

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências

Cardiovasculares

**Cintilografia miocárdica quantitativa com Tc-99m sestamibi e correção
de atenuação: desenvolvimento de base de dados normal gênero-
independente de estudos de perfusão miocárdica de estresse e validação
multicêntrica em população de pacientes obesos**

Tese de Doutorado

Aluno: Gabriel Leo Blacher Grossman

Orientadora: Prof. Dra. Nadine Clausell

Co-Orientadores estrangeiros: Profs. Drs. Ernest V. Garcia e Raghuveer K. Halkar

Porto Alegre, Outubro de 2004

AGRADECIMENTOS

Ao amor da minha vida, Angela, por estar ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu filho, Eduardo, protagonista do momento mais feliz da minha vida.

Aos meus pais, Herman e Raquel, por acreditarem sempre em mim.

À minha irmã, Jeanine, pelo carinho e compreensão.

À família Hunsche, pela amizade e convívio enriquecedor.

À Prof. Dra. Nadine Clausell, pelo exemplo, orientação, e acima de tudo, pela amizade.

Aos Prof. Drs. Ernest V. Garcia e Raghuveer K. Halkar, pelos ensinamentos, orientação e amizade.

Aos Drs. Eduardo B. Ludwig, César G. Santos, Roberto T. F. Ludwig e Paulo A. Carvalho, pela grande amizade e oportunidade que me deram que deu início a minha vida na Cardiologia Nuclear.

Ao Dr. Cesar Santana, pelo apoio e amizade.

Ao Físico Ilo Baptista, pela dedicação e auxílio prestados.

Ao acadêmico Márcio da Silveira Rodrigues, pelo auxílio prestado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo suporte e assistência prestadas.

Aos meus amigos, pelas alegrias e pelo companheirismo.

Enfim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

BASE TEÓRICA	1
1. Introdução	1
2. Correção de Atenuação	3
2.1 Artefatos de atenuação e espalhamento.....	3
2.2 Técnica de Correção de Atenuação.....	7
2.3 Controle de Qualidade.....	13
2.4 Aplicações Clínicas da Correção de Atenuação	16
2.5 Análise Quantitativa e Correção de Atenuação	20
2.6 Limitações.....	24
2.7 Aplicações Futuras.....	24
3. Conclusão.....	25
Referências.....	26
ARTIGO ORIGINAL.....	34
Resumo.....	36
Introdução	38
Métodos.....	40
População.....	40
Grupo Normal	40
Grupo Piloto	40
Grupo de Validação Prospectiva	41
Protocolos de Estresse e de Imagem.....	42
Protocolo de Aquisição	42
Processamento das Imagens e Análise	43

Reconstrução Tomográfica	43
Análise Quantitativa	44
Limites Normais	44
Geração dos limites normais e critérios de anormalidade	45
Angiografia Coronariana	45
Análise Estatística	46
Resultados.....	47
Distribuição dos Limites Normais	47
Determinação dos Critérios de Anormalidade.....	50
Validação Prospectiva	51
Discussão	56
Conclusão.....	59
Referências.....	60
ARTIGO EM INGLÊS.....	Erro! Indicador não definido.

BASE TEÓRICA

1. Introdução

A cintilografia miocárdica (CM) com cortes tomográficos (“Single Photon Emission Computed Tomography”- SPECT) é um dos métodos diagnósticos não invasivos mais utilizados na investigação e manejo de pacientes com cardiopatia isquêmica (CI). A técnica da CM SPECT baseia-se na injeção de um radiotraçador que se distribui no miocárdio proporcionalmente ao fluxo coronariano. A radiação gama emitida pelo decaimento do radionuclídeo injetado é detectada por uma gama-câmara que produzirá imagens planares do miocárdio. Estas imagens planares serão usualmente adquiridas ao longo de um arco de 180° ao redor do tórax do paciente, desde a projeção oblíqua anterior direita até a projeção oblíqua posterior esquerda, e reconstruídas com o uso de algoritmos matemáticos, o que determinará a distribuição tridimensional do radiotraçador (imagens tomográficas) (1-6).

Artefatos causados por atenuação por tecidos moles, espalhamento (“scatter”) e redução da resolução espacial distância-dependente degradam a qualidade da imagem da CM SPECT diminuindo a acurácia do método. Os artefatos por atenuação mamária, atenuação pela parede torácica lateral (pacientes obesos), pelo abdômen e por atenuação diafragmática podem mimetizar anormalidades reais da perfusão miocárdica, diminuindo a especificidade e a taxa de normalidade (“normalcy rate”) do teste (7,8).

Revisão das imagens planares seqüenciais (“raw data”), estudo cintilográfico em posição prona (decúbito ventral) (9, 10) e estudo sincronizado com o eletrocardiograma (“gated”) (11) auxiliam no reconhecimento e na redução dos artefatos de atenuação, otimizando a interpretação do

exame. No entanto, estas técnicas solucionam indiretamente o problema e apresentam limitações específicas.

A análise quantitativa que utiliza base de dados de pacientes normais também tem sua eficácia limitada pelos efeitos de atenuação (12). A análise quantitativa da CM SPECT auxilia na interpretação das imagens e aumenta a confiabilidade do método, pois permite a comparação de estudos de um mesmo paciente ao longo do tempo ou após intervenção de maneira objetiva, diminuindo a variabilidade inter e intra-observador. Através da análise da base de dados se determina um padrão de normalidade e anormalidade da perfusão miocárdica nos diferentes segmentos do ventrículo esquerdo para homens e mulheres (13-21). No entanto, a principal limitação deste tipo de análise é a não diferenciação entre artefato e defeito perfusional real.

Diversos estudos publicados na literatura relataram aumento da especificidade e da taxa de normalidade dos estudos de perfusão miocárdica com o uso de técnicas de correção de atenuação (CA), sem perda significativa de sensibilidade (22-25) para detecção de cardiopatia isquêmica (CI). A análise quantitativa também pode ter seus resultados incrementados com o uso da CA (22). A diminuição da variabilidade da distribuição do radiotraçador relacionada ao sexo e biótipo do paciente permite a criação de uma base de dados gênero-independente que será menos afetada por artefatos de atenuação.

A seguir, o autor apresentará revisão sobre os artefatos de atenuação e as suas conseqüências, as bases da técnica de CA, bem como a implicância clínica da CA nos estudos de perfusão miocárdica e a sua influência sobre a análise quantitativa, além das limitações e perspectivas futuras desta técnica.

2. Correção de Atenuação

2.1 Artefatos de atenuação e espalhamento

O processo de formação de imagem em cardiologia nuclear depende de um fóton que, emitido como radiação gama por um radioisótopo (tecnécio-99m [Tc-99m], por exemplo) ou como raio-X secundário no decaimento do Tálcio-201 (Tl-201), possa ultrapassar os tecidos do corpo humano para que seja detectado pela gama-câmara. A possibilidade de que isto ocorra é menor quanto maior a chance de interação deste fóton no corpo do paciente. Se considerarmos a energia dos fótons mais comumente utilizados em cardiologia nuclear, espalhamento Compton e absorção fotoelétrica são os principais tipos de interações de fótons com os tecidos do nosso organismo (26).

Quando um fóton interage com um meio atenuador, este cede energia para o meio, sendo desviado da sua trajetória inicial com uma energia inferior à energia do fóton incidente. Esta interação é conhecida como espalhamento Compton. Este tipo de interação degrada a qualidade da imagem e diminui a resolução espacial, dependendo diretamente da energia inicial do fóton emitido. Estes fótons com menor energia não ficam necessariamente excluídos do processo de formação da imagem pelo fato da janela de aceitação de energia utilizada para o processo de formação da imagem muitas vezes incorporar estes fótons. A razão de fótons que sofrem espalhamento e que são incluídos na janela de energia em relação aos fótons que não são afetados por este tipo de fenômeno (fração de espalhamento) é de 0,34 para Tc-99m (27) e 0,95 para Tl-201 (28). Este é um dos motivos pelo qual a imagem com agentes marcados com Tc-99m (energia predominante de 140 KeV) tem qualidade superior de imagem. O radioisótopo Tl-201 possui energia predominante entre 68 e 80 keV, sendo por isso muito suscetível a este tipo de interação e apresentando freqüentemente qualidade de imagem sub-ótima, principalmente em pacientes obesos.

Quando o fóton repassa toda sua energia a um elétron, este é ejetado com esta energia menos a energia de ligação do elétron. Esta interação é conhecida como absorção fotoelétrica (26). A fração de fótons que serão transmitidos através do meio atenuador, ou a fração transmitida (FT), depende do coeficiente de atenuação linear e da espessura do meio atenuador através do qual os fótons transitam, como demonstra a fórmula a seguir:

$$FT = e^{-\mu x}$$

FT= fração transmitida

μ = coeficiente de atenuação linear

x= espessura do meio atenuador

Portanto, a FT depende dos diferentes coeficientes de atenuação dos tecidos do organismo e da espessura do paciente que está entre o local que emite a radiação (por exemplo, o miocárdio) e a gama-câmara. Logo, fótons que transitam por tecido muscular, ósseo ou pulmonar vão sofrer diferentes níveis de atenuação.

A influência da atenuação é bem caracterizada no diferente padrão da distribuição relativa de contagens entre homens e mulheres e demonstrada nos mapas polares de indivíduos de baixo risco para cardiopatia isquêmica. Está bem estabelecido que uma diminuição de contagens na parede anterior de mulheres, devido à atenuação mamária, e uma diminuição de contagens na parede inferior em homens, devido à atenuação diafragmática, são variantes da normalidade (17, 29). Esta variação resulta em uma menor acurácia diagnóstica visual e da análise quantitativa (7, 13, 29). Artefatos secundários à atenuação por tecidos moles, predominantemente na parede lateral do

tórax em pacientes obesos, também diminuem a acurácia diagnóstica da CM-SPECT. A especificidade é diminuída quando defeitos secundários à atenuação mimetizam defeitos perfusionais reais. A sensibilidade pode ser afetada quando os artefatos de atenuação se superimpõem a defeitos perfusionais reais. Além disto, a variação da FT pode resultar em distorções da geometria do miocárdio (30).

A revisão das imagens planares seqüenciais permite ao interpretador o reconhecimento das estruturas anatômicas que podem provocar artefatos de atenuação, como por exemplo a posição da mama e do diafragma em relação ao miocárdio. As imagens em decúbito ventral são especialmente úteis nos casos de atenuação diafragmática (9,10), já que alteram a relação entre o diafragma e a parede inferior do ventrículo esquerdo, permitindo observar a normalização da atividade do radiofármaco na parede inferior nos casos em que a atenuação diafragmática é a causa do defeito perfusional. O estudo funcional do ventrículo esquerdo também é ferramenta útil para a diferenciação entre artefato e defeito perfusional real (11). Nos casos em que observa-se defeito perfusional presente na etapa do estresse e repouso (defeito perfusional fixo), se a motilidade e o espessamento sistólico forem normais, há grande probabilidade de que esta alteração seja decorrente de artefato de atenuação. No entanto, se a motilidade e/ou o espessamento sistólico estiverem alterados, o defeito perfusional deve ser considerado real. Contudo, estas técnicas compensatórias têm limitações. As imagens em decúbito ventral provocam outros artefatos (em parede anterior e lateral), além de muitas vezes ser desconfortável para o paciente e contraproducente para o laboratório de medicina nuclear, já que é necessária outra aquisição de imagens. A capacidade da análise funcional em diferenciar artefatos de defeitos perfusionais reais pode ser afetada pela posição do meio atenuador. Uma diferente posição da mama ou do diafragma nas etapas do estresse e de repouso pode sugerir defeito perfusional reversível e, conseqüentemente,

mimetizar isquemia miocárdica. Nesta situação, a análise funcional não auxiliará adequadamente, pois segmentos isquêmicos na CM SPECT podem apresentar motilidade e espessamento sistólico normais, tendo em vista que a imagem funcional relacionada ao estresse é realizada após período variável de tempo (aproximadamente entre 30 a 60 minutos). Este período é suficiente para permitir normalização da função contrátil do segmento ou parede comprometidos (31, 32). Portanto, é necessário um método que diferencie artefatos de defeitos perfusionais reais que contemple todas estas situações e que possa ser realizado de maneira objetiva e direta, sem necessidade de tempo adicional de aquisição. A técnica de correção de atenuação preenche estes critérios e será discutida a seguir.

2. 2 Técnica de Correção de Atenuação

A técnica de CA requer uma estimativa da distribuição dos coeficientes de atenuação não uniformes no tórax e no abdômen. A informação específica da distribuição espacial dos coeficientes de atenuação possibilita o cálculo da atenuação que ocorre sobre um fóton quando este é emitido de um certo órgão a um determinado ângulo, o que posteriormente possibilitará a criação de um mapa de transmissão. A realização de um mapa de transmissão de ótima qualidade é fundamental para a realização da CA. Os métodos iniciais de CA para SPECT que foram comercializados, como o método de Chang (33) e o método de Sorenson (34) não foram validados clinicamente para uso em estudos de perfusão miocárdica. A realização da imagem de transmissão tornou-se a técnica de escolha para a realização da CA e é baseada nos princípios da tomografia computadorizada, que utiliza uma fonte externa que proporciona as informações anatômicas do paciente necessárias à construção do mapa de transmissão (35).

