

MAPEAMENTO COM METOXI-ISOBUTIL-ISONITRILA MARCADA COM TECNÉCIO⁹⁹ À BEIRA DO LEITO APÓS TROMBÓLISE CORONÁRIA

OTAVIO CELSO ELUF GEBARA, CÍCERO PIVA DE ALBUQUERQUE,
BERNARDINO TRANCHESI Jr., BRUNO CAMELLI, RAUL DIAS DOS SANTOS Fº,
MARISA ISAKI, JOSÉ SOARES Jr, JOSÉ CLÁUDIO MENEGUETTI, GIOVANNI BELLOTTI,
FULVIO PILEGGI
São Paulo, SP

Objetivo — Estudar a aplicação à beira do leito do mapeamento cardíaco com metoxi-isobutil-isonitrila marcada com Tc⁹⁹ (MIBI-^{99m}Tc) na avaliação da perfusão miocárdica após terapêutica trombolítica (TT) no infarto do miocárdio (IM).

Métodos — Foram estudados 9 pacientes do sexo masculino com idades entre 35 e 58 (média 50 ± 9) anos submetidos a TT com rt-PA na dose de 100 mg em 90 minutos no decorrer das primeiras 6 horas de IM com realização de cineangiografia de controle a seguir. Administrou-se MIBI-^{99m}Tc na dose de 740 MBq imediatamente antes do início da TT. A aquisição da imagem foi feita em três momentos: análise 1 - algumas horas depois, na Unidade Coronariana, análise 2 - após reinjeção do radiofármaco entre 3-18 horas, análise 3 - 7-10 dias após TT. A análise evolutiva de perfusão em cada paciente nos três momentos obedeceu, para efeito de comparação, um escore de 0 a 30. O escore de perfusão foi correlacionado à fração de ejeção de ventrículo esquerdo e ao pico de CKMB.

Resultados — Em todos os pacientes, a cinecoronariografia identificou como pária a artéria relacionada ao infarto (5 descendentes anteriores e 4 coronárias direitas). O escore de perfusão na análise 1 variou de 12 a 22, média 15,8 ± 3,7 e apresentou correlação direta com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo ($r = 0,9$, $p < 0,001$), e uma correlação inversa com o pico de CKMB ($r = 0,78$, $p = 0,03$). Quatro (44%) pacientes apresentaram melhor escore de perfusão na análise 2 - que variou de 12 a 23, média 16,8 ± 4,3 -; enquanto que 8 (88%) pacientes melhoraram na análise 3 (variou de 12 a 28, média 19,0 ± 4,3).

BEDSIDE TECHNETIUM-99m METHOXY-ISOBUTYL-ISONITRILE CARDIAC IMAGING TO ASSESS PERFUSION AFTER THROMBOLYTIC THERAPY

Purpose — To evaluate the feasibility of bedside Technetium^{99m}-methoxy-isobutyl-isonitrile (^{99m}Tc-MIBI) cardiac imaging to assess perfusion after thrombolytic therapy (TT) for myocardial infarction (MI).

Methods - We studied 9 patients (mean age 59 ± 9 year) submitted to TT with 100 mg of rt-PA in 90 minutes within the 6 hours of the onset of MI with subsequent angiography. ^{99m}Tc-MIBI was injected intravenously in a doses of 740 MBq immediately before TT start. Imaging was performed in three moments: study 1 - as soon as the TT finished, study 2- 3-18 hours after TT; study 3 - 7-10 days after TT. A perfusion score was established in each study and then compared to determine the perfusion patterns after TT. We compared through linear regression, the perfusion score with left ventricle ejection fraction, and with CKMB enzymatic peak.

Results - All patients had a patent infarct related artery. The perfusion score of study 1 varied from 12 to 22, mean 15.8 ± 3.7, and correlated with ejection fraction ($r = 0.9$, $p < 0.01$) and peak CKMB ($r = 0.78$, $p = 0.03$). Four (44%) patients presented perfusion score improvement in study 2 (varied from 12 to 23, mean 16.8 ± 4.3) and 8 (88%) in study 3 (varied from 12 to 28, mean 19.0 ± 4.3).

