

O miocárdio hibernado e o seu reconhecimento

A.C. SPÓSITO, A.C.P. CHAGAS, P.L. DA LUZ

Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

UNITERMOS: Miocárdio hibernado. Disfunção contrátil ventricular. Viabilidade miocárdica. Doença cardíaca isquêmica.

KEY WORDS: Hibernating myocardium. Left ventricular dysfunction. Myocardial viability. Ischemic heart disease.

Devido a sua alta mortalidade¹⁻³, a cardiomiopatia isquêmica possui grande importância entre as cardiopatias em todo o mundo. No paciente típico, é comum uma história de infartos do miocárdio prévios ou de angina do peito antes do desenvolvimento de sintomas da falência ventricular. Entretanto, em alguns pacientes, a cardiomiopatia isquêmica também pode manifestar-se como episódios de dispnéia sem precordialgia ou exclusivamente por alterações eletrocardiográficas. Nestes casos, estudo de perfusão com tálio-201, ecocardiograma ou cineangiocoronariografia são necessários para a confirmação diagnóstica.

Com frequência, a decisão terapêutica oscila entre transplante cardíaco, revascularização miocárdica ou ressecção de áreas aneurismáticas fibróticas. Nesses casos, o reconhecimento da viabilidade do miocárdio em falência é crucial para se decidir por um dos tratamentos. A revascularização é a melhor opção quando se documenta viabilidade. A cardiomiopatia isquêmica decorre da falência miocárdica por extensas áreas de infarto ou por regiões de miocárdio hipocontrátil por hipoperfusão crônica sem necrose. Com a observação de reversibilidade destes segmentos hipocontráteis por correção da doença coronariana obstrutiva, mediante revascularização ou angioplastia, passou-se a denominar essa entidade de miocárdio hibernado⁴⁻⁶.

O miocárdio hibernado é um estado de disfunção mecânica persistente em repouso, em células viáveis, devido a um hipofluxo coronariano. Este pode ser parcial ou completamente melhorado, se a relação suprimento/demanda de oxigênio do miocárdio for normalizada⁷. Isto é, a melhora da disfunção mecânica pode resultar do aumento do fluxo sanguíneo ou da redução do trabalho cardíaco.

A redução da função contrátil ocorre de forma a atingir um novo estado de equilíbrio, sem isquemia

ou necrose. Ou seja, reduzindo-se a oferta de oxigênio, ocorre uma depressão miocárdica, talvez relacionada a dependência linear deste elemento para a contração ou a um processo ativo em que a economia celular prioriza o metabolismo basal como um mecanismo de autopreservação.

Os mecanismos responsáveis pela hibernação não são, ainda, bem explicados. Keller *et al.*⁸, em estudo realizado em ratos, correlacionaram o fluxo sanguíneo mediante controle da pressão de perfusão coronariana (PPC), ao lactato colhido no seio coronário e a dados obtidos com espectroscopia do fósforo-31. Para cada redução na PPC por dez minutos correspondeu uma redução linear da função ventricular e do consumo de O₂ miocárdico (MVO₂). Entretanto, a despeito da redução significativa da contratilidade e de quatro vezes do MVO₂, não houve mudança do pH intracelular ou aumento do lactato, conhecidos marcadores de isquemia. A partir de determinado hipofluxo, houve aumento do lactato, do ADP e queda do pH intracelular marcando a falência das reservas de fosfatos de alta energia.

O trabalho de Keller *et al.*⁸ constata a ausência dos marcadores de isquemia no miocárdio hipoperfundido até o esgotamento das reservas energéticas. Ross⁹ chamou de hibernado breve essas disfunções sistólicas relacionadas ao hipofluxo transitório sem sinais de isquemia. Contudo, o tempo, como a gravidade do hipofluxo, talvez possa levar a alterações fundamentais na fisiopatologia do miocárdio hibernado.

Os ácidos graxos são a principal fonte para produção de fosfatos de alta energia nos miócitos cardíacos em condições normais. Na maioria desses miócitos, a fosforilação oxidativa mantém a atividade contrátil, enquanto que a glicólise anaeróbia, as funções metabólicas basais. O metabolismo dos ácidos graxos via beta-oxidação, nas mitocôndrias, é muito sensível à privação de oxigênio. Além disso, durante a isquemia ou hipóxia, a célula perde o potencial oxidativo e passa a utilizar a glicólise anaeróbia como principal fonte de energia para manter a sua integridade. Esta adaptação da célula isquêmica é demonstrada no miocárdio hibernado pela hipercaptação do análogo da glicose, a fluorodeoxiglicose, verificada ao PET (*positrons emission tomography*).

Shah *et al.*¹⁰ demonstraram que células endocárdicas e endoteliais vasculares em meio hipóxico causam redução reversível da contratilidade de miócitos cardíacos. O efeito do meio sobre as células não foi atribuído a agentes endoteliais conhecidos, tais como o óxido nítrico e a adenosina; às vias intracelulares como AMPc, GMPc, proteína cinase C e proteína-G; ou a alteração do cálcio e do pH intracelular. Concluindo, estes dados sugerem que o endotélio em hipóxia provoca uma inibição transitória da contratilidade, talvez um mecanismo implicado na fisiopatologia do miocárdio hibernante.

Com hipofluxo acentuado durante período prolongado, passa a não haver resposta contrátil dessas células, mesmo após a recuperação do fluxo coronariano. Bashour e Mason¹¹ denominaram esse fenômeno de "Embalment" e o identificaram mediante hipercaptação de glicose verificada ao PET e ausência de resposta após revascularização ou angioplastia. Essas áreas possuem ilhas de necrose, degeneração edematosa e algumas células cujo nível de ATP, provavelmente, se restringe a funções elementares, como a bomba Na⁺/K⁺ ATPase. Talvez sejam essas as células que esgotaram as reservas energéticas, relatadas no trabalho de Keller *et al.*⁸.