Os softwares de CA de segunda geração se caracterizam por gerar mapas de transmissão de alta qualidade e incorporar correção de espalhamento, correção de “cross-talk” e compensação da redução da resolução espacial distância-dependente. A correção de espalhamento é particularmente importante, pois diminui a correção inadequada que pode resultar da não remoção do espalhamento antes ou durante o processo de reconstrução da imagem. Também é importante a correção de “cross-talk”, que corrige a interferência da energia da emissão sobre a qualidade do mapa de transmissão (36, 37). Para a realização de todas estas correções, é necessário a aquisição de 3 diferentes janelas de energia: uma para emissão (fotopico para perfusão), uma para transmissão (fotopico da fonte de transmissão) e uma terceira para o espalhamento. Por uma questão de objetividade, o autor referirá esta técnica de correção de atenuação que engloba outras correções apenas como correção de atenuação.

Enquanto as imagens de emissão são originárias de um órgão que emite radiação que será captada pela gama-câmara (como por exemplo as imagens do miocárdio realizadas com Tl-201 ou agentes marcados com Tc-99m), as imagens de transmissão são formadas pelas medidas da atenuação que uma fonte radioativa externa sofre através do paciente. O resultado é um conjunto de imagens de transmissão que reflete a anatomia do paciente semelhante a uma estudo radiológico do tórax (Figura 1).

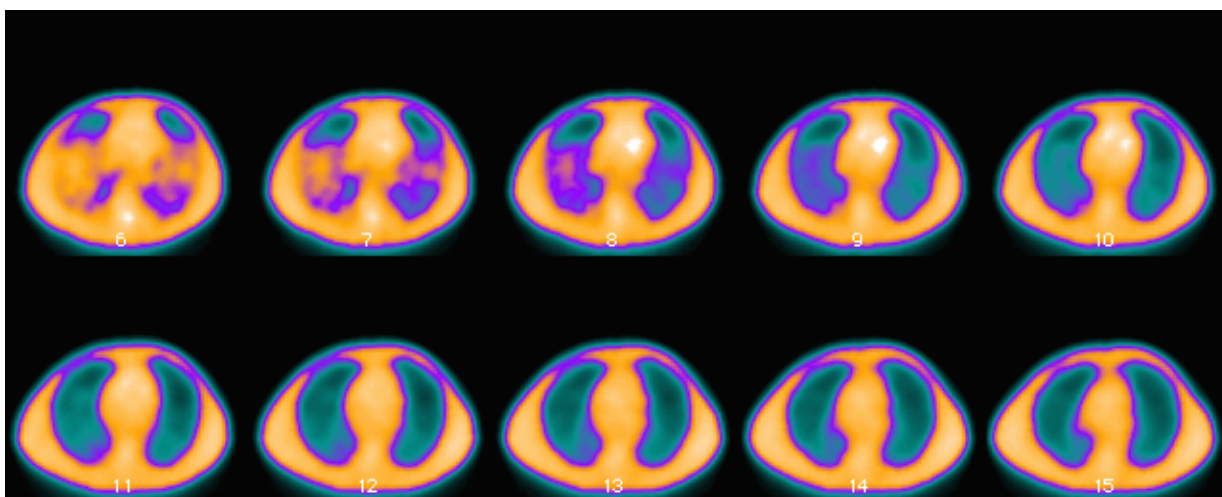


Figura 1. Mapa de transmissão em indivíduo do sexo masculino demonstrando as estruturas anatômicas do tórax. As informações deste mapa são utilizadas para os cálculos dos coeficientes de atenuação.

O objetivo primário das imagens de transmissão é realizar uma estimativa específica dos coeficientes de atenuação do paciente. As imagens de transmissão podem ser adquiridas simultaneamente ou não às imagens de emissão. Uma fonte radioativa externa é posicionada de um

lado do paciente e um detector é posicionado em posição diametralmente oposta para a realização da medida da intensidade transmitida. Após a coleta da informação das intensidades transmitidas, estas projeções das imagens de transmissão são comparadas à uma aquisição sem nenhum objeto atenuador entre a fonte externa e o detector (transmissão de referência ou “blank scan”). Esta aquisição é realizada sempre no início do dia, sendo necessária para calcular os coeficientes de atenuação e para minimizar as variações do detector e da fonte radioativa externa que possam afetar estes coeficientes (30). A medida da diferença entre a intensidade da transmissão com e sem o paciente é necessária para a determinação da FT e da estimativa do μ (coeficiente de atenuação linear), conforme demonstrado na fórmula a seguir:

$$\mu = [\ln(1/FT)]/x.$$

FT= fração transmitida

μ = coeficiente de atenuação linear

x= espessura do meio atenuador

A aquisição de imagens em um arco de 180° é suficiente para a reconstrução do mapa de transmissão. Os algoritmos de retroprojeção filtrada podem ser utilizados se o número de contagens for suficiente, o que pode não ocorrer em pacientes obesos ou se a fonte externa de radiação está com sua atividade diminuída. Os algoritmos com reconstrução iterativa têm sido utilizados para a realização de CA por proporcionarem mapas de transmissão de ótima qualidade e de maior acurácia na reconstrução das imagens de emissão e transmissão, quando comparadas à retroprojeção filtrada (38, 39, 40). Este fato somado à maior velocidade dos computadores modernos tornou a

reconstrução iterativa o método de reconstrução preferido para a implementação da CA. Após a etapa de reconstrução e obtenção do mapa de transmissão, as informações obtidas são utilizadas para a realização das correções necessárias nas imagens de emissão, obtendo-se uma imagem corrigida para atenuação.

Existem diversos tipos de sistemas já validados clinicamente que realizam CA. O primeiro sistema a ser comercializado que utilizou um sistema de transmissão para a realização de CA utilizou uma fonte externa radioativa para a transmissão e uma gama-câmara de 3 detectores, onde um detector era responsável pelas imagens de transmissão e os restantes pelas imagens de emissão (41). Este sistema utiliza colimação convergente para a aquisição das imagens de emissão e aquisição simultânea das imagens de emissão e transmissão, minimizando os artefatos secundários a diferentes posições do paciente na aquisição das imagens. Se o método de CA utilizado não usa aquisição simultânea e o paciente assumir uma posição diferente entre as imagens de transmissão e emissão, a correção não será adequada e, conseqüentemente, as imagens não irão refletir a real situação do paciente. A vantagem deste sistema é a alta eficiência da aquisição das imagens de transmissão devido à geometria dos colimadores. A desvantagem é o grande número de exames com truncagem devido ao pequeno campo de visão. Outros autores utilizaram este sistema modificado com colimadores paralelos e fonte externa com Americio-241. Este sistema apresenta um campo de visão maior mas não é comercializado (22, 42). O sistema de CA mais utilizado é o que utiliza gama-câmara de 2 detectores a 90° com aquisição simultânea das imagens de transmissão e emissão. Este sistema utiliza fontes radioativas externas de Gadolínio-153 (Gd-153) que movem-se em posição diametralmente oposta aos detectores, realizando uma varredura do corpo do paciente para a realização das imagens de transmissão e geração do mapa de atenuação (43) (Figura 2). Este sistema pode ser utilizado com campos de visão de diferentes dimensões,

minimizando as chances de truncagem. A sua sensibilidade geométrica está reduzida pelo fato da fonte externa permanecer sobre o paciente por um período de tempo. Outro sistema utiliza múltiplas fontes externas fixas de radiação, que emitem radiação simultaneamente em todo o campo de visão, aumentando a sensibilidade do mapa de atenuação (44). A atividade da fonte externa não é uniforme, o que minimiza a incidência de fótons não atenuados que são emitidos além do limite do corpo do paciente, otimizando-se a penetração dos fótons nos locais do corpo de maior diâmetro e diminuindo-se o tempo morto do detector. Outro sistema que utiliza fontes externas pontuais de Bário-133 para a realização das imagens de transmissão também tornou-se disponível recentemente (30).

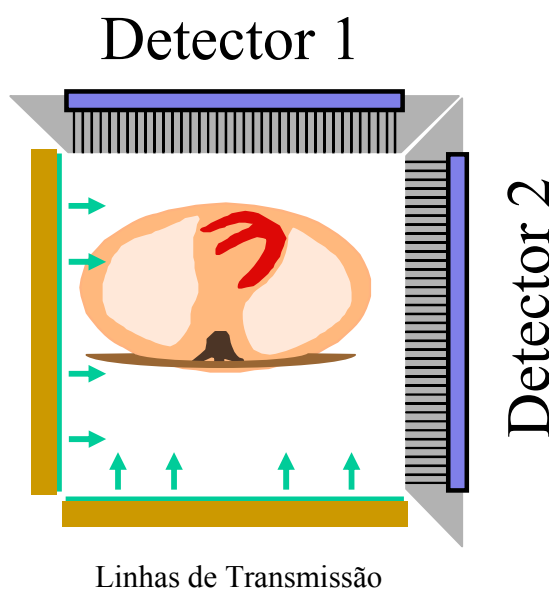


Figura 2. Sistema de CA que utiliza gama-câmara de 2 detectores a 90° com aquisição simultânea das imagens de transmissão e emissão. Este sistema utiliza fontes radioativas externas de Gd-153 que movem-se em posição diametralmente oposta aos detectores, realizando uma varredura do corpo do paciente para a realização das imagens de transmissão e posterior correção de atenuação.

Recentemente, um sistema que utiliza um tubo de raio-X para a realização dos mapas de transmissão também tem sido utilizado para a realização de CA. Este sistema acopla um equipamento de raio-X a uma gama-câmara para SPECT, apresentando um fluxo intenso de fótons, o que possibilita a aquisição de mapas de transmissão de alta qualidade (45). No entanto, pela necessidade deste sistema realizar a aquisição de imagens de emissão e transmissão de forma seqüencial, a ocorrência de movimentos involuntários do paciente entre estas 2 etapas pode gerar artefatos e, conseqüentemente, correção de atenuação inadequada. Independente do método utilizado, a aquisição de mapas de transmissão de ótima qualidade é crucial para a obtenção de estudos de perfusão miocárdica com CA fidedignos. Este tema será discutido no próximo tópico.

2.3 Controle de Qualidade

O controle de qualidade do mapa de transmissão é fundamental na CA. Esta etapa deve ser realizada sistematicamente e de maneira satisfatória para que não sejam obtidos exames de qualidade sub-ótima com imagens que não reflitam a real situação do paciente (46).

Diversos fatores contribuem para a obtenção de um mapa de transmissão de ótima qualidade. A imagem de transmissão de referência deve ser realizada diariamente no início da jornada de trabalho. A equipe deve ser treinada adequadamente para assegurar que todas as etapas do controle de qualidade sejam cumpridos. A reconstrução adequada das imagens de transmissão requer que os limites do corpo do paciente permaneçam no campo de visão em todas as projeções. No entanto, em pacientes muito grandes ou obesos, isto pode não ocorrer e uma parte do corpo pode ficar fora do campo de visão. Isto resulta em truncagem do mapa de transmissão, o que provoca um impacto negativo na qualidade e informação do mapa (47, 48). O número de contagens também é fator crítico na obtenção de CA de ótima qualidade (Figura 3).

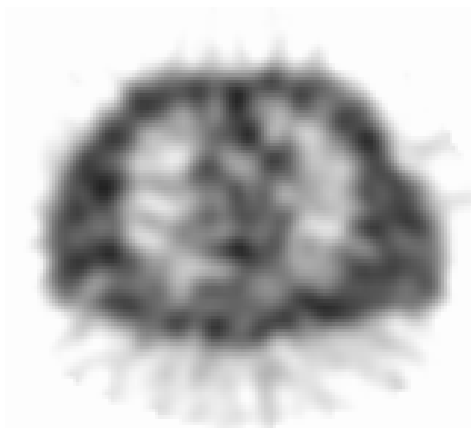
**Projeção anterior (A)****Projeção lateral (B)****Mapa de transmissão (C)****Mapa de transmissão (D)****Mapa de Transmissão (E)**

Figura 3. As figuras A e B demonstram mapa de transmissão em paciente obeso com parte do corpo fora do campo de visão. Isto resulta em truncagem do mapa de transmissão, o que provoca um impacto negativo (flecha) na qualidade e informação do mapa (C). A quantidade de contagens também é fator crítico para a obtenção de CA de ótima qualidade. A figura D demonstra mapa de transmissão com baixas contagens e a figura E mapa com contagens adequadas.

Mapas de transmissão com baixas contagens não devem ser aceitos pelo fato da CA não ser adequada nestes casos (49). O número de contagens no mapa de transmissão depende da intensidade radioativa da fonte de transmissão. Portanto, deve-se levar em conta a meia-vida da fonte radioativa externa, usualmente Gd-153 (242 dias). Neste caso, após aproximadamente 12 meses, reduz-se significativamente a quantidade de contagens necessárias para a realização de um mapa de transmissão de qualidade adequada. Este aspecto pode ser controlado pela revisão sistemática da qualidade das fontes e conseqüente troca quando necessário. Outros fatores devem ser revisados para a obtenção de estudos com qualidade ótima, como a ocorrência de movimento do paciente e o registro adequado das imagens de transmissão e emissão.

Recentemente foi criado um programa de controle de qualidade automático, realizado após os algoritmos de processamento do estudo cintilográfico, que auxilia o médico na detecção de problemas técnicos que possam provocar artefatos nas imagens corrigidas para atenuação (49). A implementação de melhores algoritmos para controle de qualidade e a obtenção de mapas de transmissão de alta qualidade são um diferencial entre os softwares de CA de primeira e segunda geração, sendo seguramente responsáveis pelos melhores resultados clínicos desta técnica. Este aspecto será discutido no próximo tópico.