Conclusion - Bedside ^{99m}Tc-MIBI cardiac imaging is useful to quantify myocardial area under risk before TT, and to identify the late (7 to 10 days) benefit of TT.

Key words - myocardial infarction, coronary thrombolysis, methoxy-isobutyl-isonitrile.

Conclusão - O mapeamento com MIBI^{99m}Tc parece ser método à beira do leito útil na quantificação de área de risco de infarto, e na identificação mais tardia (7 a 10 dias) do benefício da TT.

Palavras chave - infarto do miocárdio, trombólise coronária, metoxi-isobutil-isonitrila.

Arq Bras Cardiol 58/1: 5-9 Janeiro 1992

A terapêutica trombolítica (TT) reduz a mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo¹⁻⁷ no infarto do miocárdio (IM). A recanalização da artéria relacionada ao infarto (ARI) tem sido marcada do ponto de vista clínico por, melhora da dor, normalização da elevação do segmento ST e aparecimento de arritmias de reperfusão⁸⁻¹². Estes marcadores, contudo, apresentam sensibilidade e/ou especificidade reduzidas. Análise das isoformas de CPK (MM1 e MM3), embora possibilite a rápida identificação de recanalização, não permite conhecimento preciso da extensão de miocárdio sob risco¹¹⁻¹². Estudos cintilográficos de perfusão cardíaca com Talio²⁰¹ (Tl²⁰¹) usados para estabelecer a área inicial de risco, demonstraram a melhora da perfusão, indicando o sucesso da TT¹³⁻¹⁵. Recentemente surgiram os análogos da isonitrila marcada com tecnécio⁹⁹ como uma promissora alternativa ao Tl²⁰¹ para avaliar perfusão miocárdica. Dentre eles, destaca-se a metoxi-isobutil-isonitrila marcada com Tc⁹⁹ (MIBI-^{99m}Tc), que de maneira semelhante ao talio²⁰¹ (17-21) se acumula rapidamente no miocárdio íntegro, proporcionalmente ao fluxo sanguíneo e, ao contrário se conserva no interior das células miocárdicas, sem apresentar redistribuição significativa²¹. Conseqüentemente, a imagem adquirida algumas horas depois, continua “espelhando” o padrão de perfusão do miocárdio no momento da injeção¹⁷⁻²¹. Assim, a realização de TT, angioplastia coronariana e outros procedimentos não modificam a captação da imagem da área miocárdica sob risco. De fato, alguns estudos demonstraram o sucesso ou não da TT através de imagens seriadas com MIBI^{99m}Tc²²⁻²⁴

O presente estudo objetiva avaliar a extensão do miocárdio sob risco de IM e através de imagens seriadas de perfusão com MIBI-^{99m}Tc avaliar o resultado precoce e tardio da TT.

MÉTODOS

Foram estudados 9 pacientes do sexo masculino, média de idade 50 ± 9 anos (33 a 68 anos) com quadro clínico de IM (5 de parede anterior e 4 de parede inferior de ventrículo esquerdo), em ausência de IM prévio²⁵. Todos submeteram-se nas primeiras 6 horas à trombólise com ativador tecidual recombinante do plasminogênio (rtPA) na dose de 100 mg por via venosa em 90 minutos²⁶ e a seguir mantidos sob uso de nitroglicerina e heparina por via venosa contínua. Cinecoronariografia foi efetuada para reconhecimento da ARI 90 minutos após início da TT. O grau de perfusão da ARI foi classificada segundo grupo do TIMI considerando-se ARI pérvia aquela com perfusão graus 2 ou 3²⁵. A injeção endovenosa de MIBI-^{99m}Tc foi na dose de 740 MBq (20 mci) e aquisição da imagem efetuada com uma câmara de cintilação móvel (Elsint) na unidade coronariana, à beira do leito. Foram realizadas 3 análises cintilográficas: análise 1 - injeção do MIBI-^{99m}Tc antes do início da TT e aquisição de imagem algumas horas depois; análise 2 - injeção de MIBI-^{99m}Tc e aquisição da imagem 3 a 18 horas após TT (precoce); análise 3 - injeção de MIBI-^{99m}Tc e aquisição da imagem ao redor do 7 ao 10 dias (tardio).