O intervalo de tempo entre a revascularização ou angioplastia e o retorno da contratilidade é muito variável, podendo ocorrer no ato cirúrgico⁵ ou, progressivamente, em um ano ou mais⁶. Essas diferentes respostas ocorrem, provavelmente, em função das reservas de fosfato de alta energia e da capacidade individual de sua repleção, o que dificulta a avaliação da resposta à correção da doença coronariana, mesmo com viabilidade demonstrada.

AVALIAÇÃO DO MIOCÁRDIO HIBERNADO

Estudos preliminares: ventriculografia contrastada

Em 1974, Helfant *et al.*⁴ observaram pacientes que melhoravam a contratilidade de áreas acinéticas à ventriculografia contrastada com o uso de nitroglicerina sublingual. Submetidos à revascularização, a função cardíaca também melhorava, ao contrário dos casos não responsivos a droga. Nestes últimos, Helfant *et al.*⁴ constataram, em biópsias transcirúrgicas, que havia maior proporção de fibrose.

Em 1977, Popio *et al.*¹², estudando 31 pacientes antes e após revascularização, relataram que o aumento da fração de ejeção no batimento que sucede a extra-sístole marca a reserva de função contrátil cardíaca confirmada após revascularização. Essa resposta, interpretada como secundária ao aumento do volume diastólico pela pausa compensatória, bem como relacionada ao cálcio liberado dos estoques

intracelulares no batimento pós-extra-sistólico, foi chamada de potenciação pós-extra-sistólica (PPE). Em 1978, Diamond *et al.*¹³ encontraram resultados semelhantes induzindo extra-sístoles por estimulação atrial em cães. Nesto *et al.*¹⁴ acompanharam pacientes com e sem resposta contrátil à PPE e epinefrina, por cinco anos. Os pacientes revascularizados com PPE tiveram sobrevida, ao final dos cinco anos, de 16,8%, comparado a 5,33% dos sem PPE. Os acompanhados clinicamente com PPE tiveram sobrevida de 6,75%, contra 1,9% dos sem PPE. Contudo, esse método permite grande número de falsos-negativos, talvez porque o intervalo de acoplamento entre o batimento sinusal e o extra-sistólico parece determinar a resposta contrátil.

Em 1982, Rozanski *et al.*¹⁵ demonstraram que a melhora de regiões acinéticas, com o esforço físico, também selecionava pacientes cuja função ventricular melhorava após a revascularização.

As respostas com aumento de contratilidade encontradas por Helfant *et al.*⁴, Popio *et al.*¹² e Rozanski *et al.*¹⁵ correspondem, na realidade, a uma melhora da relação suprimento/demanda ou a um maior estímulo inotrópico. Entretanto, à medida que reduz o fluxo coronariano, o miocárdio torna-se menos capaz de responder e de se sustentar sobre tais estimulações.

Alterações eletrocardiográficas

Os achados eletrocardiográficos mais frequentes no miocárdio hibernado humano são ondas Q patológicas com, no mínimo, 0,04 segundo de duração ou redução de amplitude de ondas R em diversas paredes ventriculares. Entretanto, esses achados parecem não ter valor preditivo positivo ou negativo para a existência de viabilidade. Tillisch *et al.*⁵⁵, estudando, em coronariopatas, 28 regiões miocárdicas com diagnóstico eletrocardiográfico de infarto transmural, encontraram melhora funcional, em 16 segmentos, em dois desses acinéticos ou discinéticos no pré-operatório. Esses autores também observaram ausência de melhora funcional em 14 pacientes sem critérios para infarto transmural.

Renkin *et al.*¹⁶ observaram reversão de hipocinesia em segmentos com onda T invertida de forma permanente após angioplastia. Em seis meses, havia reversão da hipocinesia e da onda T. Outros achados que sugerem viabilidade são supradesnívelamento do segmento ST ou inversão da onda T¹⁷⁻²⁰ e o aparecimento de onda U negativa²¹, todos após estimulação com dobutamina.

Ecocardiografia

Por meio da ecocardiografia, novos parâmetros passaram a ser utilizados na identificação da dis-

função miocárdica isquêmica crônica. O aspecto fibrótico, a espessura da parede ventricular diminuída e a discinesia, principalmente em ápice e parede basal inferior, mostraram-se marcadores muito sensíveis de miocárdio não viável^{22,23}. A espessura normal pode ser um sinal sensível de viabilidade, mas com pouco valor preditivo²⁴.

Atualmente, a viabilidade tem sido avaliada mediante resposta funcional dos segmentos hipoperfundidos a estímulos farmacológicos. São utilizados, para esse fim, vasodilatadores como dipiridamol²⁵, ou catecolaminas como isoproterenol²⁹ e dobutamina²⁵⁻²⁸. Utiliza-se, habitualmente, a dobutamina em dose suficiente para induzir inotropismo sem cronotropismo (5 a 10 µg/kg/min), não exacerbando a disfunção com o aumento do consumo miocárdico de oxigênio. Esse método identifica viabilidade em regiões com hipofluxo leve a moderado²⁶ (>40% do normal), o que corresponde aos segmentos com maior probabilidade de resposta à correção da doença coronariana¹¹. Alfieri *et al.*²⁷ encontraram, com esse protocolo, melhora funcional seis meses após a revascularização em 82% dos segmentos identificados como viáveis. Marzullo *et al.*²⁸ atribuíram sensibilidade de 82% e especificidade de 92% mediante avaliação da melhora funcional 11±2 semanas após a revascularização. Esses autores encontraram sensibilidade e especificidade semelhantes ao protocolo cintilográfico tálío-201 repouso-redistribuição tardia.