2.4 Aplicações Clínicas da Correção de Atenuação

Diversos estudos na literatura relataram o impacto da correção de atenuação sobre a CM SPECT. Estes estudos demonstraram, de maneira geral, aumento significativo da taxa de normalidade e especificidade sem perda da sensibilidade para detecção de CI.

Ficaro e colaboradores avaliaram a acurácia diagnóstica da CM SPECT de estresse utilizando Tc-99m sestamibi e CA (22). Sessenta pacientes com CI documentada por angiografia e 59 pacientes com < 5% de probabilidade para CI foram submetidos a estudos de perfusão miocárdica com aquisição simultânea de emissão e transmissão em uma gama-câmara com 3 detectores utilizando fonte externa radioativa de Americio-241. A análise quantitativa dos estudos corrigidos para atenuação foi realizada com base de dados normal gênero-independente. Neste estudo, as taxas de normalidade da análise visual e quantitativa dos estudos sem CA foi de 88% e 76% e dos estudos com CA de 98% e 95%, respectivamente ($p < 0,05$). Considerando-se obstruções coronarianas $\geq 70\%$, a sensibilidade da análise visual e quantitativa dos estudos sem CA foi de 84% e 93% e dos estudos com CA de 93% e 98%, respectivamente ($p = \text{NS}$). A especificidade da análise visual e quantitativa dos estudos sem CA foi de 56% e 62% e dos estudos com CA de 88% em ambas análises, respectivamente ($p < 0,05$). Portanto, este foi o primeiro estudo que demonstrou, de maneira convincente, que a CA pode aumentar significativamente a taxa de normalidade e especificidade da CM SPECT no diagnóstico de CI. Este estudo foi realizado em um grupo heterogêneo de pacientes, e não apenas naqueles propensos a apresentarem artefatos de atenuação devido ao seu peso ou índice de massa corporal.

Hendel e colaboradores realizaram o primeiro estudo multicêntrico prospectivo que avaliou a eficácia da CA nos estudos de perfusão miocárdica (25). A população estudada foi composta por 96 pacientes com CI documentada por angiografia (obstruções coronarianas $\geq 50\%$) e 88 pacientes com baixo risco para CI. A comparação da acurácia diagnóstica entre os estudos corrigidos e não

corrigidos para atenuação foi realizada com análise visual ou visual mais quantitativa (base de dados separada para homens e mulheres). A sensibilidade da análise visual para a detecção de CI foi de 76% para os estudos não corrigidos e 75% para os estudos com CA ($p=NS$). Quando se combinou a análise visual com a análise quantitativa, não houve acréscimo estatisticamente significativo na sensibilidade dos estudos com CA (78%, $p=NS$). A especificidade dos estudos sem CA foi de 50% e de 44% nos estudos com CA ($p=NS$). Entretanto, a taxa de normalidade da análise visual foi significativamente superior nos estudos com CA (86% sem CA vs 96% com CA, $p=0,011$). Quando a análise quantitativa foi associada à análise visual, a taxa de normalidade também foi de 86% nos estudos sem CA e 97% nos estudos com CA ($p=0,007$). No entanto, este estudo demonstrou uma menor sensibilidade dos estudos com CA para o diagnóstico de CI comprometendo múltiplos vasos e doença da artéria coronária direita.

Links e colaboradores realizaram estudo multicêntrico para avaliar os resultados da combinação da CA com a redução da resolução espacial distância-dependente e correção de movimento (CMo) (23). Foram avaliados 112 pacientes (51 pacientes com CI) com estudos de perfusão miocárdica utilizando Tc-99 sestamibi ou Tl-201. A análise visual demonstrou que as correções combinadas (CA e CMo) apresentaram sensibilidade semelhante à sensibilidade obtida apenas com correção de movimento (84% e 88%, respectivamente, $p=NS$). No entanto, a especificidade das correções combinadas foi superior à obtida com correção de movimento apenas (92% e 69%, respectivamente, $p=0,002$). Seguindo esta mesma linha, Links e colaboradores analisaram o ganho de acurácia no diagnóstico de CI quando CA e avaliação funcional foram combinadas (50). Sessenta e seis indivíduos foram estudados (32 pacientes com CI). As imagens foram avaliadas após 4 diferentes formas de reconstrução: apenas com CMo, análise funcional associado à CMo, CMo associado à CA e CMo associado à CA e análise funcional. Os autores

relataram que a combinação de CMO, CA e análise funcional apresentou a maior sensibilidade e taxa de normalidade (96% e 85%, respectivamente, $p=0,05$ para sensibilidade e $p<0,001$ para taxa de normalidade), quando comparados com os resultados das demais formas de reconstrução. Estes dois estudos demonstraram o acréscimo na informação diagnóstica para CI quando a CA é associada ao método de correção de movimento e à informação obtida com o estudo funcional do ventrículo esquerdo.

Gibson (51) e colaboradores também demonstraram a utilidade da CA na análise de imagens de perfusão miocárdica apenas de estresse. Os autores analisaram 652 pacientes submetidos a CM SPECT com Tc-99 sestamibi e perfusão normal na etapa do estresse por um período de aproximadamente 24 meses. Todos os pacientes realizaram estudos com e sem CA. Trinta e sete por cento dos pacientes apresentaram alterações na CM secundárias à atenuação mamária ou diafragmática que necessitariam de estudo em repouso se estes artefatos não fossem corrigidos pela CA. Este grupo de pacientes apresentou uma incidência de 0,6% de eventos cardíacos neste período. Heller e colaboradores interpretaram 90 estudos cintilográficos apenas de estresse de forma sequencial: somente a imagem de perfusão, imagem de perfusão associada à função ventricular e imagem de perfusão e função associados à correção de atenuação (52). Quando apenas a imagem perfusional foi utilizada, 37% dos estudos foram interpretados como definitivamente normal ou anormal e 77% necessitariam a imagem de repouso. O estudo funcional do ventrículo esquerdo não alterou significativamente estes resultados. O acréscimo da CA aumentou em 84% o número de exames interpretados como definitivamente normal ou anormal ($p<0,005$) e reduziu em 43% a necessidade do estudo em repouso ($p<0,005$). Estes estudos indicaram que a CA pode reduzir significativamente a necessidade de estudos de perfusão em repouso, tendo esta abordagem excelente valor preditivo negativo e capacidade de aumentar o grau de certeza diagnóstica.

Sendo assim, baseados nas informações publicadas na literatura, a Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear e a Sociedade de Medicina Nuclear recentemente publicaram posição recomendando que, “quando disponível e tecnicamente factível, a correção de atenuação deve ser utilizada em conjunto com o estudo sincronizado com o eletrocardiograma, para maximizar a acurácia diagnóstica e a utilidade clínica da cintilografia miocárdica com técnica tomográfica” (53).

2.5 Análise Quantitativa e Correção de Atenuação

A avaliação da perfusão miocárdica através da análise quantitativa permite a avaliação objetiva da distribuição do radiotraçador no miocárdio, diminuindo a variação inter e intra-observador e possibilitando uma análise objetiva do paciente ao longo de um período de tempo. Além disso, apresenta excelente sensibilidade e especificidade quando comparada à análise visual. Inicialmente esta técnica foi desenvolvida em estudos com Tl-201 e posteriormente em estudos de perfusão miocárdica com agentes marcados com Tc-99m (13-21). A análise quantitativa baseia-se na comparação do estudo de perfusão miocárdica com uma base de dados de pacientes normais utilizando critérios de anormalidade pré-estabelecidos.

O desenvolvimento da base de dados normal e dos critérios de anormalidade da análise quantitativa obedece 3 etapas: 1) seleção de um grupo de pacientes com baixa probabilidade pré-teste para cardiopatia isquêmica (<5%) para determinação dos padrões de distribuição normal para um radiotraçador específico; 2) análise de um grupo de pacientes com CI suspeita ou estabelecida por no mínimo 2 interpretadores para determinação dos critérios de anormalidade que serão utilizados na análise; 3) validação dos critérios de normalidade e anormalidade em grupo prospectivo de indivíduos normais e com CI utilizando a cineangiocoronariografia como método padrão-ouro para determinação de sensibilidade e especificidade, e utilizando a probabilidade clínica de CI para determinação da taxa de normalidade. Desta forma, na análise quantitativa de estudos sem CA, são obtidos diferentes padrões de normalidade (base de dados normal) e critérios de anormalidade para homens e mulheres.

Na análise quantitativa o estudo de perfusão miocárdica de um determinado paciente é comparado com uma base de dados normal para o sexo e o radiotraçador utilizado (Tl-201 ou agentes marcados com Tc-99m), sendo representado em mapas polares. Os mapas polares demonstram a distribuição das contagens do radiofármaco pixel por pixel nas etapas de repouso e

estresse, sendo os defeitos perfusionais considerados significativos se estiverem abaixo da média considerada normal para o paciente. A quantificação da diferença entre o mapa polar do estresse e do repouso determinará o mapa polar da reversibilidade. Este é comparado com uma base de dados para possibilitar a diferenciação entre isquemia e necrose. Se a melhora da perfusão no repouso estiver acima do limite estabelecido pela base de dados, a reversibilidade é significativa, ou seja, é caracterizada como isquemia.

Cada pixel representado no mapa polar se correlaciona com uma determinada região anatômica do ventrículo esquerdo, permitindo a quantificação objetiva da extensão e da severidade do defeito perfusional. Uma representação dos 3 territórios vasculares principais (artérias descendente anterior esquerda, circunflexa e coronária direita) é definida para quantificação dos defeitos perfusionais regionais (16). No exemplo da Figura 4, os segmentos que apresentam diminuição significativa da perfusão são demonstrados em preto, sendo que a reversibilidade significativa aparece em branco, o que possibilita a quantificação da extensão e da reversibilidade do defeito perfusional. Uma escala de cores é utilizada para indicar o número de desvios-padrão que cada pixel apresenta abaixo da média esperada para o paciente, permitindo também a demonstração de um mapa polar de desvios-padrão e conseqüente quantificação da severidade do defeito. Cabe ressaltar que as cores utilizadas para a apresentação do defeito perfusional nas etapas de estresse e repouso e para a demonstração da reversibilidade podem variar conforme o software utilizado.

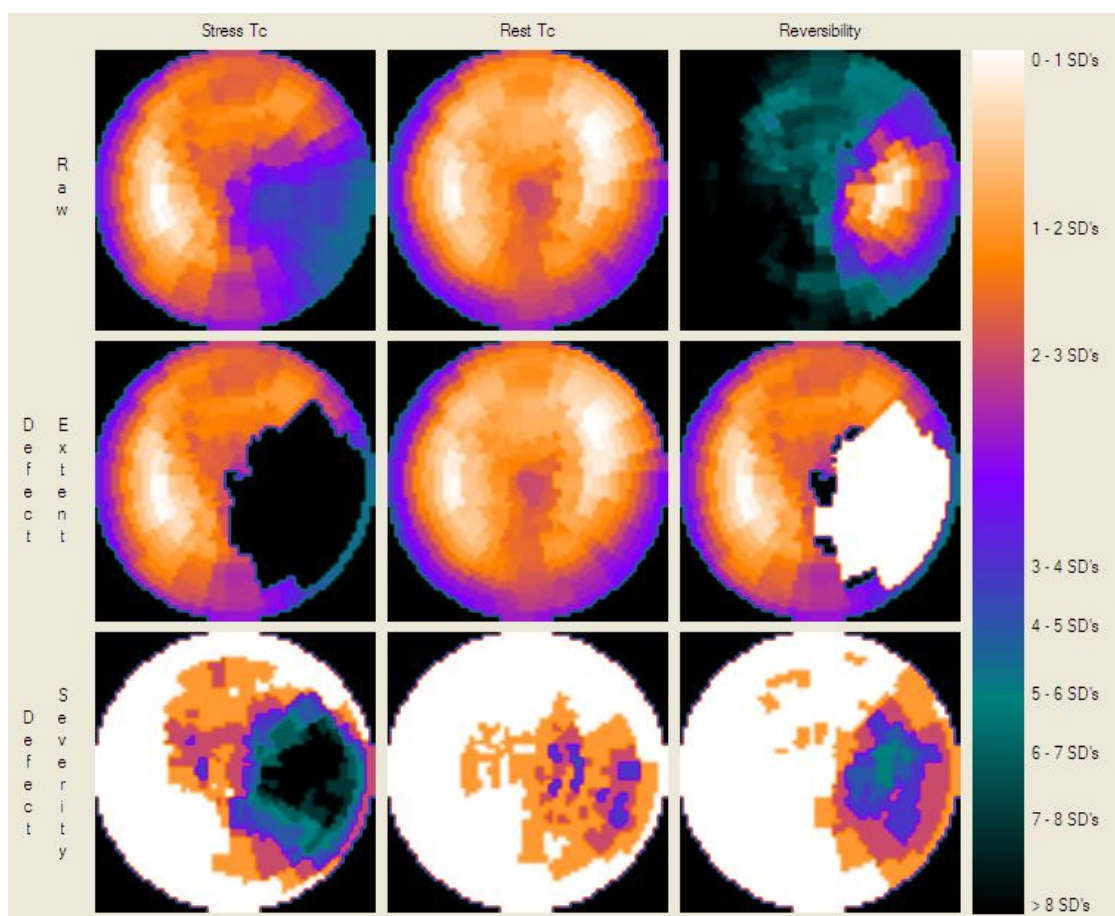


Figura 4. Mapas polares (da esquerda para direita; estresse, repouso e reversibilidade): Linha superior: representação da distribuição das contagens do radiofármaco do paciente no estresse, no repouso, e reversibilidade. Linha central: mapas polares demonstram defeito perfusional estatisticamente significativo em parede lateral e segmento ínfero-lateral ao estresse (área escura do primeiro mapa polar), com reversibilidade significativa em repouso (área branca do terceiro mapa polar), quando comparados à base de dados de pacientes normais e de reversibilidade. Linha inferior: mapas polares de severidade demonstrando número de desvio-padrões abaixo da média normal da distribuição de contagens para o estresse e repouso e acima da média normal para reversibilidade.