Cada análise constou de imagens planas em três projeções: oblíqua anterior esquerda a 30° (OAE30), oblíqua anterior esquerda a 60° (OAE60) e anterior. Da combinação destas imagens foram definidas 5 regiões de interesse correspondentes às paredes anterior, inferior, lateral, septal e apical do VE. Três observadores experientes, em consenso, sem conhecimento do quadro clínico do paciente quantificaram o grau de perfusão de cada região numa escala de 0 a 6 pontos (0 = ausência de perfusão, 1 = falha importante de perfusão, 2 = falha moderada a importante, 3 = falha moderada, 4 = falha discreta a moderada, 5 = falha discreta e 6 = perfusão normal), máximo de 30 pontos para cada análise.

Os escores de perfusão foram comparados de modo evolutivo e o da análise 1 foi comparado com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada através da ventriculografia no cateterismo usando o método do comprimento da área²⁷ e com o pico enzimático de CKMB, na tentativa de se estabelecer uma correlação entre a perfusão e o tamanho do IM.

Os valores foram expressos por média \pm desvio padrão. Correlação entre escore de perfusão, fração de ejeção e pico de CKMB foi feita através de análise de regressão linear. Diferenças entre pares de dados foi feito pelo teste t de Student. O nível de significância estabelecido foi 0,05.

RESULTADOS

O tempo médio entre a chegada do paciente à emergência e a aplicação do radiofármaco variou de 10 a 30 (média 16 ± 6) min. O tempo médio desde o início dos sintomas e a administração do MIBI-^{99m}Tc foi 200 ± 32 min, e de 239 ± 63 min até a administração da TT. Em todos pacientes o estudo cinecoronariográfico mostrou ARI pérvia 90 minutos após TT.

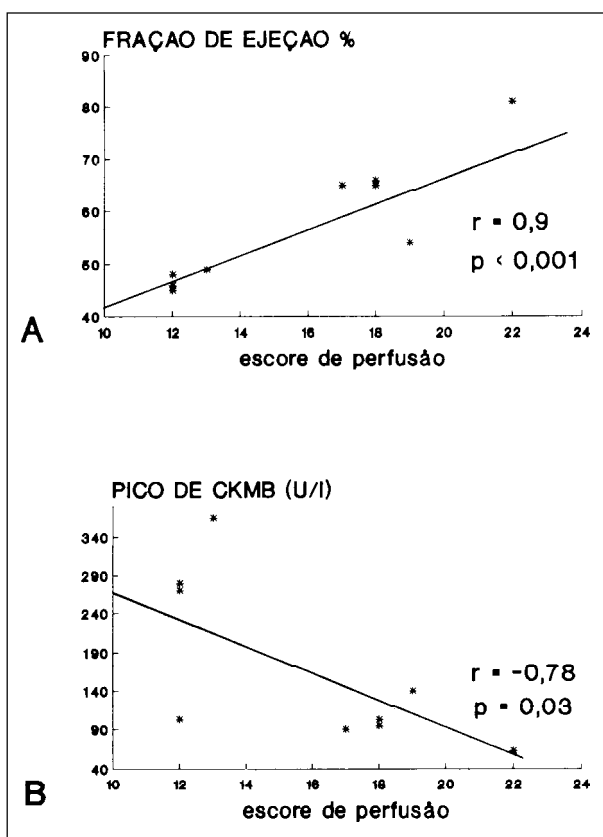


Fig. 1 — Correlação entre o escore de perfusão e fração de ejeção de ventrículo esquerdo (A), e pico enzimático de CKMB (B).

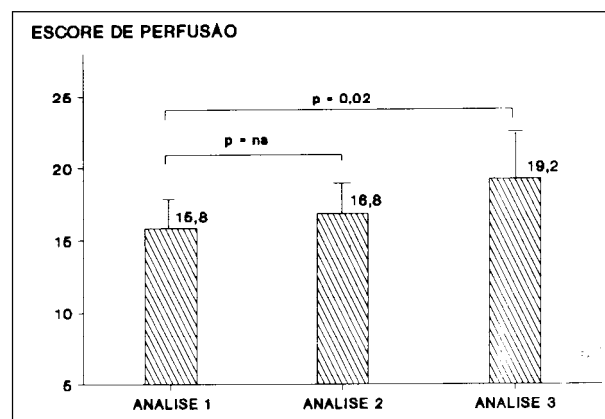


Fig. 2 — Escore de perfusão em relação à aplicação do trombolítico endovenoso, pré (análise 1), pós-imediato (análise 2) e pós-tardio (análise 3). ns = não significativo.