A ecocardiografia bidimensional pode, ainda, avaliar o fluxo sanguíneo regional por meio da injeção intravascular de microbolhas²⁹. Ao passarem pela microvasculatura miocárdica, produzem opacificação dos leitos coronarianos, demonstrando a perfusão microvascular da região^{30,31}. Têm sido feitos trabalhos com ecocardiografia contrastada identificando a reperfusão após infarto do miocárdio e predizendo a melhora funcional da angina após angioplastia, mas, até o momento, não dispomos de publicações em miocárdio hibernado³²⁻³⁹.

Radioisótopos

O tálío-201 é captado ativamente através do sarcolema pela bomba Na⁺/K⁺-ATPase. Uma vez captado, passa a haver clareamento e nova captação, processo conhecido como redistribuição.

As imagens de redistribuição são adquiridas entre 3 e 4 horas após as de estresse. A aquisição dessas imagens pode ser feita em câmara de cintilação plana ou tomográfica (SPECT). Por condições anatômicas, o tálío planar não avalia bem o território da artéria coronária circunflexa, ou seja, o segmento lateral⁴¹, o que torna a leitura tomográfica mais eficiente.

Em 1977, Pohost *et al.*⁴⁰ relataram defeitos regionais na captação miocárdica do tálío-201 induzido

pelo exercício físico, reversíveis com o repouso. Posteriormente, vários estudos experimentais e clínicos confirmaram a relação desse fenômeno com a isquemia. Em última análise, se há isquemia há viabilidade, portanto o método passou a ser usado como marcador de resposta miocárdica à correção do hipofluxo coronariano. A avaliação da viabilidade por meio da captação desse radiofármaco é, desta forma, mais sensível quando comparado a métodos que analisam a resposta contrátil regional.

A captação regional de tálío-201, durante estresse e sua redistribuição em 3 a 4 horas, tem sido usada para identificar células miocárdicas viáveis e a extensão da fibrose. O miocárdio é considerado viável em presença de hipocaptação durante o esforço, com melhora da captação após o repouso, ou seja, hipocaptação transitória. A quantificação dos segmentos hipocaptantes transitórios determina a extensão do miocárdio isquêmico ainda viável, sugerindo o quanto poderá ser eficiente a revascularização miocárdica em reverter a disfunção ventricular global. Entretanto, a experiência clínica trouxe situações em que havia melhora da função contrátil após revascularização ou angioplastia em pacientes com hipocaptação persistente. Gibson *et al.*⁴² observaram melhora da captação do tálío-201 após revascularização em pacientes que, previamente, tinham defeitos irreversíveis de captação. De forma semelhante, Brunken *et al.*⁴³, comparando esse método ao PET, encontraram viabilidade em 58% dos pacientes considerados inviáveis ao exame com tálío-201 com imagens de estresse e redistribuição.

O fluxo coronariano que determina a reserva energética celular também determina o transporte de tálío-201 ao miocárdio. Logo, pacientes com hipofluxo captam o fármaco mais lentamente e em menor quantidade. A eliminação desse radioisótopo nessas células também é mais lenta, quando comparado a células normalmente perfundidas. Desta forma, a cinética de captação, extração, transporte e redistribuição do tálío-201 é diferente em razão do fluxo coronariano.

A cinética do tálío-201 com o hipofluxo coronariano provoca níveis séricos inadequados deste fármaco e tende a retardar a redistribuição em 18 a 24 horas ou mais⁴⁴. Com a leitura neste período, 21% dos segmentos com defeitos de captação irreversíveis nas 3 a 4 horas convencionais mostram redistribuição⁴⁴. Ainda assim, 37% dos segmentos irreversíveis em estudos com 24 horas melhoram após revascularização⁴⁵.

Freqüentemente, a imagem obtida é pobre em qualidade pelos baixos níveis do tálío-201 no miocárdio fazendo a interpretação duvidosa. Contudo, a análise quantitativa por subtração interpolativa da

imagem de fundo melhora a identificação dos defeitos irreversíveis, corrigindo em parte a baixa definição da avaliação visual.

Com a tentativa de corrigir os baixos níveis miocárdicos que dificultam a interpretação da imagem de redistribuição, uma nova dose de menor quantidade de tálio-201 passou a ser reinjetada para realização da leitura pós-redistribuição. O novo protocolo proposto incluía as imagens de estresse, redistribuição em 3 a 4 horas e de reinjeção. A detecção de viabilidade neste método aumenta em 31% a 49%, quando comparado à forma convencional^{46,47}. Após revascularização miocárdica, 80% a 87% das regiões assim consideradas viáveis melhoram a motilidade. Entretanto, observa-se que ainda 18% das regiões irreversíveis após reinjeção melhoram com a revascularização. O valor preditivo positivo deste método é de 80% a 87% e preditivo negativo, de 82% a 100%⁴⁸.

Com essa precisão, alguns centros, por motivo econômico, passaram a utilizar leituras com estresse e reinjeção sem redistribuição. Entretanto, o estudo sem redistribuição pode incorretamente reconhecer 5% das regiões viáveis como defeitos irreversíveis. Ocorre que há maior aumento de captação de tálio-201 em células normais, comparado às hipoperfundidas, levando a uma aparente atividade cintilográfica menor nas regiões isquêmicas⁴⁶.