Como já foi citado anteriormente, o padrão da distribuição da perfusão em homens e mulheres é diferente. Devido à atenuação diafragmática e à atenuação mamária, observa-se diminuição da atividade do radiofármaco na parede inferior em homens e na parede anterior em mulheres, respectivamente. Este padrão perfusional é considerado na criação das bases de dados de pacientes normais utilizados na análise quantitativa (29). No entanto, dependendo do grau de severidade do artefato de atenuação, a análise quantitativa não diferencia o artefato de atenuação do defeito perfusional real, o que diminui a especificidade deste método. Esta característica é considerada uma limitação da análise quantitativa (19, 54). Já foi demonstrado que a acurácia da análise quantitativa pode ser afetada pelos artefatos de atenuação (12). Hansen e colaboradores avaliaram 607 pacientes submetidos a CM SPECT com exercício e Tl-201 e demonstraram que a acurácia da análise quantitativa apresentou redução estatisticamente significativa em pacientes com índice de massa corporal (IMC) > 30 (IMC < 30, área sob a curva = $0,92 \pm 0,02$; IMC > 30, área sob a curva = $0,86 \pm 0,03$; $p < 0,05$). Estes 2 grupos não diferiram na severidade da cardiopatia isquêmica ou na frequência cardíaca máxima e duplo produto atingidos durante o exercício. O desenvolvimento de base de dados de pacientes normais corrigida para atenuação pode permitir a redução dos efeitos da atenuação na análise quantitativa, podendo aumentar a sua especificidade, além de permitir o desenvolvimento de base de dados normal gênero-independente (55).

A criação de uma base de dados normais e critérios de anormalidade em estudos corrigidos para atenuação obedece metodologia semelhante àquela utilizada para a análise quantitativa não corrigida para atenuação. A principal diferença é a necessidade de utilizar apenas metade dos pacientes, já que a CA reduz as diferenças na distribuição do radiotraçador entre homens e mulheres, tornando mais homogêneo o aspecto da imagem do miocárdio normal (55). Sendo assim, não se torna necessária a distinção entre critérios de normalidade e anormalidade, o que acarreta

menor custo no desenvolvimento da técnica. Da mesma forma que na análise quantitativa convencional (não corrigida para atenuação), é necessário o desenvolvimento de critérios para cada radiotraçador (56), bem como a criação de base de dados e critérios de anormalidade para cada sistema de CA utilizado.

2.6 Limitações

A técnica de CA evoluiu muito desde as primeiras avaliações clínicas de softwares de primeira geração. A evolução se deu predominantemente na qualidade dos mapas de transmissão e em efetivos métodos de controle de qualidade. É crucial que o software seja validado clinicamente e a equipe do laboratório de medicina nuclear execute controles de qualidade diários da gama-câmara e de cada paciente adquirido. Também é necessário o envolvimento de toda a equipe nesta metodologia (médicos, físicos, tecnólogos), e isto requer treinamento, tempo e um conhecimento, principalmente por parte do médico, que o aspecto da perfusão e da distribuição do radiofármaco no miocárdio é diferente nos estudos com CA. Além disto, o custo da reposição das linhas de transmissão de Gd-153, que deve ser realizada aproximadamente a cada 12 meses, ainda é alto no nosso meio.

2.7 Aplicações Futuras

A CA pode oferecer benefício potencial em diversas situações relacionadas ao manejo de pacientes com suspeita ou diagnóstico estabelecido de CI. Pequenos estudos preliminares sugerem que CA pode incrementar a acurácia no reconhecimento de viabilidade miocárdica (57, 58), bem como no reconhecimento de lesões de tronco (59) e possivelmente lesões de 3 vasos. A quantificação absoluta do fluxo, atualmente possível apenas com técnica por emissão de pósitrons (PET), pode tornar-se factível com a implementação de técnicas de correção de atenuação (60),

tornando-se um passo definitivo para o aumento da acurácia diagnóstica da CM-SPECT em pacientes com comprometimento multivascular e presença de “isquemia balanceada”. Além disto, a melhor categorização de pacientes de baixo risco para eventos cardíacos pelo reconhecimento e correção de artefatos de atenuação pode incrementar o valor prognóstico da CM-SPECT.

3. Conclusão

Diversos estudos demonstraram o valor clínico da CA na cintilografia de perfusão miocárdica com cortes tomográficos sincronizada com ECG no diagnóstico da CI. Os dados existentes na literatura foram considerados suficientes pela Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear e Sociedade de Medicina Nuclear para que estas publicassem posição recomendando o uso da CA sempre que disponível e possível. Deve-se ressaltar que para atingir ótimos resultados com a CA, deve-se realizar controle de qualidade rígido e treinamento adequado dos físicos, tecnólogos e médicos visando o reconhecimento das diferentes características das imagens corrigidas para atenuação. O melhor reconhecimento da isquemia balanceada, o incremento do valor prognóstico e a possibilidade de quantificação absoluta com SPECT são aplicações futuras promissoras. A CA pode também incrementar os resultados da análise quantitativa utilizada na interpretação da CM SPECT. A seguir será apresentado estudo demonstrando o desenvolvimento da técnica de análise quantitativa com CA e os resultados de sua aplicação em um grupo de pacientes obesos.

Referências

1. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico A, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 905-914.
2. Beller GA. *Clinical Nuclear Cardiology: Detection of Coronary Artery Disease*. W.B. Saunders Company; 1995.
3. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico A, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. *Circulation* 1998; 97: 535-43.
4. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single photon emission computed tomography technetium-99m-sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
5. Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, Berman DS, Carabello BA, Cerqueira MD, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003;108:1404–18
6. Beller GA. First annual Mario S. Verani, MD, memorial lecture: clinical value of myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2003;10:529–42.
7. DePuey EG, Garcia EV. Optimal specificity of thallium-201 SPECT through recognition of imaging artifacts. *J Nucl Med* 1989; 30: 441-49.
8. Corbett JR, Ficaro EP. Clinical review of attenuation-corrected cardiac SPECT. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: 54-68.

9. Esquerre JP, Coca FJ, Martinez SJ, Guiraud RF. Prone decubitus: a solution to inferior wall attenuation in thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1989; 30: 398-401.
10. Hayes SW, De Lorenzo A, Hachamovitch R, Dhar SC, Hsu P, Cohen I, et al. Prognostic implications of combined prone and supine acquisitions in patients with equivocal or abnormal supine myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2003; 44: 1633-40.
11. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995; 36: 952-55.
12. Hansen CL, Woodhouse S, Kramer M. Effect of patient obesity on the accuracy of Thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 2000; 85: 749-52.
13. Garcia EV, Van Train K, Maddahi J, Prigent F, Friedman J, Areeda J, et al. Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1985; 26: 17-26.
14. Van Train KF, Berman DS, Garcia EV, Berger HJ, Sands MJ, Friedman JD, et al. Quantitative analysis of stress Thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. *J Nucl Med* 1986; 27:17-25
15. Depasquale EE, Nody AC, DePuey EG, Garcia EV, Pilcher G, Bredlau C, et al. Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. *Circulation* 1988; 77: 316-27.
16. Maddahi J, Van Train K, Prigent F, Garcia EV, Friedman J, Ostrzega E, et al. Quantitative single photon emission computed thallium-201 tomography for detection and localization of coronary artery disease: optimization and prospective validation of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1689-99.

17. Van Train KF, Areeda J, Garcia EV, Cooke CD, Maddahi J, Kiat H, et al. Quantitative same-day rest-stress technetium-99m sestamibi SPECT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. *J Nucl Med* 1993; 34: 1494-1502.
18. Van Train KF, Garcia EV, Maddahi J, Areeda J, Cooke CD, Kiat H, et al. Multicenter trial validation for quantitative analysis of same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi myocardial tomograms.. *J Nucl Med* 1994; 35: 609-18.
19. Garcia EV. Quantitative myocardial perfusion single-photon emission computed tomographic imaging: Quo Vadis? (Where do we go from here?). *J Nucl Cardiol* 1994; 1: 83-93.
20. Germano G, Kavanagh PB, Waechter P, Areeda J, Van Kriekinge S, Sharir T, et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility. *J Nucl Med*. 2000;41: 712-9.
21. Sharir T, Germano G, Waechter PB, Kavanagh PB, Areeda JS, Gerlach J, et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. II: validation and diagnostic yield. *J Nucl Med*. 2000; 41: 720-7.
22. Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR. Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography: diagnostic accuracy of attenuation-corrected 99m technetium-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1996; 93: 463-73.
23. Links JM, Becker LC, Rigo P, Taillefer R, Hanelin L, Anstett F, et al. Combined corrections for attenuation, depth-dependent blurr, and motion in cardiac SPECT: a multicenter trial. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 414-25.

24. Shotwell M, Singh BM, Fortman C, Bauman BD, Lukes J, Gerson MC. Improved coronary disease detection with quantitative attenuation-corrected Tl-201 images. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 52-62.
25. Hendel RC, Berman DS, Cullom SJ, Follansbee W, Heller GV, Kiat H, et al. Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial perfusion imaging. *Circulation*. 1999; 99: 2742-9.
26. King MA, Tsui BM, Pan TS. Attenuation compensation for cardiac single-photon emission computed tomographic imaging: Part 1. Impact of attenuation and methods of estimating attenuation maps. *J Nucl Cardiol*. 1995; 2: 513-24.
27. deVries DJ, King MA. Window selection for dual photopeak window scatter correction in Tc-99m imaging. *IEEE Trns Nucl Sci* 1994; 41: 2771-8.
28. Hademenous GJ, King MA, Ljunberg M, Zubal G, Harrell CR. A scatter correction method for Tl-201 images: a Monte Carlo investigation. *IEEE Trans Nucl Sci* 1993; 30: 1179-86.
29. Eisner RL, Tamas MJ, Cloninger K, Shonkoff D, Oates JA, Gober AM, et al. Normal SPECT thallium-201 bull's-eye display: gender differences. *J Nucl Med* 1988; 29:1901-1909.
30. Cullom SJ, Case JA, Bateman TM. Attenuation correction in myocardial perfusion SPECT. Em: DePuey EG, Garcia EV, Berman DS, eds. *Cardiac SPECT Imaging*. Lippincott William & Wilkins, 2001: 89-102.
31. DePuey EG, Heller G, Taillefer R. Clinical application of gated myocardial perfusion SPECT. Em: DePuey EG, Garcia EV, Berman DS, eds. *Cardiac SPECT Imaging*. Lippincott William & Wilkins, 2001: 211-229.

32. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, Xavier RC, Nott LT, Campanella MW, et al. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol*. 1997 30: 1641-8.
33. Chang LT. A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1978; 25: 638-43.
34. Sorenson JA. Quantitative measurement of radioactivity in vivo by whole body counting. Em: Hine JH, Sorenson JA, eds. *Instrumentation in nuclear medicine*, vol 2. New York: Academic Press, 1974: 311-348.
35. Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM Jr, et al. *The essential physics of medical imaging*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
36. Cullom SJ, Liu L, White M. Compensation of attenuation map errors from Tc-99m-sestamibi downscatter with simultaneous Gd-153 transmission scanning. *J Nucl Med* 1996; 37: 215P.
37. Frey EC, Tsui BM, Perry JR. Simultaneous acquisition of emission and transmission data for improved thallium-201 cardiac SPECT imaging using a technetium-99m transmission source. *J Nucl Med*. 1992; 33: 2238-45.
38. King MA, Tsui BM, Pan TS, Glick SJ, Soares EJ. Attenuation compensation for cardiac single-photon emission computed tomographic imaging: Part 2. Attenuation compensation algorithms. *J Nucl Cardiol*. 1996; 3: 55-64.
39. Miles J, Cullom SJ, Case JA. An introduction to attenuation correction. *J Nucl Cardiol*. 1999; 6: 449-57.
40. Miller TR, Wallis JW. Clinically important characteristics of maximum-likelihood reconstruction. *J Nucl Med*. 1992; 33: 1678-84.

