostic value of ECG-gated SPECT imaging in patients undergoing stress Tc-99m sestamibi myocardial perfusion imaging*1. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2004;11(3):253-62.
109. Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;35(4):851-85.
110. Dou KF, Yang MF, Yang YJ, Jain D, He ZX. Myocardial 18F-FDG Uptake After Exercise-Induced Myocardial Ischemia in Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(12):1986-91.
111. Martinez-Moller A, Souvatzoglou M, Navab N, Schwaiger M, Nekolla SG. Artifacts from misaligned CT in cardiac perfusion PET/CT studies: frequency, effects, and potential solutions. *J Nucl Med*. 2007 Feb;48(2):188-93.
112. Juslin A. Alignment of Cardiac Structures in [15O]H2O Perfusion PET Studies. Tampere: Tampere University of Technology; 2007.
113. Le Meunier L, Maass-Moreno R, Carrasquillo JA, Dieckmann W, Bacharach SL. PET/CT imaging: effect of respiratory motion on apparent myocardial uptake. *J Nucl Cardiol*. 2006 Nov;13(6):821-30.
114. Bateman TM, Cullom SJ. Attenuation correction single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Semin Nucl Med*. 2005 Jan;35(1):37-51.
115. Lucignani G. Facts and figures on CAD assessment with SPECT and PET-CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2007;35(2):439-45.
116. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. *Circulation*. 1995 Jan 1;91(1):54-65.

117. Giraldes MR. Avaliação de Novas Tecnologias PET/CT Medicina Nuclear. Acta Médica Portuguesa. 2010;23:291-310.
118. Dobrucki LW, Sinusas AJ. Cardiovascular molecular imaging. Semin Nucl Med. 2005 Jan;35(1):73-81.
119. Leuschner F, Nahrendorf M. Molecular Imaging of Coronary Atherosclerosis and Myocardial Infarction: Considerations for the Bench and Perspectives for the Clinic. Circulation Research. 2011;108(5):593-606.
120. ten Kate GL, Sijbrands EJG, Valkema R, ten Cate FJ, Feinstein SB, Steen AFW, et al. Molecular imaging of inflammation and intraplaque vasa vasorum: A step forward to identification of vulnerable plaques? Journal of Nuclear Cardiology. 2010;17(5):897-912.
121. Bengel FM, Minoshima S. 2012 SNM Highlights Lectures. J Nucl Med. 2012 Sep;53(9):15N-31N.
122. Uebleis C, Ulbrich M, Tegtmeyer R, Schuessler F, Haserueck N, Siebermair J, et al. Electrocardiogram-Gated 18F-FDG PET/CT Hybrid Imaging in Patients with Unsatisfactory Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Initial Clinical Results. Journal of Nuclear Medicine. 2010;52(1):67-71.

Anexos

ANEXO A – Consentimento do Comité de Ética

Exmo Senhor

Presidente do Comité de Ética da Fundação Champalimaud Centre of the Unknown

Av. Brasília

1400 – 038 Lisboa, Portugal

ASSUNTO: Estudo na Unidade de Medicina Nuclear-Radiofarmacologia, de 30 doentes com indicação clínica para Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio por Gated-SPECT.

Eu, Sérgio Rafael Reis Figueiredo, aluno de mestrado no Instituto Politécnico de Lisboa, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Departamento de Radiações e Biossinais da Saúde, área científica de MN, tenho como finalidade desenvolver a minha tese de mestrado subordinada ao tema “*Avaliação da Viabilidade Miocárdica Pós-Enfarte: Gated-SPECT versus Gated-PET*”, sob orientação científica do Professor Doutor Durval Campos Costa, Director da Unidade Medicina Nuclear-Radiofarmacologia da Fundação Champalimaud.

Este projecto tem como objectivo geral avaliar, em doentes pós-enfarte, qual das modalidades, Gated-SPECT e Gated-PET/CT ^{18}F -FDG mais contribui para o estudo da viabilidade miocárdica.

Para a concretização deste objectivo será necessário proceder à aquisição adicional de estudos Gated-PET/CT com ^{18}F -FDG nos pacientes com indicação para estudo Gated-SPECT em quadro clínico pós-enfarte. É neste âmbito que venho junto de V. Ex.^a solicitar autorização para realizar o estudo na respectiva Unidade em cerca de 30 pacientes. Mais informo, de que os doentes serão sujeitos à aquisição adicional pela técnica Gated-PET/CT, em repouso e em esforço, e à administração do radiofármaco ^{18}F -FDG, cujos valores dosimétricos estão de acordo com os directrizes recomendadas pelas respectivas sociedades da especialidade, nomeadamente, *European Association of Nuclear Medicine (EANM)* e *American Society of Nuclear Cardiology (ASNC)*, não acarretando qualquer tipo de efeitos secundários actualmente documentados para a amostra em estudo. Aliado a esta concepção, refere-se que se conseguirmos atingir os objectivos propostos, podemos num futuro próximo reduzir em cerca de 1/3 a dose absorvida para o paciente, considerando um escalonamento de 24

para 8 mSv. Adiantamos ainda que a colaboração dos doentes requer o devido consentimento informado.

Sendo assim, e caso V. Ex.^a não veja inconveniente na realização deste estudo, mais solicito, que o mesmo se possa desenvolver ao longo dos próximos dois anos, a iniciar no início do mês de Janeiro de 2014.

Espero no final deste estudo contribuir para definir melhor qual das modalidades tem maior poder discriminativo na avaliação da extensão de viabilidade miocárdica. Adicionalmente, este trabalho vai permitir otimizar a racionalização de custos associados a esta população em Portugal, trazendo ganhos económico-financeiros e sociais.

Sem outro assunto de momento,

Lisboa, Janeiro de 2014

(Sérgio Rafael Reis Figueiredo)

ANEXO B – Consentimento Informado

Exmo (a) Senhor (a)

Eu, Sérgio Rafael Reis Figueiredo, aluno de mestrado no Instituto Politécnico de Lisboa, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Departamento de Radiações e Biossinais da Saúde, area científica de MN, estou a desenvolver a minha tese de mestrado, subordinada “*Avaliação da Viabilidade Miocárdica Pós-Enfarte: Gated-SPECT versus Gated-PET*”, sob orientação científica do Professor Doutor Durval Campos Costa, Director Clínico do Departamento de Medicina Molecular da Fundação Champalimaud.

Pretendo como objectivo, com este estudo verificar em doentes pós-enfarte, qual das técnicas de imagem, Gated-SPECT e Gated-PET ^{18}F -FDG mais contribui para o estudo da viabilidade miocárdica. Para a concretização deste objectivo será necessário proceder à aquisição de estudos adicionais por Gated-PET/CT com ^{18}F -FDG, em repouso e pós-esforço farmacológico, em pacientes com indicação clínica para realizar o exame de cintigrafia de perfusão do miocárdio Gated-SPECT.

É neste âmbito, caso concorde, que venho solicitar a sua autorização para participar neste estudo. Mais informo, que caso aceite participar não será sujeito a qualquer efeito secundário, sendo clinicamente controlado em todas as fases do estudo. Terá que realizar apenas, uma segunda deslocação ao departamento para aquisição das imagens adicionais e submeter-se a uma prova de esforço com dobutamina, sendo a duração total no departamento de aproximadamente de 2 horas.

A qualquer momento do estudo pode cancelar a sua decisão.

Lisboa, Janeiro de 2014

(Sérgio Rafael Reis Figueiredo)

Eu, _____,
compreendi todas as explicações que me foram dadas e aceito participar.

Data: _____ Assinatura: _____

Testemunha _____ que
presenciou: _____