Nos pacientes com angina instável ou outra condição clínica que contra-indique o estresse cardiovascular, pode ser utilizada a técnica de repouso e redistribuição. Nesta, observa-se hipocaptação em repouso, normalizada na redistribuição após 2 a 4 horas em tecidos isquêmicos mas viáveis. Neste tipo de avaliação, 77% a 86% dos defeitos reversíveis pré-operatórios passam à captação normal. Contudo, 22% a 67% dos segmentos com defeitos irreversíveis também apresentam esta melhora, o que mostra a baixa sensibilidade do método^{49,50}. Outra desvantagem está na falta de avaliação conjunta de isquemia nesses pacientes.

De modo semelhante ao tálio-201, o tecnécio-99m-metoxiisobutil isonitrila (MIBI) depende da integridade mitocondrial e sarcolemal para ser captado. Cuocolo *et al.*⁵¹ demonstraram ser o tálio com reinjeção significativamente superior ao MIBI, na reavaliação de defeitos persistentes no exame convencional de tálio com estresse/redistribuição. O MIBI mostrou viabilidade em somente 18% destes segmentos. Este trabalho é consistente com o estudo de Rocco *et al.*⁵², que mostraram viabilidade em mais de 38% dos defeitos acentuados de captação do MIBI. Chalela *et al.*⁵³, também comparando o tálio-201 com estresse/redistribuição/reinjeção ao MIBI estresse/repouso, encontraram resultados semelhantes.

Utilizando o MIBI, existe ainda a possibilidade de se fazer avaliação conjunta perfusão/motilidade por meio da ventriculografia de primeira passagem. Deste modo, embora o MIBI usado isoladamente se mostre menos sensível que o tálio, na avaliação conjunta de função e perfusão este radiofármaco ainda não está suficientemente estudado.

A ventriculografia por radionuclídeos é, também, utilizada para detecção de viabilidade. Nesta, a melhora da função ventricular com o exercício ou estímulo farmacológico prediz a recuperação funcional após a revascularização. Rozanski *et al.*¹⁵, estudando 53 pacientes com ventriculografia radioisotópica pré e pós-esforço, antes e após a revascularização miocárdica cirúrgica, encontraram um bom valor preditivo positivo para este método. Eles observaram que 91% dos segmentos assinérgicos que demonstraram melhora com o esforço também melhoraram a contratilidade após a revascularização. Oitenta e quatro por cento dos segmentos sem melhora da função inotrópica ao esforço não obtiveram melhora após a revascularização miocárdica.

Com o intuito de estratificar a disfunção ventricular esquerda, pode-se ainda determinar a atividade pulmonar do Tl-201 nas projeções anteriores. A captação pulmonar aumentada reflete a elevação da pressão capilar, que pode ser secundária à disfunção ventricular esquerda isquêmica ou outras causas, como regurgitação mitral, estenose mitral, cardiopatias restritivas ou cardiomiopatias não isquêmicas. Portanto, em associação à hipocaptação miocárdica, a atividade pulmonar do Tl-201 estima a extensão da disfunção ventricular esquerda na cardiomiopatia isquêmica.

Concluindo, em nossa experiência no Instituto do Coração, para a avaliação radioisotópica da disfunção isquêmica crônica, o protocolo usando o tálio-201 com imagens do estresse, redistribuição e reinjeção tem mostrado significativa superioridade sobre os demais métodos.

Positron emission tomography (PET)

Uma vez que haja captação de glicose pela célula miocárdica, há viabilidade. O PET, por meio da análise da captação de um análogo da glicose, a 18-fluorodeoxiglicose (FDG), avalia a atividade glicolítica celular.

O PET, por meio da amônia-nitrogênio-13 (¹³NH₃), também identifica a perfusão miocárdica. Este elemento fica retido no miocárdio à proporção do fluxo coronariano, o que permite uma avaliação segmentar. Quando em um segmento hipocontrátil ocorre hipercaptação de glicose e hipoperfusão com ¹³NH₃, diagnostica-se o miocárdio hibernado.

A presença desta dissociação assegura uma melhora funcional em 78% a 85% das regiões após

revascularização^{54,55}. Esta resposta talvez corresponda à reversibilidade pós-cirúrgica média dos segmentos com viabilidade metabólica. Entretanto, ainda 8% a 22% das regiões com captação reduzida de FDG melhoram a contratilidade no pós-operatório^{54,55}. Estes dois estudos sugerem um valor preditivo positivo para a recuperação funcional após a cirurgia de 78% a 85% e valor preditivo negativo de 78% a 92%. Estes são resultados similares ao de estudos com tálío com estresse/redistribuição/reinjeção, com valor preditivo positivo de 80% a 87% e valor preditivo negativo de 82% a 100% para a recuperação da função contrátil^{46,47}.

Pelo seu alto custo, o PET não tem sido utilizado na prática clínica, sendo bem substituído pelo tálío estresse/redistribuição/ reinjeção.

Ressonância nuclear magnética (RNM)

Pela RNM, pode-se avaliar conjuntamente a perfusão coronariana, a mobilidade segmentar e o metabolismo miocárdico — dados complementares e essenciais na identificação prospectiva do miocárdio hibernado. Esse método possui características próprias, como a aquisição de dados tridimensionais sem expor à radiação, a caracterização tecidual, a alta resolução (1 a 2mm), a elaboração da imagem em múltiplos planos tomográficos e a avaliação do metabolismo miocárdico.