41. Tung CH, Gullberg GT, Zeng GL, et al. Non-uniform attenuation correction using simultaneous transmission and emission converging tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1992; 39: 1134-43.
42. Ficaro EP, Fessler JA, Ackermann RJ, Rogers WL, Corbett JR, Schwaiger M. Simultaneous transmission-emission thallium-201 cardiac SPECT: effect of attenuation correction on myocardial tracer distribution. *J Nucl Med*. 1995; 36:921-31.
43. Tan P, Bailey DL, Meikle SR, Eberl S, Fulton RR, Hutton BF. A scanning line source for simultaneous emission and transmission measurements in SPECT. *J Nucl Med*. 1993 ; 34: 1752-60.
44. Celler A, Sitek A, Stoub E, Hawman P, Harrop R, Lyster D. Multiple line source array for SPECT transmission scans: simulation, phantom and patient studies. *J Nucl Med*. 1998 ; 39: 2183-9.
45. Patton JA, Delbeke D, Sandler MP. Image fusion using an integrated, dual-head coincidence camera with X-ray tube-based attenuation maps. *J Nucl Med*. 2000; 41: 1364-8.
46. Cullom SJ, Case JA, Bateman TM. Attenuation correction for cardiac SPECT: clinical and developmental challenges. *J Nucl Med* 2000; 41: 860-62.
47. Gregoriou GK, Tsui BM, Gullberg GT. Effect of truncated projections on defect detection in attenuation-compensated fanbeam cardiac SPECT. *J Nucl Med*. 1998 ; 39: 166-75.
48. Case JA, Pan TS, O'Brian-Penney B, King MA, Luo DS, Rabin MSZ. Reduction of Truncation Artifacts in Fan Beam Transmission Imaging using a Spatially Varying Gamma Prior. *IEEE-TNS* 42(6):1310-1320, 1995.
49. Galt JR, Blais M, Cullom SJ, Vansant JP, Garcia EV. Quality control of transmission scans for attenuation correction in cardiac SPECT [abstract]. *J Nucl Med* 1999; 40: 286P.

50. Links JM, DePuey EG, Taillefer R, Becker LC. Attenuation correction and gating synergistically improve the diagnostic accuracy of myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 183-187
51. Gibson PB, Demus D, Noto R, Hudson W, Johnson LL. Low event rate for stress-only perfusion imaging in patients evaluated for chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002 20; 39: 999-1004.
52. Heller GV, Bateman TM, Johnson LL, Cullom SJ, Case JA, Galt JR, et al. Clinical value of attenuation correction in stress-only Tc-99m sestamibi SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11: 273-81.
53. Heller GV, Links J, Bateman TM, Ziffer JA, Ficaro E, Cohen MC, et al. American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine joint position statement: attenuation correction of myocardial perfusion SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11: 229-30.
54. Van Train KF, Garcia EV, Cooke CD, Areeda JS. Quantitative analysis of SPECT myocardial perfusion. Em: DePuey EG, Garcia EV, Berman DS, eds. *Cardiac SPECT Imaging*. Lippincott William & Wilkins, 2001: 41-64.
55. Chouraqui P, Livschitz S, Sharir T, Wainer N, Wilk M, Moalem I, et al. Evaluation of an attenuation correction method for thallium-201 myocardial perfusion tomographic imaging of patients with low likelihood of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 1998; 5: 369-77.
56. Matsunari I, Boning G, Ziegler SI, Kosa I, Nekolla SG, Ficaro E, et al. Attenuation-corrected rest thallium-201/stress technetium 99m sestamibi myocardial SPECT in normals. *J Nucl Cardiol*. 1998; 5: 48-55.
57. Matsunari I, Boning G, Ziegler SI, Nekolla SG, Stollfuss JC, Kosa I, et al. Attenuation-corrected 99mTc-tetrofosmin single-photon emission computed tomography in the detection

- of viable myocardium: comparison with positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 927-35.
58. Gallowitsch HJ, Unterweger O, Mikosch P, Kresnik E, Sykora J, Grimm G, et al. Attenuation correction improves the detection of viable myocardium by thallium-201 cardiac tomography in patients with previous myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26: 459-66.
59. Duvernoy CS, Ficaro EP, Karabajakian MZ, Rose PA, Corbett JR. Improved detection of left main coronary artery disease with attenuation-corrected SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2000; 7: 639-48.
60. Ficaro EP, Corbett JR. Advances in quantitative perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 62-70.

ARTIGO ORIGINAL

Cintilografia Miocárdica Quantitativa com Tc-99m Sestamibi e Correção de Atenuação: Desenvolvimento de Base de Dados Normal Gênero-Independente de Estudos de Perfusão Miocárdica de Estresse e Validação Multicêntrica em População de Pacientes Obesos

Resumo

Introdução: Este estudo avaliou 112 pacientes para o desenvolvimento de uma base de dados normal gênero-independente de exames de perfusão miocárdica de estresse e para o desenvolvimento de critérios de anormalidade para cintilografias miocárdicas com tecnécio-99m sestamibi utilizando técnica de mesmo dia (repouso-estresse) e correção de atenuação. Estes critérios foram validados em uma população obesa de 95 pacientes de 4 diferentes centros e os resultados da análise quantitativa gênero-independente com correção de atenuação foram comparados com os resultados de análise quantitativa convencional utilizando base de dados normal para homens e mulheres sem técnica de correção de atenuação.

Métodos e Resultados: A análise quantitativa com correção de atenuação foi avaliada prospectivamente em 95 pacientes (63 homens, média do peso 97 ± 26 kg, média do índice de massa corporal 32 ± 9 kg/m²). Este grupo incluiu 21 pacientes (12 homens) com menos de 5% de risco para cardiopatia isquêmica (peso médio 103 ± 33 kg, média do índice de massa corporal 34 ± 13 kg/m²) e 74 pacientes com cateterismo cardíaco em intervalo de até 2 meses do estudo cintilográfico (35 com coronárias normais ou lesões com obstrução menor de 70%). Estes estudos foram processados duas vezes: em um momento utilizando reconstrução convencional e quantificação com base de dados específico para homens e mulheres e em outro momento utilizando correção de atenuação e quantificação com base de dados gênero-independente. A base de dados gênero-independente para estudos normais corrigidos para atenuação foi criada utilizando 48 indivíduos e os critérios de anormalidade foram desenvolvidos estudando 78 pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres normais quando se comparou a distribuição da perfusão em estudos cintilográficos corrigidos para atenuação. A análise quantitativa dos estudos com correção de atenuação utilizando base de dados normal gênero-

independente obteve melhores resultados que a análise quantitativa convencional nesta população de pacientes obesos, demonstrando um incremento da taxa de normalidade (“normalcy rate”) (90% vs 52%, $p=0,006$) e especificidade (57% vs 29%, $p=0,015$), sem perda significativa da sensibilidade (90% vs 97%, $p=$ não significativo).

Conclusão: A análise quantitativa da cintilografia miocárdica com correção de atenuação utilizando base de dados normal e critérios de anormalidade gênero-independentes pode ser realizada, resultando em melhora significativa da especificidade e da taxa de normalidade sem perda da sensibilidade para detecção de CI.

Introdução

A cintilografia miocárdica (CM) de estresse com cortes tomográficos (Single Photon Emission Computed Tomography- SPECT) é amplamente utilizada como modalidade diagnóstica e de definição de manejo de pacientes com cardiopatia isquêmica (CI) (1-4). No entanto, artefato por espalhamento (“scatter”) e redução da resolução espacial distância-dependente degradam a qualidade da imagem da CM SPECT diminuindo a acurácia do método. Além disto, artefatos causados por tecido mamário, pela parede torácica lateral, pelo abdomen e pelo diafragma podem mimetizar anormalidades reais da perfusão miocárdica diminuindo a especificidade do teste (5,6).

Várias técnicas têm sido descritas na literatura para reconhecer artefatos causados por atenuação e para otimizar a interpretação, como a revisão das imagens planares seqüenciais (“raw data”) (5), imagem em decúbito ventral (posição prona) (7), e estudo sincronizado com o eletrocardiograma (“gated”) (8). No entanto, são técnicas que corrigem os artefatos indiretamente e com limitações inerentes a cada método.

A análise quantitativa da CM SPECT utilizando base de dados de pacientes normais para homens e para mulheres também é limitada pelos efeitos da atenuação (9). A análise quantitativa é uma ferramenta que auxilia na interpretação das imagens perfusionais e aumenta o grau de confiança da informação obtida com o método, permitindo uma avaliação objetiva da perfusão miocárdica do mesmo paciente em exames seriados e para avaliação terapêutica após revascularização (10-12). Este método é baseado na comparação da distribuição da perfusão do paciente avaliado com o padrão de distribuição normal esperado para o mesmo de acordo com uma base de dados gênero-dependente. Esta abordagem compensa parcialmente as diferenças secundárias à atenuação e espalhamento entre a média de homens e média de mulheres (12-13). Contudo, esta forma de análise quantitativa não diferencia um defeito perfusional real de um defeito

causado por atenuação mamária ou diafragmática, além de não detectar mudanças nos possíveis agentes causadores de atenuação entre a etapa do estresse e repouso, como por exemplo diferente posição dos seios ou diafragma.

Diversas publicações na literatura demonstraram um aumento da especificidade e da taxa de normalidade (“normalcy rate”) da CM-SPECT sem perda de sensibilidade utilizando-se a técnica de correção de atenuação (CA) (14-18). Os autores descreveram previamente um método para correção de atenuação, espalhamento e redução da resolução espacial distância-dependente na CM-SPECT (ExSPECT II) (19-23). Por razões de brevidade, este método será descrito no artigo apenas como correção de atenuação.

A utilização correta de métodos de CA deve remover as diferenças na distribuição normal da perfusão decorrentes da variação do biótipo e gênero do paciente, facilitando a interpretação das imagens e permitindo a quantificação utilizando-se uma base de dados de pacientes normais gênero-independente. Este estudo teve como objetivos a avaliação da acurácia da análise quantitativa para detecção e localização de CI, utilizando-se uma base de dados gênero-independente corrigida para atenuação, e a comparação da aplicação desta análise com a análise quantitativa convencional em uma população de obesos.

Métodos

População

Este estudo envolveu 207 pacientes submetidos a CM SPECT sincronizada com o eletrocardiograma utilizando protocolo com tecnécio-99m (Tc-99m) sestamibi de mesmo dia (repouso-estresse) e correção de atenuação com transmissão/emissão simultânea (VantagePro; ExSPECT II; Philips Laboratories, Milpitas, Calif). Estes estudos foram realizados em 4 diferentes centros: Cardiovascular Consultants-Mid America Heart Institute (Kansas City, Mo), Hartford Hospital (Hartford, Conn), Rhode Island Hospital (Providence, RI) e Emory University Hospital (Atlanta, Ga).

A população total foi dividida em 3 grupos: um grupo normal, um grupo piloto e um grupo de validação prospectiva.

Grupo Normal- Vinte e seis homens e 22 mulheres foram utilizados para definição dos limites normais dos estudos de perfusão miocárdica com Tc-99m sestamibi corrigidos para atenuação. Estes pacientes apresentavam um risco menor de 5% de apresentar cardiopatia isquêmica (CI) baseados na análise Bayesiana seqüencial de idade, sexo, sintomas e resultados do eletrocardiograma de esforço (24). A média do peso e do índice de massa corporal (IMC) desta população foi, respectivamente, 91 ± 27 kg e 31 ± 9 kg/m².

Grupo Piloto- Este grupo foi formado por 78 pacientes (64 com CI suspeita ou estabelecida e 14 pacientes com baixa probabilidade para CI do grupo normal), dos quais 41 eram homens. Este grupo foi constituído para determinar os critérios otimizados para detecção e localização de anormalidades perfusionais. A média do peso e IMC desta população foi, respectivamente, 87 ± 28 kg e 30 ± 9 kg/m². Todos os os estudos de perfusão dos pacientes do grupo normal e piloto foram adquiridos no Mid America Heart Institute.

Grupo de Validação Prospectiva- Os limites normais e critérios para detecção de anormalidades perfusionais foram validados prospectivamente em um grupo de 95 pacientes (63 homens) constituído por 21 pacientes com baixa probabilidade para CI e 74 pacientes com cardiopatia isquêmica suspeita ou estabelecida e angiografia coronariana em um período de até 60 dias após o estudo perfusional. Trinta e cinco pacientes deste grupo com angiografia coronariana apresentavam coronárias normais ou com obstruções menores de 70% da luz do vaso (25 com estenoses subcríticas [$<50\%$] e 10 com estenoses entre 50 e $<70\%$), 18 com doença de 1 vaso, 15 com doença de 2 vasos e 6 com doença de 3 vasos. Os 21 pacientes com baixa probabilidade para CI foram utilizados para o cálculo da taxa de normalidade. A validação prospectiva foi realizada comparando-se os resultados quantitativos com os resultados da angiografia e probabilidade de CI. Não foi realizada análise visual subjetiva da distribuição da perfusão ou da função ventricular esquerda para esta comparação. Este grupo de validação prospectiva foi formado por 60 pacientes do Mid America Heart Institute, 18 pacientes do Hartford Hospital, 10 pacientes do Rhode Island Hospital e 7 pacientes do Emory University Hospital.

Os artefatos relacionados à truncagem do corpo no campo de visão ou à baixa contagem no mapa de transmissão foram detectados através do programa de controle de qualidade automático realizado após os algoritmos de processamento do estudo cintilográfico (19). Este controle de qualidade foi realizado em cada instituição em que os exames foram adquiridos e revisados no momento da reconstrução do estudo cintilográfico. Todos os estudos foram enviados para o Emory University Hospital para análise quantitativa e posterior interpretação dos resultados. Estudos com truncagem crítica, poucas contagens no estudo de emissão ou transmissão, com artefatos de movimento ou atividade extra-cardíaca intensa foram excluídos pelas instituições em que cada estudo foi adquirido e não foram submetidos para análise neste estudo. As instituições envolvidas

relataram que 9 pacientes não foram incluídos neste estudo por não apresentarem qualidade técnica adequada. Diferentemente de outros estudos que avaliaram análise quantitativa, neste estudo nenhum paciente foi excluído devido a excesso de peso ou grande circunferência torácica (12). A média do peso e dos índices de massa corporal da população utilizada para análise prospectiva foram 97 ± 26 kg e 32 ± 9 kg/m², respectivamente, e a média do peso e dos índices de massa corporal da população utilizada para determinação da taxa de normalidade foram 103 ± 33 kg e 34 ± 13 kg/m², respectivamente. Oito pacientes foram excluídos do cálculo dos índices de massa corporal por não haver registro da altura dos mesmos.