O escore médio da perfusão na análise 1 foi $15,8 \pm 3,7^{12-22}$. O escore de perfusão apresentou relação direta com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo medida na ventriculografia ($r = 0,9$ $p < 0,001$) (fig. 1-A) e inversa com o pico de CKMB ($r = -0,78$, $p = 0,03$) (fig. 1-B).

Quatro (44%) pacientes apresentaram melhora no escore de perfusão entre a análise 1 e a análise 2, e oito (88%) melhoraram o escore de perfusão entre a análise 1 e 3. A figura 2 mostra a média dos escores de perfusão nas três análises. Não houve melhora entre as análises 1 e 2 ($15,8 \pm 3,0$ contra $16,8 \pm 4,3$, respectivamente, $p = 0,4$), mas houve melhora significativa entre as análises 1 e 3 ($15,8 \pm 3,0$ contra $19,0 \pm 4,3$ respectivamente, $p = 0,02$). A figura 3 mostra imagens obtida em um caso com evidente melhora da perfusão miocárdica.

DISCUSSÃO

A isonitrila marcada com Tc^{99m} apresenta importantes vantagens sobre o Tl^{201} na realização de imagens de perfusão em pacientes submetidos a TT^{17-21, 23}. A sua pequena redistribuição no miocárdio permite a administração do radiofármaco antes do início da TT e a sua melhor qualidade de imagem, a leitura da imagem até 6 horas após²¹. Dessa forma, obtém-se o padrão de perfusão e o tamanho da área de miocárdio sob risco, antes da TT sem incorrer em atrasos. Em nossas observações, o escore da perfusão se correlacionou com o tamanho do infarto avaliado segundo pico enzimático e fração de ejeção de ventrículo esquerdo. Dessa forma, o mapeamento como MIBI mostrou sua potencial aplicação no sentido de quantificar rápida e precocemente área de miocárdio sob risco pré trombólise e dessa forma estratificar o prognóstico frente ao tamanho do infarto ainda nas primeiras horas de internação.