ESTUDOS DE PERFUSÃO CORONARIANA EM RNM SPIN-ECHO

1) Caracterização tecidual

A isquemia e o infarto do miocárdio são condições associadas a alterações na captação de sinais magnéticos que são proporcionais à magnitude do fluxo sanguíneo coronariano. Essas mudanças podem ser detectadas *in vivo* 3 a 6 horas após a oclusão da artéria coronária, podendo persistir por 20 dias⁵⁶.

Estudos clínicos em pacientes com infarto do miocárdio têm demonstrado alterações da intensidade dos sinais na região infartada⁵⁷⁻⁵⁹. A distinção entre o miocárdio normal e infartado foi suficiente para localizar e estimar o tamanho do infarto. Entretanto, houve muita dificuldade em distinguir segmentos infartados de outros com fluxo sanguíneo intraventricular lento. Ahmad *et al.*⁶⁰ encontraram baixa especificidade na diferenciação de segmentos isquêmicos e infartados por meio da caracterização tecidual.

A observação da intensidade de sinais na cavidade ventricular e o afinamento da parede muscular também podem ser usados como indicadores de segmentos miocárdicos infartados. Filipchuk *et al.*⁶¹ encon-

traram aumento da intensidade de sinal miocárdico em 24 (88%), sinal cavitário em 20 (74%) e afinamento segmentar miocárdico em 18 (67%) de 27 pacientes com infarto agudo do miocárdio. Entretanto, também se observou aumento do sinal miocárdico em 15 (83%), sinal cavitário em 17 (94%) e afinamento da parede ventricular em dois (11%) de 18 voluntários assintomáticos. Neste estudo, o afinamento miocárdico regional foi menos sensível, mas o mais preditivo e mais específico índice para detecção do infarto do miocárdio. Todavia, mais recentemente, Perrone-Filardi *et al.*, estudando esses segmentos com espessura diastólica reduzida ou espessamento sistólico ausente, por meio de SPECT e PET, encontraram presença de atividade metabólica^{62,63}.

2) Agentes contrastantes

A utilização de agentes contrastantes paramagnéticos tem melhorado a identificação de tecidos isquêmicos e infartados pela obtenção de sinais mais intensos. Em geral, o gadolínio (gd) marcado com agentes paramagnéticos, como ácido dietileno triamino pentoacético (DTPA), ácido tetraazaciclodecano tetraacético (DOTA) ou albumina, tem sido usado para contrastar em imagens de RNM. Após o infarto agudo do miocárdio, a intensidade do sinal com o gd-DTPA é máxima entre o 5^o e o 17^o dia⁶⁴⁻⁶⁶. Para alguns autores, à exceção da estimativa pela área infartada, não está clara ainda a diferenciação entre o miocárdio infartado com ou sem reperfusão⁶⁷⁻⁶⁹. Kalil-Filho *et al.*⁷⁰, comparando RNM-spin-echo com gd-DTPA à cineangiocoronariografia em 26 pacientes infartados, encontraram diferenças na cinética do gd-DTPA entre os grupos com e sem reperfusão. No grupo não reperfundido, o gd-DTPA demorou mais a contrastar a região infartada, bem como para lavagem do contraste, fato talvez relacionado à não-perviabilidade coronariana, dificultando o acesso do meio de contraste. Esse método mostrou sensibilidade de 81% e especificidade de 100%.

Até o momento, muito pouco se tem estudado com respeito ao uso desses agentes no miocárdio hibernado.

Para obter imagens em menor tempo, tem sido usada a RNM ultra-rápida ou gradiente-echo. Esse método requer somente uma fração de segundo para aquisição dos dados. São adquiridas as imagens de primeira passagem nas cavidades ventriculares direita e esquerda após uma injeção do meio de contraste e, ao mesmo tempo, um estudo de perfusão miocárdica. As alterações regionais são sensíveis a vários graus de hipoperfusão miocárdica, correlacionando-se com o fluxo miocárdico de forma quantitativa⁷¹. Manning *et al.*⁷² mostraram completa reversão dos segmentos hipoperfundidos logo após a revasculari-

zação miocárdica. A RNM ultra-rápida tem alta resolução espacial e, pelo fato de ter curta duração, tem menos atenuação pela movimentação do paciente

CINE-RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

A cine-RNM avalia o movimento das paredes ventriculares de forma dinâmica com grande definição das superfícies endocárdica e epicárdica. Por meio do grau de espessamento sistólico segmentar, identificam-se áreas infartadas com maior ou menor função residual. A ausência de espessamento sugere regiões com baixa ou nenhuma função residual, movimentada passivamente pela tração do miocárdio normal ao redor. Baer *et al.*⁷³ mostraram alta concordância entre o espessamento sistólico na cine-RNM e o SPECT com MIBI em pacientes com extensos infartos prévios.

Associando à dobutamina, a cine-RNM permite diagnosticar estágios precoces da doença coronariana mediante alterações na contração segmentar que em geral precedem a angina e as alterações eletrocardiográficas⁷⁴. van Ruyge *et al.*⁷⁵, estudando 39 pacientes consecutivos encaminhados para realizar cineangiocoronariografia e dez voluntários assintomáticos, encontraram sensibilidade e especificidade de 91% e 80%, respectivamente, para diagnóstico de doença coronariana. Em outro estudo em coronariopatas, mostraram sensibilidades de 75%, 80% e 100% para uni, bi e triarteriais⁷⁶.

ESPECTROSCOPIA DO FÓSFORO-31

Por meio deste exame, pode-se determinar a concentração e a cinética dos componentes intracelulares relacionados ao fósforo e estimar o pH intracelular. O espectro tridimensional do miocárdio é obtido mediante uma bobina colocada sobre o precórdio, de forma a diminuir as influências de outros tecidos sobre a imagem. Obtém-se, assim, a concentração dos múltiplos metabólitos dos fosfatos de alta energia: fósforo inorgânico (Pi), fosfomonoéster, fosfodiéster, fosfocreatina (Pcr) e o trifosfato de adenosina (ATP).