Protocolos de Estresse e de Imagem

Todos os estudos de perfusão miocárdica foram realizados utilizando um método de aquisição simultânea de emissão/ transmissão usando fonte linear externa de gadolínio-153 para as imagens de transmissão (25). A CM SPECT sincronizada com o eletrocardiograma foi realizada com Tc-99m sestamibi (Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Billerica, Mass) e técnica de mesmo dia (repouso/ estresse). As doses de Tc-99m sestamibi variaram, de acordo com o peso dos pacientes, de 9 a 15 mCi em repouso e 22 a 45 mCi na etapa do estresse. A injeção do radiofármaco na etapa do estresse foi administrada no pico do esforço durante protocolo de Bruce ou no terceiro minuto da infusão de adenosina (Fujisawa Healthcare, Inc, Deerfield, Ill) de um total de 6 minutos. Sessenta e sete pacientes realizaram protocolo com exercício e 28 pacientes realizaram estresse farmacológico no grupo de validação prospectiva.

Protocolo de Aquisição- As imagens foram adquiridas utilizando-se um colimador de alta resolução e baixa energia, em órbita de 180° não-circular iniciando na projeção oblíqua anterior direita a 45° e finalizando na projeção oblíqua posterior esquerda, e com uma matriz de 64 X 64 (dimensão do pixel de aproximadamente 0,64 cm) para as imagens de emissão e matriz de 128 X

128 (dimensão do pixel de aproximadamente 0,32 cm) para as imagens de transmissão. As informações foram coletadas em 3 fotopicos individuais: (1) emissão, 140 keV \pm 10%; (2) transmissão, 100 keV \pm 10%; e (3) espalhamento, 118 Kev \pm 6%. Foram obtidas 64 projeções simultâneas de emissão, transmissão e espalhamento (25-30 segundos por projeção, geralmente).

Processamento das Imagens e Análise

Reconstrução Tomográfica- Foi utilizada uma imagem de uniformidade contendo 30 milhões de contagens para a correção de não-uniformidade de cada projeção adquirida no estudo de perfusão miocárdica. O centro mecânico de rotação foi determinado para alinhar a informação de cada projeção em relação à matriz de reconstrução e as imagens de repouso e estresse foram corrigidas automaticamente para o decaimento radioativo ocorrido durante a aquisição.

As imagens de emissão foram reconstruídas com e sem CA para comparação futura. As imagens da CM SPECT sincronizada com o eletrocardiograma não corrigidas para atenuação foram reconstruídas utilizando retroprojeção filtrada convencional após redução de ruído com filtro passa-baixa (“low-pass”). Os estudos de estresse e repouso foram reconstruídos usando um filtro Butterworth com frequência crítica de 0,46 Nyquist e ordem de 5 e frequência crítica de 0,32 Nyquist e ordem de 5, respectivamente. Os estudos com CA foram reconstruídos primeiramente com filtro Butterworth com frequência crítica de 0,66 Nyquist e ordem de 5 para as imagens de emissão e posteriormente com reconstrução iterativa utilizando algoritmo MLEM (“Maximum Likelihood Expectation Maximization”).

Os mapas de atenuação foram reconstruídos usando um algoritmo previamente descrito que utiliza aproximação de primeira ordem bayesiana e pré-processamento com filtro Butterworth utilizando frequência crítica de 0,43 e ordem de 5 (22,23). A reconstrução do mapa de atenuação foi realizado com 12 iterações e estimativa inicial uniforme. Resumindo, durante o processo de

iteração, o algoritmo força qualquer coeficiente de atenuação linear que se aproxima do valor da água a ser exatamente do valor desta (para tecidos moles), reduzindo significativamente o ruído na imagem de transmissão. As imagens transaxiais de emissão foram reconstruídas utilizando algoritmo MLEM com 30 iterações e estimativa inicial uniforme. A distribuição de energia obtida da janela de espalhamento foi utilizada para corrigir o espalhamento da energia do paciente sobre a janela de fotopico e o espalhamento da energia do paciente sobre a janela de transmissão. Foi realizado controle de qualidade de todos dos mapas de atenuação, com revisão da contagem, uniformidade do campo e truncagem (19).

Análise Quantitativa- O Emory Cardiac Toolbox (ECTb; Syntermed, Inc, Atlanta, Ga) foi utilizado para localização dos limites do ventrículo esquerdo (VE) (verificado posteriormente por operador) e processamento automático das imagens. Os seguintes parâmetros foram verificados: os cortes de eixo curto apical e basal, o eixo central da cavidade ventricular esquerda e o raio de busca de contagens miocárdicas partindo do centro da cavidade ventricular.

Limites Normais- A distribuição tridimensional da perfusão miocárdica do VE foi obtida através do ECTb. As distribuições normais para homens e mulheres da CM SPECT corrigida para atenuação foram obtidas separadamente para avaliação de possíveis diferenças. Após, foram determinadas as médias das distribuições normais da perfusão de estudos com e sem CA de homens e mulheres, e as distribuições de estudos com CA foram combinadas para criação de uma base de dados normal (base de dados normal gênero-independente). Este processo diferiu de estudos anteriores com estudos não corrigidos para atenuação, nos quais foram criadas base de dados discriminadas para homens e mulheres devido às diferentes características da distribuição da perfusão miocárdica entre sexos. Foi gerada uma média \pm 1 desvio padrão (DP) para cada um dos 12 segmentos miocárdicos do ápice até a base.

Geração dos limites normais e critérios de anormalidade- Os estudos corrigidos para atenuação de pacientes do sexo masculino e feminino com baixo risco para CI foram utilizados para o desenvolvimento da base de dados normal gênero-independente. Dois interpretadores experientes avaliaram visualmente as imagens e mapas polares produzidos pelo ECTb de cada estudo do grupo piloto. A perfusão miocárdica de cada um dos 20 segmentos do VE foi categorizada em uma escala de 5 pontos: 0, normal; 1, equívoco; 2, levemente reduzido; 3, moderadamente reduzido; e 4, severamente reduzido. Estes escores foram comparados com os resultados da análise quantitativa para gerar curvas ROC (“Receiver Operator Characteristic”). Estas curvas possibilitaram a elaboração de critérios de anormalidade para cada território seguindo procedimentos previamente descritos (12).

Após a definição da base de dados normal gênero-independente para estudos com CA e dos critérios de anormalidade, foi realizada a análise quantitativa no grupo prospectivo. Estes resultados quantitativos foram comparados com os resultados da angiografia e com a probabilidade clínica de CI. A análise quantitativa dos estudos não corrigidos para atenuação desta mesma população prospectiva também foi realizada utilizando-se bases de dados e critérios de anormalidade previamente desenvolvidos (12).

Angiografia Coronariana- A angiografia coronariana foi realizada conforme técnicas percutâneas convencionais. As interpretações da angiografia, baseadas na impressão visual de dois interpretadores, foram correlacionadas com os achados cintilográficos. Foram consideradas estenoses significativas obstruções igual ou acima de 50% ou igual ou acima de 70% da luz de uma artéria coronária principal. Obstrução do tronco da coronária esquerda foi registrada como doença da artéria descendente anterior esquerda (DAE) e circunflexa (Cx) para fins de comparação com o

estudo perfusional. Lesões de diagonal foram consideradas lesões de DAE, lesões de marginal foram consideradas de Cx e lesões do ramo descendente posterior consideradas de artéria coronária direita (CD).

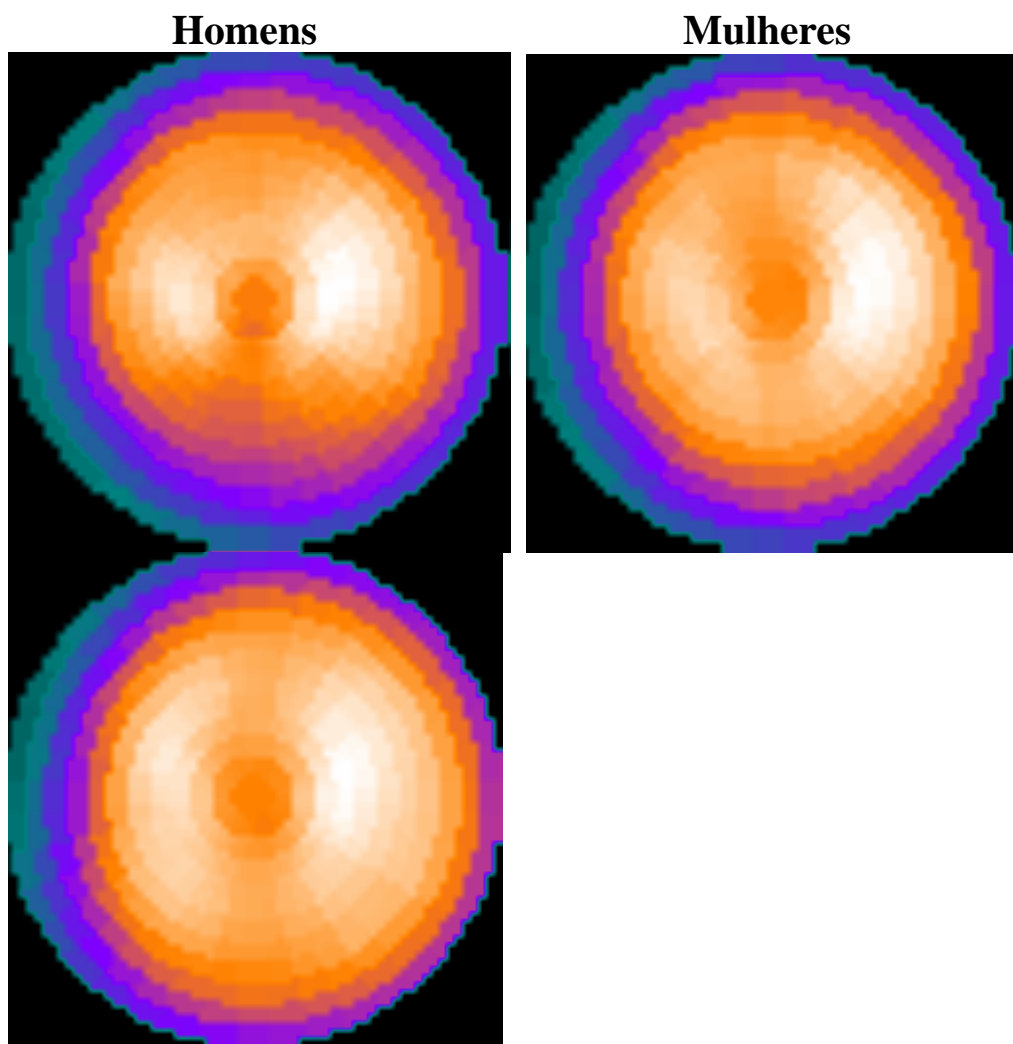
Análise Estatística- Os dados contínuos são expressos como média \pm DP. As diferenças entre os dados contínuos foram calculadas com o teste *t* pareado. Para determinação das anormalidades em cada um das 7 regiões miocárdicas, diferentes limites de DP (1, 1.5, 2, 2.5, 3) e extensão de anormalidade (6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%) foram submetidos ao programa ROCFIT (Universidade de Chicago, 1989) juntamente com os escores visuais de cada segmento do estudo de perfusão. Este programa determina a sensibilidade e especificidade para cada combinação DP-extensão da anormalidade. Estes valores são listados em uma tabela e utilizados para determinação de curvas ROC. Analisando os resultados do programa ROCFIT, os valores de DPs foram otimizados para serem utilizados como limiares de anormalidade para as 7 regiões do miocárdio.

Apenas pacientes que realizaram cateterismo cardíaco foram utilizados para análise da detecção de doença em territórios coronarianos individuais. A sensibilidade por vaso foi determinada pela proporção de vasos com obstrução igual ou maior que 50% ou igual ou maior que 70% apresentando uma anormalidade significativa na região correspondente ao vaso no mapa polar de estresse. A especificidade por vaso foi determinada pela proporção de vasos com obstrução menor que 50% ou menor que 70% apresentando perfusão normal na região correspondente ao vaso no mapa polar.