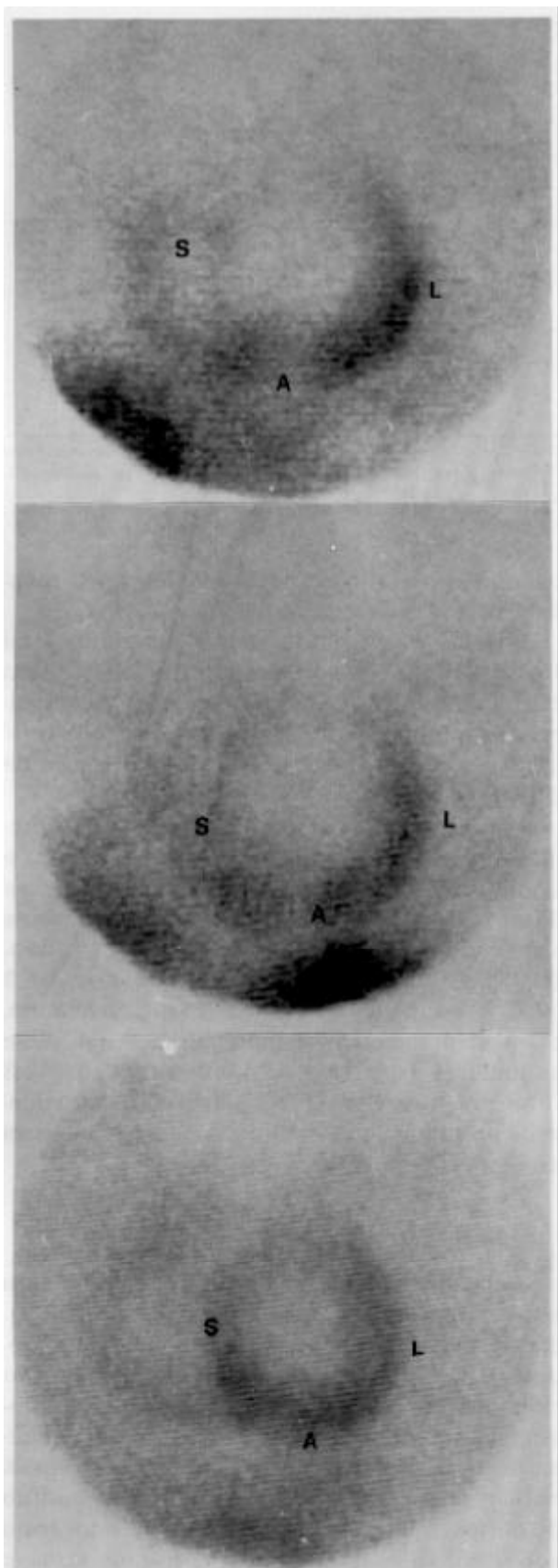


Fig. 3—Paciente 5. Imagens de perfusão obtidas em projeção oblíqua anterior esquerda à 300 após injeção endovenosa de MIBI-^{99m}Tc, mostrando melhora discreta na captação entre a análise pré trombólise (A) e pós-imediato (B), e melhora evidente na análise tardia (C). S = septo; A = ápice; L = parede lateral, de ventrículo esquerdo.

Gibbons e col²⁴ mostraram pela aplicação do MIBI-^{99m}Tc que melhora da perfusão miocárdica está presente ao redor de 24 a 48 horas pós TT, e que se torna mais evidente a partir de 5 a 14 dias. Em nosso estudo, a melhora da perfusão ocorreu na maioria (88%) dos pacientes (análise 3), mas só estava evidente na análise 2, em porcentagem de 44%. Possível explicação para este comportamento seria o fenômeno de “no-reflow”, ou seja, fluxo temporariamente prejudicado por edema endotelial e agregados leucocitários, após sucesso da TT²⁸. Outra hipótese, imputar este achado à presença do chamado “stunned” miocárdio pós-isquemia, poderia ser contestada pois estudo experimental mostrou ausência de influência do fenômeno do “stunning” na distribuição do MIBI²⁹. Apenas um paciente não apresentou melhora no padrão de perfusão no estudo tardio, possivelmente mostrando que em certa porcentagem dos casos não há representação cintilográfica de melhora de perfusão ou não há suficiente salvamento de miocárdio pela TT.

Nosso estudo trouxe certa ressalva à utilização rotineira de imagens seriadas de MIBI-^{99m}Tc na identificação precoce de recanalização. De fato, mesmo com a ARI sabidamente recanalizada, apenas 44% dos pacientes mostraram melhora de padrão de perfusão precocemente (análise 2). Supõe-se que real participação do miocárdio “stunned” neste mecanismo só será esclarecida com estudos com seguimentos maiores e comparativos com a tomografia de emissão de positrons^{30, 31}. Assim, o mapeamento com MIBI-^{99m}Tc não parece ser útil como apoio a medidas adicionais de emergência como a angioplastia de “resgate” nos casos com falha de TT.

Em conclusão, o mapeamento com MIBI^{99m}Tc parece ser método à beira do leito útil na quantificação de área de risco de infarto, e na identificação mais tardia (7 a 10 dias) do benefício da TT.

AGRADECIMENTOS

Edemar L. Zanardo, Hamilton Monteiro e Marco Antonio de Oliveira, ~SiCQS do serviço de radioisótopos do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas FMUSP.