Com a relação Pcr/Pi, avalia-se a reserva energética e a presença de isquemia, ou seja, com a isquemia a fosfocreatina diminui, o fosfato inorgânico aumenta e o pH tecidual diminui, enquanto a concentração de ATP é mantida até uma redução substancial da fosfocreatina. O tecido necrótico, por outro lado, não contém ATP ou Pcr, o que o diferencia de um tecido com algum grau de viabilidade. Outro índice de semelhante significado é a relação entre a fosfocreatina e o ATP (Pcr/ATP), estabelecido como normal entre os valores 1,6 e 2,0⁷⁷.

Acoplado ao estresse com exercício isométrico, a espectroscopia avalia viabilidade e isquemia simul-

taneamente. Weiss *et al.*⁷⁸ encontraram um índice Pcr/ATP de repouso normal e semelhante entre 11 indivíduos normais e 16 coronariopatas. Após o esforço isométrico, o grupo de coronariopatas mostrou uma queda substancial do índice de $1,45 \pm 0,31$ para 0,91, enquanto para o grupo normal não houve alteração. Cinco pacientes do grupo de coronariopatas foram revascularizados, e em exame subsequente não mais apresentaram queda da relação Pcr/ATP durante o esforço. Com isto, concluiu-se que a redução do Pcr/ATP traduz um desequilíbrio oferta/demanda de fluxo sanguíneo coronariano.

Embora promissora, a espectroscopia para o diagnóstico de viabilidade em miocardiopatas isquêmicos ainda não está estabelecida como rotina. Para que se torne clinicamente aplicável, alguns problemas técnicos terão de ser resolvidos, como a baixa resolução espacial e o tempo prolongado de exames secundários ao sinal fraco pela baixa concentração dos núcleos estudados (por ex., fósforo); além disso, há evidentes limitações econômicas.

CONCLUSÃO

A identificação da viabilidade celular na disfunção miocárdica isquêmica crônica tem importantes implicações no tratamento da doença coronariana. Estudos multicêntricos⁷⁹⁻⁸¹ demonstraram clara relação entre a presença de disfunção ventricular reversível e o benefício da revascularização. Assim, diante de disfunções ventriculares acentuadas, torna-se imprescindível reconhecer viabilidade para se justificar o risco cirúrgico de uma revascularização. Ao contrário, na ausência de viabilidade miocárdica, são indicados, preferencialmente, ressecções miocárdicas ou transplante.

A grande maioria dos casos é, hoje, diagnosticada mediante estudos com radioisótopos e com ecocardiografia de estresse. Para os remanescentes, vêm-se desenvolvendo técnicas como a espectroscopia do fósforo-31, que avalia a viabilidade por meio da demonstração de atividade metabólica⁸² e da quantificação de reservas energéticas⁸. Contudo, a espectroscopia ainda permanece no campo experimental.

A objetividade no reconhecimento e quantificação de viabilidade no tecido miocárdico é essencial na abordagem terapêutica da cardiomiopatia isquêmica crônica. O aperfeiçoamento dos métodos discutidos acima trará maior precisão na aplicação das modalidades terapêuticas disponíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franciosa JA, Wilen M, Ziesch S *et al.* Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary

- heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-5.
2. Cohn JN, Archibald DG, Ziesch S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1.547-52.
 3. Cohn JN, Johnson G, Ziesch S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
 4. Helfant RH, Pine R, Meister SG et al. Nitroglycerin to unmask reversible synergy correlation with post coronary bypass ventriculography. *Circulation* 1974; 50: 108-13.
 5. Topol EJ, Weiss JL, Guzman PA et al. Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: detection by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1.123-34.
 6. Mintz LJ, Ingels NB, Daughters GT et al. Sequential studies of left ventricular function and wall motion after coronary arterial bypass surgery. *Am J Cardiol* 1980; 45: 210-6.
 7. Rahimtoola S. The Hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117 (1): 211-21.
 8. Keller AM, Cannon PJ. Effect of graded reductions of coronary pressure and flow on myocardial metabolism and performance: a model of "Hibernating" myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1.661-70.
 9. Ross JJ. Myocardial perfusion-contraction matching: implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991; 83(3): 1.076-83.
 10. Shah AM, Mebazza A, Cuda G et al. Hypoxic endothelial cells inhibit myocardial crossbridge cycling and contraction: the mechanism underlying myocardial hibernation?. *Euro Heart J* 1994; 15(abst. suppl): 115.
 11. Bashour TT, Mason DT. Myocardial hibernation and "Embalment". *Am Heart J* 1990; 119(3): 706-8.
 12. Popio KA, Gorlin R, Bechtel D et al. Posextrasystolic potentiation as a predictor of potential myocardial viability: preoperative analyses compared with studies after coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1977; 39: 944-53.
 13. Diamond GA, Forresyter JS, Luz PL et al. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am J Cardiol* 1978; 95(2): 204-9.
 14. Nesto RW, Cohn LH, Collins JJ et al. Inotropic contractile reserve: a useful predictor of increased 5 year survival and improved postoperative left ventricular function in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1982; 50: 39-44.
 15. Rozanski A, Berman D, Gray R et al. Preoperative prediction of reversible myocardial asynergy by postexercise radionuclide ventriculography. *N Engl J Med* 1982; 307: 212-6.
 16. Renkin J, Wijns W, Ladha Z, Col J. Reversal of segmental hypokinesia by coronary angioplasty in patients with unstable angina, permanent T wave inversion, and left arterial descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1990; 82: 913-21.
 17. Margonato A, Carlino M, Cappelletti A et al. Exercise-induced ST-segment elevation predicts functional recovery after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with recent Q-wave anterior myocardial infarction. *Euro Heart J* 1994; 15 (abst. suppl): 143.
 18. Lombardo A, Pennestri F, Patrizi R et al. Eletrocardiogram changes during low-dose Dobutamine infusion are indicative of residual myocardial viability in Q-wave myocardial infarction. *Euro Heart J* 1994; 15 (abst. suppl): 332.
 19. Sakai S, Kusama Y, Homma H et al. Does stress-induced ST elevations in infarcted-related leads indicate ischaemia of residual viable myocardium?. *Euro Heart J* 1994; 15 (abst. suppl): 450.
 20. Bigi R, Maffi M, Occhi G, Pozzoni L, Bolognese L. Stress recovery analysis of ST-depression in heart rate domain during exercise: angiographic and prognostic correlates in patients with recent AMI. *Euro Heart J* 1994; 15 (abst. suppl): 450.
 21. Miura Y, Takeuchi M, Nakashima Y, Kuroiwa A. Implication of negative U-wave during dobutamine stress echocardiography. *Euro Heart J* 1994; 15 (abst. suppl): 551.
 22. Foster E., La Pidus A., O'Kelly B et al. Scintigraphic and echocardiographic features of persistent defects: implication for viability [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 28A.
 23. Cigarroa CG, DeFillipi CR, Brickner ME et al. Inotropic contractile reserve during Dobutamine stress echocardiography predicts recovery of regional left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993; 88: 430-6.
 24. Smart SC. The clinical utility of echocardiography in the assessment of myocardial viability. *J Nucl Med* 1994; 35 (suppl): 49s-58s.
 25. Fung A, Gallagher KP, Buda AJ. The physiologic basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987; 74: 943-51.
 26. Bush LR, Buja LM, Samowitz W et al. Recovery of left ventricular segmental function after long-term reperfusion following temporary coronary occlusion in conscious dogs". *Circ Res* 1983; 53: 248-63.
 27. Alfieri O, La Canna G, Guibbini R, Visoli O. Coronary revascularization and recovery of function: the ultimate target. *J Nucl Biol Med* 1992; 36: 280-3.
 28. Marzullo P, Parodi O, Reichenhofer B et al. Value of rest Thallium201/Technetium99m - Sestamibi scans and Dobutamine echocardiography for detection myocardial viability. *Am J Cardiol* 1993; 71: 166-72.
 29. Kalil Filho R, Rochitte CE, Albuquerque CP, Tranchesi Jr B. Avaliação não-invasiva da viabilidade miocárdica no período pós-infarto do miocárdio. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1995; 51(1): 10-24.
 30. Kaul S. Clinical application of myocardial contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 46H-55H.
 31. Kaul S, Jayaweera AR. Myocardial contrast echocardiography has the potential of the assessment of coronary microvascular reserve. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 356-8.
 32. Sabia PJ, Powers ER, Jayaweera AR, Ragosta M, Kaul S. Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction. A study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1992; 85: 2.080-9.
 33. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 372: 1.825-31.
 34. Ragosta M, Camarano G, Kaul S et al. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1994; 89: 2.562-9
 35. White FC, Sanders M, Bloor CM. Regional redistribution of myocardial blood flow after coronary occlusion and reperfusion in the conscious dog. *Am J Cardiol* 1978; 42: 234-43.
 36. Heyndrickx GR, Amano J, Patrick TP et al. Effects of coronary artery reperfusion on regional myocardial blood flow and function in conscious baboons. *Circulation* 1995; 71: 1.029-37.
 37. Cobb FR, Bacche RJ, Rivas F, Greenfield JC Jr. Local effects of cellular injury on regional myocardial blood flow. *J Clin Invest* 1976; 57: 1.359-68.
 38. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 1989; 80: 1.846-61.