Resultados

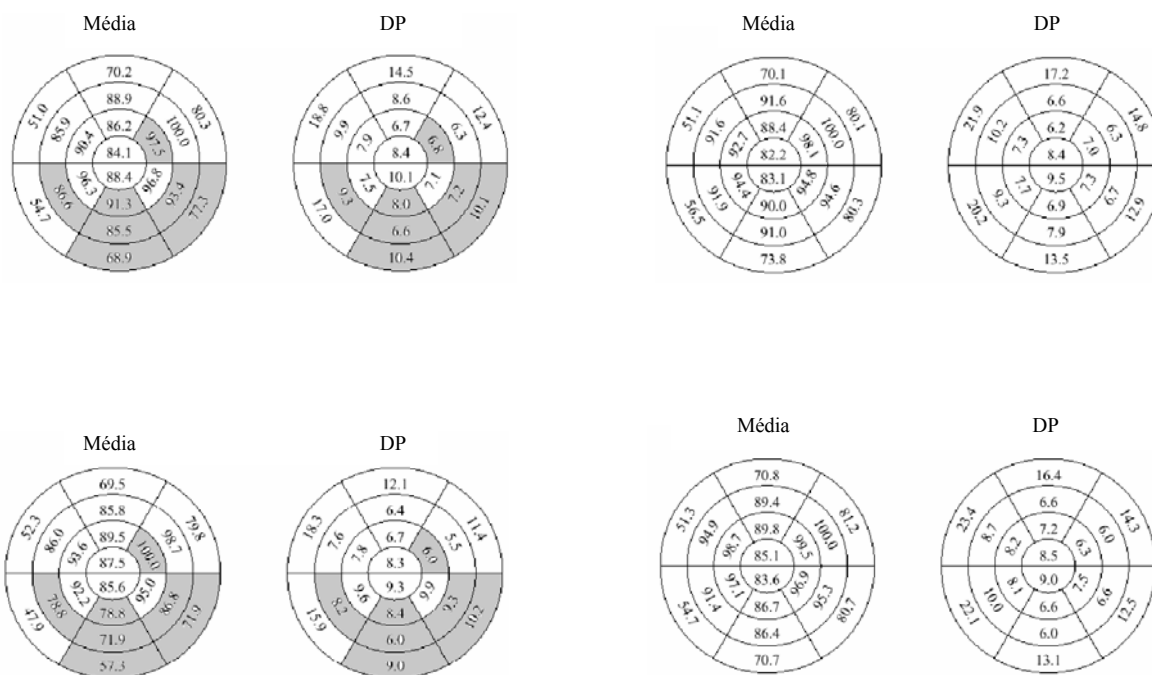
Distribuição dos Limites Normais

A figura 1 demonstra a comparação entre as distribuições normais da perfusão em homens e mulheres em estudos de estresse não corrigidos e corrigidos para atenuação utilizando Tc-99m sestamibi. A distribuição normal de estudos não corrigidos demonstrou que 7 dos 20 segmentos miocárdicos foram estatisticamente diferentes entre homens e mulheres utilizando-se $p < 0,001$ como valor de referência para significância estatística. A distribuição normal dos estudos corrigidos para atenuação não demonstrou diferenças significativas entre homens e mulheres quando se utilizou o mesmo valor de referência estatístico ($p < 0,001$) (Figura 2).



CA, gênero-independente

Figura 1- Comparação das médias da distribuição normal da perfusão miocárdica em homens e mulheres em estudos sem correção de atenuação e da média da distribuição normal da perfusão miocárdica independente do gênero em estudos com CA. Acima, mapas polares de estresse não corrigidos para atenuação utilizando-se Tc-99m sestamibi em protocolo de mesmo dia: distribuição da perfusão em homens (esquerda) e mulheres (direita). Abaixo, mapa polar de estresse combinado de homens e mulheres demonstrando a distribuição normal da perfusão miocárdica em estudos com CA. Nota-se aumento da uniformidade global da perfusão no mapa polar de estresse com CA.



Mulheres (acima) vs. homens (abaixo) sem CA **Mulheres (acima) vs. Homens (abaixo) com CA**

Figura 2- Comparação segmentar (média e DP correspondente) das distribuições normais da perfusão miocárdica em homens e mulheres para estudos sem CA (2 colunas da esquerda) e com CA (2 colunas da direita) (resultados das mulheres demonstrados na linha superior e dos homens na linha inferior). As comparações segmentares foram expressas como a porcentagem máxima da captação regional do radiofármaco. Os segmentos ressaltados em cinza são estatisticamente diferentes entre homens e mulheres ($p < 0,001$).

Determinação dos Critérios de Anormalidade

O número de DPs abaixo do limite da média normal que foram definidos para determinação de anormalidade nos estudos de estresse estão demonstrados na Figura 3. A extensão do defeito perfusional no estresse determinada para definição de anormalidade, obtida a partir da melhor combinação sensibilidade e especificidade, é demonstrada na Tabela 1.

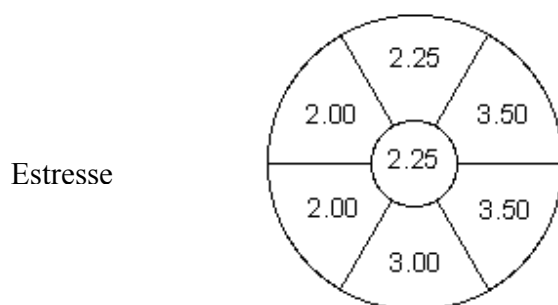


Figura 3- Limiares de DPs regionais independentes de gênero utilizados para definição de critérios regionais de anormalidade. O limite inferior de anormalidade é calculado como a média da distribuição da perfusão normal para uma região específica do VE menos o número de DPs correspondente a um dos segmentos acima, dependendo da localização da região.

Território	Extensão do defeito
DAE	10%
Cx	10%
CD	12%
CI (miocárdio do VE)	3%

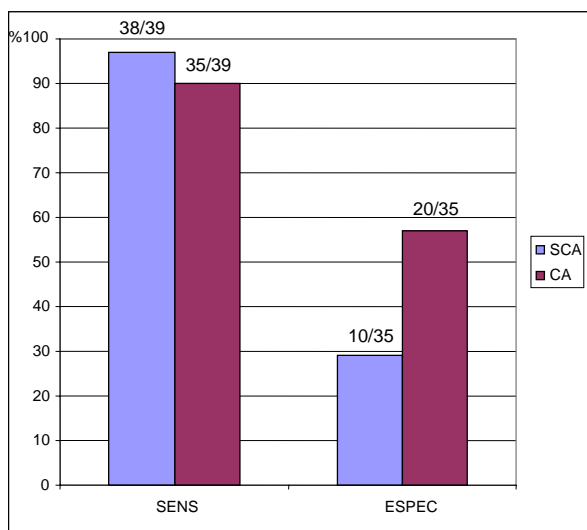
Tabela 1. Critérios regionais de anormalidade

Validação Prospectiva

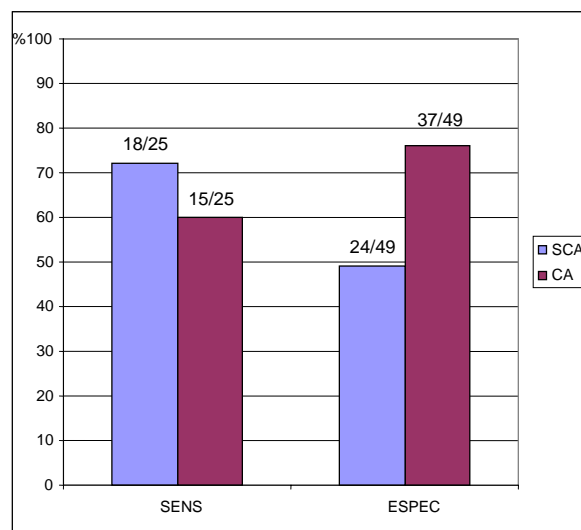
Os critérios ótimos estabelecidos a partir da análise do grupo piloto foram utilizados para a avaliação da detecção e localização de CI no grupo de validação prospectiva. CI foi diagnosticada se o defeito perfusional comprometesse mais do que 3% do miocárdio. Defeitos perfusionais regionais foram considerados significativos se envolvessem pelo menos 10% da DAE, 10% da Cx e 12% da CD. A sensibilidade para diagnóstico de CI (estenose $\geq 70\%$) para os estudos não corrigidos e corrigidos para atenuação foi de 97% e 90%, respectivamente (p=não significativo [NS]). A especificidade para determinação de ausência de CI para os estudos sem e com CA (estenose $< 70\%$) foi de 29% e 57%, respectivamente (p=0,015) (Figura 4). A taxa de normalidade foi 52% nos estudos não corrigidos e 90% nos estudos corrigidos para atenuação (p=0,006) (Figura 5). A figura 4 demonstra a sensibilidade e especificidade dos estudos com e sem correção para localização de CI. A sensibilidade e especificidade para detecção de CI envolvendo o território da DAE foram de 72% e 49% para os estudos não corrigidos e 60% (p=NS) e 76% (p=0,006) para os estudos corrigidos para atenuação, respectivamente. A sensibilidade e especificidade para detecção de CI envolvendo o território da Cx foram de 74% e 73% para os estudos não corrigidos e 79% e 71% (p=NS) para os estudos corrigidos para atenuação, respectivamente. A sensibilidade e especificidade para detecção de CI envolvendo o território da CD foram de 82% e 65% para os

estudos não corrigidos e 68% ($p=NS$) e 90% ($p=0,002$) para os estudos corrigidos para atenuação, respectivamente (Figura 4).

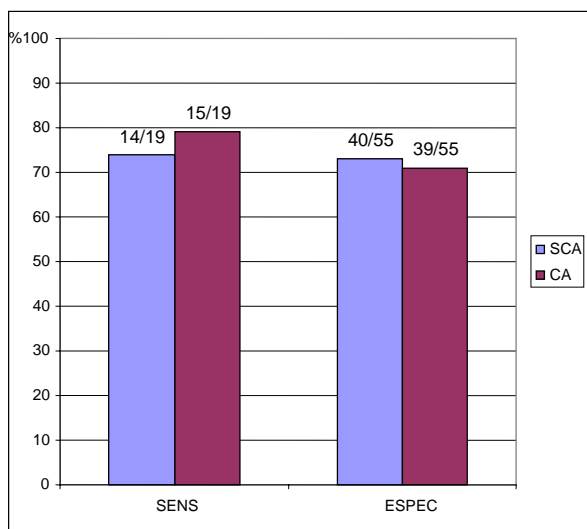
Quando o critério de anormalidade utilizado foi um grau de obstrução igual ou maior de 50% da luz da coronária, a tendência de significância estatística dos resultados se manteve a mesma. A especificidade para determinação de ausência de CI para os estudos sem e com CA foi 32% e 64%, respectivamente ($p=0,023$). A especificidade para a localização de CI em território de DAE aumentou com o uso de CA (52% para estudos sem CA *vs* 79% com uso de CA, $p=0,02$) e especificidade para o território de CD aumentou de 66% sem CA para 92% com CA ($p=0,001$). Assim como nos resultados obtidos com o critério de estenose coronariana igual ou maior de 70%, quando o critério de anormalidade utilizado foi estenose igual ou maior de 50% não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na sensibilidade para detecção ou localização de CI em um dos três territórios coronarianos principais (Figura 6).



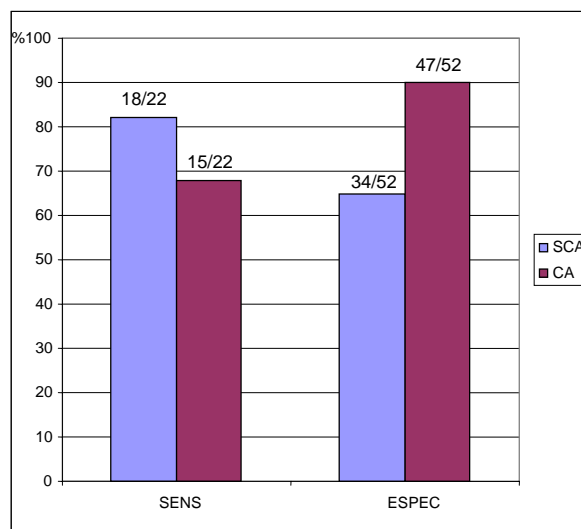
CI



DAE



Cx



CD

Figura 4- Comparação dos resultados quantitativos da CM SPECT sem CA (SCA) e com CA para detecção e localização de CI utilizando-se estenose coronária de 70% como critério diagnóstico. CI=cardiopatía isquêmica, DAE=descendente anterior esquerda, Cx= circunflexa, CD= coronária direita.