REFERÊNCIAS

1. Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell'Infarto Miocardico (GISSI): Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: Final report of the GISSI study. *Lancet*, 1987; 2: 871-4.
2. ISIS 2 — Coliaborative group: randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *ISIS 2. Lancet*, 1988; 2: 349-60.
3. Van de Werf F, Arnold AER — The European Cooperative Study Group for recombinant tissue type plasminogen activator. Intravenous tissue plasminogen activator and infarct size, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J*, 1988; 297: 1374-9.
4. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB et al — The Western Washington Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction Randomized Trial. *Circulation*, 1988; 77: 345-52.
5. Simoons ML, Serruys PW, Van den Brand M et al — Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7: 717-28.
6. Koren G, Weiss AT, Hasin Y et al — Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med*, 1985; 313: 1384-9.
7. Van der Laarse A, Vermeer F, Hermens WT et al — Effects of early intracoronary streptokinase on infarct size estimated from cumulative enzyme release and on enzyme release rate: a randomized trial of 533 patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1986; 112: 672-81.
8. Callif RM, O'neill W, Stark RS et al and the Tami Study Group. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *An Int Med.*, 1988; 108: 658-62.
9. Kircher BJ, Topol ES, O'neill W, Pitt B — Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 512-5.
10. Tranchesi Jr B, Caramelli B, Gebara OC et al — Segmento ST como indicador de recanalização arterial após terapêutica trombolítica no infarto do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 1990; 55: 233-6.
11. Laffe AS, Serota H, Groce A, Sobel BE—Diagnostic changes in plasma creatinin kinase isoforms early after the onset of acute myocardial infarction. *Circulation*, 1986; 74: 105-9.
12. Garabedian HD, Gold HK, Yasuda T et al — Detection of coronary artery reperfusion with creatinine kinase-MB determinations during thrombolytic therapy: correlation with acute angiography. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 11: 729-34.
13. Markis JE, Malagold M, Parker JA et al — Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. Assessment by intracoronary thallium-201. *N Engl J Med*, 1981; 305: 777-82.
14. De Coster PM, Melin JA, Detry JMR, Brasseur LA, Beckers C, Col J — Coronary artery reperfusion in acute myocardial infarction: assessment by pre- and postintervention thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 889-95.
15. Melin JA, Becker LC, Bulkley BH — Differences in thallium -201 uptake in reperfused and non reperfused myocardial infarction. *Cir Res*, 1983; 53: 414-9.25.
16. Holman BL, Sporn V, Jones AG et al — Myocardial imaging with technetium-99m CPI: initial experience in the human. *J Nucl Med*, 1987; 28: 13-8.
17. Leppo JA, Meerdink DJ — Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium. *Cir Res*, 1989; 65: 632-9.
18. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, Marsch S — Use of technetium-99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol*, 1989; 64: 270-5.
19. Kiat H, Maddahi ~, Roy LT et al — Comparison of technetium99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium-201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic method. *Am Heart J*, 1989; 117: 1-11.
20. Mousa SA, Cooney JM, Williams SJ — Flow distribution characteristics of Tc-99m-hexakis-2-methoxy, 2-methylpropyl isonitrile in animal models of myocardial ischemia and reperfusion (abstr). *J Am Coll Cardiol*, 1987; 9: 137A.
21. Okada RD, Glover D, Gaggney BS, Williams S — Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation*, 1988; 77: 491-8.
22. Kayden DS, MAttera JA, Zaret BL, Wackers FJT — Demonstrations of reperfusion after thrombolysis with technetium-99m isonitrile myocardial imaging. *J Nucl Med*, 1988; 29: 1865-7.
23. Wackers FJT, Gibbons RJ, Verani MS et al — Serial quantitative planar technetium-99m isonitrile imaging in acute myocardial infarction: efficacy for noninvasive assessment of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 14: 861-73.
24. Gibbons RJ, Verani MS, Behrenbeck T et al — Feasibility of tomographic 99m-TC-hexakis-2-methoxy-2-methylpropylisonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1989; 80: 1277-86.
25. The TIMI Study Group: the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med*, 1985; 312: 932-6.
26. Neuhaus KL, Feurer W, Jeep Tabbe S et al — Improved thrombolysis with modified dose regimen of recombinant tissue type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14: 1566-9.
27. Sandler H, Dodge HT — The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J*, 1968; 75: 325-9.
28. Schofer J, Montz R, Mathey DG — Scintigraphic evidence of the ~no-reflow~ phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5: 593-8.
29. Beanlands RSB, Dawood F, Wen WH et al — Are the kinetics of technetium-99mm methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation*, 1990; 82: 1802-14.
30. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL — Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: thallium-201 reinjection versus 18Fluorodeoxyglucose. *Circulation*, 1991; 83: 26-37.
31. Gould KL — Myocardial viability (Editorial). *Circulation*, 1991; 83: 333-5.