39. Knabb RM, Bergmann SR, Fox KA, Sobel BE. The temporal pattern of recovery of myocardial perfusion in metabolic delineated by positron emission tomography after coronary thrombolysis. *J Nucl Med* 1987; 28: 1563-70.
40. Pohost GM, Zir LM, Moore RH *et al.* Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of Thallium-201. *Circulation* 1977; 55: 294-302
41. Rigo P, Bailey IK, Griffith LSC *et al.* Stress Thallium-201 Scintigraphy for detection of individual coronary arterial lesions in patients with and without previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1981; 48: 209-16
42. Gibson RS, Watson DP, Taylor GJ *et al.* Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative Thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 804-15.
43. Brunken R, Schwaiger M, Grover-Mckay M *et al.* Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent Thallium perfusion defects. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 557-67.
44. Gutman J, Berman DS, Freeman M *et al.* Time the completed redistribution of Thallium-201 in exercise myocardial scintigraphy: relationship to the degree of coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1983; 106(5): 989-95.
45. Kiat H, Berman DS, Maddahi J *et al.* Late reversibility of tomographic myocardial Thallium-201 defects: an accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1.456-63.
46. Dilsizian V, Rocco TP, Nanette MT *et al.* Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by reinjection of Thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323: 141-6.
47. Ohtami H, Tamali N, Yonekura Y *et al.* Value of Thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemic after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990; 66: 394-9.
48. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993; 87(1): 1-20.
49. Berger BC, Watson DD, Buewell LR *et al.* Redistribution of Thallium at rest in patients with stable and unstable angina and the effect of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1979; 60: 1.114-25.
50. Mori T, Minamiji K, Kurogane H *et al.* Rest-injected Thallium-201 imaging for assessing viability of severe asynergic regions. *J Nucl Med* 1991; 32: 1.718-24.
51. Cuocolo A, Pace L, Ricciardelli B *et al.* Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: comparison of Thallium-201 scintigraphy with reinjection and Technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile. *J Nucl Med* 1992; 33: 505-11.
52. Rocco TP, Dilsizian V, Strauss HW *et al.* Technetium-99m isonitrile myocardial uptake at rest. II. Relation to clinical markers of potential viability. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1.678-84.
53. Chalela WA, Soares JJ, Ramires JF *et al.* Myocardial perfusion pre and post-revascularization of infarcted areas: comparison between Thallium-201 and TC-99m-MIBI SPECT imaging. *Eur J Nucl Med* 1994; 21(8): 813(Abtract).
54. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K *et al.* Positron emission tomography using Fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989; 64: 860-5.
55. Tillisch J, Brunken R, Marshall R *et al.* Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by Positron Tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-8.
56. Pflugfelder PW, Wisenberg G, Prato FS, Carroll SE. Serial imaging of canine myocardial infarction by in vivo nuclear magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 843-9.
57. McNamara MT, Higgins CB, Schechtman N *et al.* Detection and characterization of acute myocardial infarction in man with the use gated magnetic resonance. *Circulation* 1985; 71: 717-24.
58. Johnston DL, Thompson RC *et al.* Magnetic resonance imaging during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1.059-65.
59. Fisher MR, McNamara MT, Higgins CB. Acute myocardial infarction: MR evaluation in 29 patients. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 247-51.
60. Ahmad M, Johnson RF, Fawcett HD, Schreiber MH. Magnetic resonance imaging in patients with unstable angina: comparison with acute myocardial infarction and normals. *Magn Reson Imaging* 1988; 6: 527-34.
61. Filipchuk NG, Peshock RM, Malloy CR *et al.* Detection and localization of recent myocardial infarction by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 1986; 58: 214-9.
62. Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V *et al.* Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced wall thickness and absent wall thickening inpatients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 161-8.
63. Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V *et al.* Regional left ventricular wall thickening. Relation to regional uptake of 18-fluorodeoxyglucose and 201-Tl in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1992; 86: 1.125-37.
64. Eichstaedt HW, Felix R, Dougherty FC *et al.* Magnetic resonance imaging (MRI) in different stages of myocardial infarction using the contrast agent gadolinium-DTPA. *Clin Cardiol* 1986; 9: 527-35.
65. Nishimura T, Kobayashi H, Ohara Y *et al.* Serial assessment of myocardial infarction by using gated MR imaging and Gd-DTPA. *Am J Roentgenol* 1989; 153: 715-20.
66. de Roos A, Doornbos J, van der Wall EE, van Voorthuisen AE. MR imaging of acute myocardial infarction: value of Gd-DTPA. *Am J Roentgenol* 1988; 150: 531-4.
67. van der Wall EE, van Dijkman PRM, de Roos A *et al.* Diagnostic significance of gadolinium-DTPA (diethylenetriamine penta-acetic acid) enhanced magnetic resonance imaging in thrombolytic therapy of acute myocardial infarction: its potential in assessing reperfusion. *Br Heart J* 1990; 63: 12-7.
68. de Roos A., van Rossum AC, van der Wall EE *et al.* Reperfused and nonreperfused myocardial infarction: diagnostic potential of Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology* 1989; 172: 717-20.
69. de Roos A, Matheijssen NAA, Doornbos J *et al.* Assessment of myocardial infarct size after reperfusion therapy using gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Radiology* 1990; 176: 517-21.
70. Kalil-Filho R, Chacra APM, Albuquerque CP *et al.* Valor da ressonância nuclear magnética na detecção da perviabilidade da artéria coronária após trombólise. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64(3): 221-4.
71. Wilke N, Simm C, Zhang J *et al.* Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magn Reson Med* 1993; 29: 485-97.
72. Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W, Paulin S, Edelman RR. First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 959-65.
73. Baer FM, Smolarz K, Jungehülsing M *et al.* Chronic myocardial infarction: assessment of morphology, function and perfu-

- sion by gradient-echo magnetic resonance imaging and ^{99m}Tc -methoxyisobutyl-isonitrile-SPECT. *Am Heart J* 1992; 123: 636-45.
74. Vliegen HW, de Roos A, Bruschke AVG, van der Wall EE. Magnetic resonance techniques for the assesment of myocardial viability: clinical experience. *Am Heart J* 1995; 129: 809-18.
 75. van Ruge FP, van der Wall EE, de Roos A, Bruschke AVG. Dobutamine stress magnetic resonance imaging for determination of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 431-9.
 76. van Ruge FP, Holman ER, van der Wall EE et al. Quantitation of global and regional left ventricular function by cine magnetic resonance imaging during dobutamine stress in normal subjects. *Eur Heart J* 1993; 14: 456-63.
 77. Bottomley PA. The trouble with spectroscopy papers. *Radiology* 1991; 181: 344-50.
 78. Weiss RG, Bottomley PA, Hardy CJ, Gerstenblith G. Regional myocardial metabolism of high-energy fosfates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1.593-600.
 79. CASS principal investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68: 939-60.
 80. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2: 1.173-80.
 81. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the veterans administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984; 311: 1.333-9.
 82. Weiss RG, Kalil-Filho R, Herskowitz A et al. Tricarboxylic acid cycle activity in postischemic rat hearts. *Circulation* 1993; 87: 270-82.