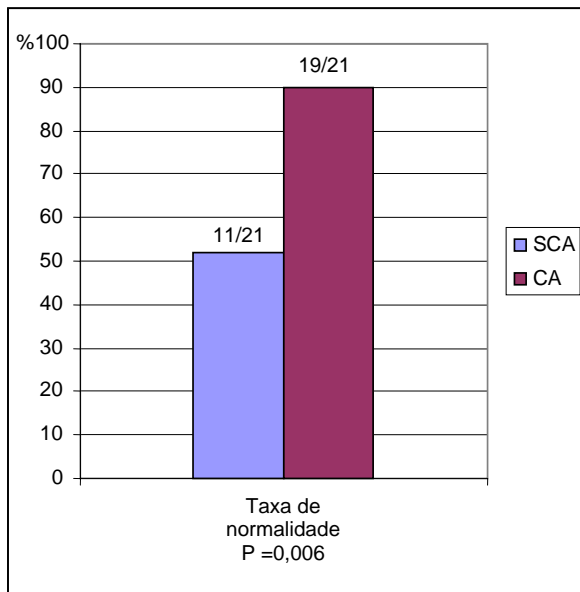
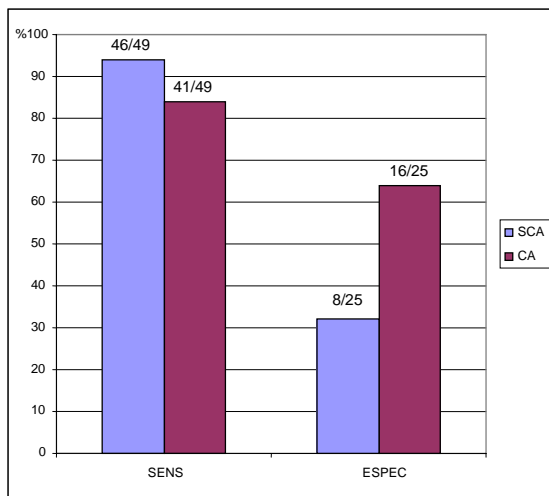
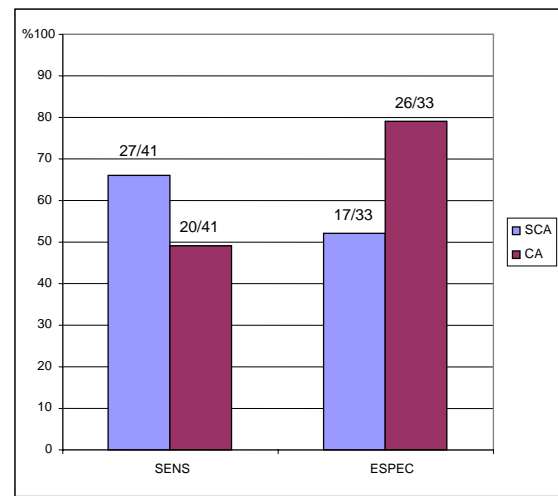


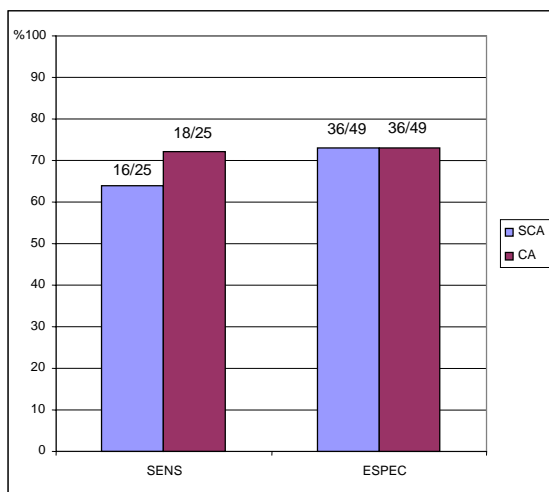
Figura 5- Comparação dos resultados quantitativos da CM SPECT sem CA (SCA) e com CA para determinação da taxa de normalidade de detecção de CI.



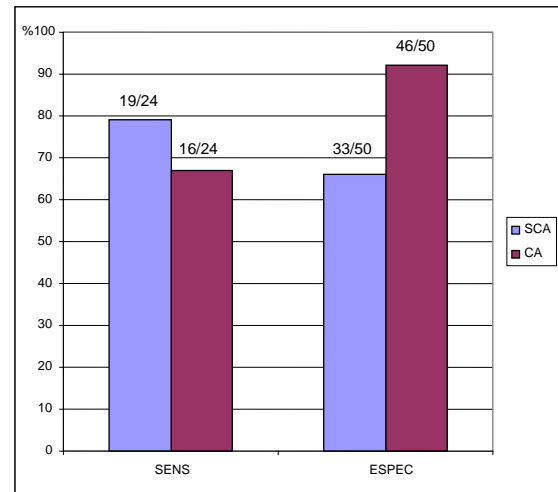
CI



DAE



Cx



DAE

Figura 6- Comparação dos resultados quantitativos da CM SPECT sem CA (SCA) e com CA para detecção e localização de CI utilizando-se estenose coronária de 50% como critério diagnóstico. CI=cardiopatía isquêmica, DAE=descendente anterior esquerda, Cx= circunflexa, CD= coronária direita.

Discussão

Este estudo foi realizado com o objetivo de desenvolver e validar os limites normais e critérios de anormalidade para a análise quantitativa de estudos de perfusão miocárdica de estresse, com Tc-99m sestamibi usando técnica de mesmo dia e corrigidos para atenuação, utilizando base de dados normal gênero-independente. A validação prospectiva multicêntrica foi realizada utilizando angiografia coronariana como padrão-ouro para determinar a acurácia desta análise quantitativa com CA para detecção e localização de CI em uma população obesa. Os resultados foram comparados com os resultados da análise quantitativa convencional (base de dados normais para homens e mulheres) de estudos não corrigidos para atenuação da mesma população estudada.

A análise estatística realizada para comparação da distribuição normal da perfusão miocárdica em estudos com CA entre homens e mulheres demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa entre sexos, estando de acordo com resultado de estudo prévio (14) e contrastando com as diferenças encontradas nas distribuições normais entre homens e mulheres de estudos sem CA (11, 13). Portanto, uma base de dados de distribuição normal da perfusão miocárdica independente de gênero foi desenvolvida e foram definidos critérios de anormalidade. Esta análise quantitativa foi aplicada a todos os estudos corrigidos para atenuação, enquanto os estudos não corrigidos foram quantificados da forma convencional com base de dados normal para homens e mulheres separadamente. A comparação entre os resultados quantitativos da população prospectiva demonstrou que a abordagem com CA e base de dados normal gênero-independente apresentou maior especificidade sem perda significativa de sensibilidade

para detecção de CI em relação à abordagem quantitativa convencional. A maior especificidade obtida neste estudo está intimamente relacionada ao ganho de especificidade na determinação de ausência de doença na CD e DAE. Da mesma forma, a taxa de normalidade aumentou significativamente nos estudos com CA. Cabe ressaltar que apesar dos estudos não corrigidos para atenuação apresentarem taxa de normalidade muito baixa (52%) nesta população de obesos quando comparado com resultados da literatura (26), os estudos com CA apresentaram taxa de normalidade de 90% ($p=0,006$) nesta mesma população.

Este estudo apresentou resultados da aplicação da CA, para detecção e localização de CI em uma população prospectiva, semelhantes aos relatados na literatura, apesar das técnicas utilizadas para CA diferirem um pouco entre si. Estes estudos demonstraram aumento significativo na taxa de normalidade, tendência para aumento da especificidade e ausência de perda significativa da sensibilidade, independente se o método de análise foi visual (16), quantitativa (14), ou uma combinação de análise visual e quantitativa (18). Os resultados do nosso estudo se tornam muito relevantes pelo fato de serem obtidos de maneira completamente objetiva, utilizando-se análise quantitativa e software de CA disponível no mercado, aplicados em uma população obesa com alto índice de massa corporal em 4 diferentes instituições.

É importante que se saliente que a especificidade e a taxa de normalidade relatadas neste estudo para os estudos sem CA não devem ser consideradas representativas da especificidade e taxa de normalidade da CM SPECT sincronizada com o ECG no dia-a-dia clínico. Neste estudo, apenas a análise quantitativa foi utilizada na população de pacientes obesos para determinação de sensibilidade, especificidade e taxa

de normalidade. Já foi demonstrado na literatura que a acurácia da análise quantitativa diminui significativamente em pacientes obesos quando comparados com pacientes com $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ (2, 27). Outros estudos também demonstraram baixa especificidade para diagnóstico de CI com uso exclusivo da análise quantitativa em estudos de perfusão miocárdica sem CA (14, 28, 29). Cabe ressaltar que o médico que está interpretando rotineiramente estudos de perfusão miocárdica sem correção de atenuação foi treinado e orientado a não depender apenas da análise quantitativa, particularmente em estudos de pacientes obesos, nos quais é mais frequente a ocorrência de artefatos de atenuação. O interpretador deve primeiro analisar as imagens planares seqüenciais para detecção de possíveis causas de atenuação, após deve analisar a função segmentar e global do VE para diferenciar artefatos de defeitos perfusionais reais (8,30), e se o tempo permitir, avaliar imagens em decúbito ventral (posição prona) para auxiliar na confirmação de artefatos de atenuação na parede inferior do VE (7). O objetivo deste estudo foi avaliar objetivamente o valor da utilização da correção de atenuação em uma população de obesos sem o auxílio dos métodos descritos acima. Neste contexto, é muito significativo evidenciar uma taxa de normalidade de 90% e até mesmo especificidade de 64% (estenose $< 50\%$) com o uso de CA, principalmente considerando-se o viés de referência de não indicar angiografia coronariana para pacientes com distribuição normal da perfusão miocárdica (31, 32).

Este estudo apresenta algumas limitações. A base de dados normal gênero-independente foi desenvolvida com o uso de estudos de perfusão miocárdica que utilizaram apenas exercício como método de estresse. A validação prospectiva desta base de dados foi realizada em população que realizou estresse com exercício ou estresse

farmacológico e isto ocorreu pela necessidade de aplicação do método em uma população com maior número de pacientes possível. Logo, deve se considerar que esta base de dados não esteja levando em conta certas características da distribuição do radiofármaco inerentes ao estresse farmacológico, como por exemplo atividade extra-cardíaca mais evidente do que nos estudos com exercício. Esta questão requer estudos futuros. Além disto, o acréscimo da informação da CA sobre a análise funcional do VE para identificação de artefatos de atenuação, já descrito na literatura (30), não foi avaliado.

Conclusão

O uso da correção de atenuação melhora os resultados da análise quantitativa, com incremento significativo da taxa de normalidade e especificidade, sem perda significativa da sensibilidade, mesmo quando aplicada em uma população de pacientes obesos. Os resultados deste estudo também ressaltam a necessidade de integrar correção de atenuação nos programas de análise quantitativa e criar ferramentas que facilitem a visualização dos estudos com e sem CA. Este método de quantificação, quando utilizado na rotina clínica, deve incrementar a interpretação clínica e melhorar o grau de certeza diagnóstica.

Referências

1. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico A, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 905-914.
2. Beller GA. *Clinical Nuclear Cardiology: Detection of Coronary Artery Disease*. W.B. Saunders Company; 1995.
3. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico A, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. *Circulation* 1998; 97: 535-543.
4. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single photon emission computed tomography technetium-99m-sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
5. DePuey EG, Garcia EV. Optimal specificity of thallium-201 SPECT through recognition of imaging artifacts. *J Nucl Med* 1989; 30: 441-449.
6. Corbett JR, Ficaro EP. Clinical review of attenuation-corrected cardiac SPECT. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: 54-68.
7. Esquerre JP, Coca FJ, Martinez SJ, Guiraud RF. Prone decubitus: a solution to inferior wall attenuation in thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1989; 30: 398-401.
8. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995; 36: 952-955.

9. Garcia EV. Quantitative myocardial perfusion single-photon emission computed tomographic imaging: Quo Vadis? (Where do we go from here?). *J Nucl Cardiol* 1994; 1: 83-93.
10. Garcia EV, Van Train K, Maddahi J, Prigent F, Friedman J, Areeda J, et al. Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1985; 26: 17-26.
11. Depasquale EE, Nody AC, DePuey EG, Garcia EV, Pilcher G, Bredlau C, et al. Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. *Circulation* 1988; 77: 316-327.
12. Van Train KF, Areeda J, Garcia EV, Cooke CD, Maddahi J, Kiat H, et al. Quantitative same-day rest-stress technetium-99m sestamibi SPECT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. *J Nucl Med* 1993; 34: 1494-1502.
13. Eisner RL, Tamas MJ, Cloninger K, Shonkoff D, Oates JA, Gober AM, et al. Normal SPECT thallium-201 bull's-eye display: gender differences. *J Nucl Med* 1988; 29:1901-1909.
14. Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR. Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography: diagnostic accuracy of attenuation-corrected 99m technetium-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1996; 93: 463-473.
15. Cullom SJ, Case JA, Bateman TM Attenuation correction of cardiac SPECT: clinical and development changes. *J Nucl Med* 2000; 41: 860-862.

16. Links JM, Becker LC, Rigo P, Taillefer R, Hanelin L, Anstett F, et al. Combined corrections for attenuation, depth-dependent blurr, and motion in cardiac SPECT: a multicenter trial. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 414-25.
17. Shotwell M, Singh BM, Fortman C, Bauman BD, Lukes J, Gerson MC. Improved coronary disease detection with quantitative attenuation-corrected Tl-201 images. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 52-62.
18. Hendel RC, Berman DS, Cullom SJ, Follansbee W, Heller GV, Kiat H, et al. Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial perfusion imaging. *Circulation*. 1999; 99: 2742-9.
19. Galt JR, Blais M, Cullom SJ, Vansant JP, Garcia EV. Quality control of transmission scans for attenuation correction in cardiac SPECT [abstract]. *J Nucl Med* 1999; 40: 286P.
20. Case JA, Cullom SJ, Bateman TM. Noise reduction in transmission computed tomography for cardiac SPECT attenuation correction using a gamma prior [abstract]. *J Nucl Med* 1998; 39: 181P.
21. Vantage Pro™ User's Manual 2000. ADAC Laboratories, Milpitas, CA.
22. Case JA, Bateman TM, Cullom SJ, Arram S, Galt J, Garcia EV. Impact of transmission scan reconstruction using an iterative algorithm (BITGA) versus FBP: clinical appearance of attenuation-corrected myocardial perfusion SPECT images [abstract]. *J Nucl Med* 2001; 42: 51P.

23. Case JA, Pan TS, O'Brian-Penney B, King MA, Luo DS, Rabin MSZ. Reduction of Truncation Artifacts in Fan Beam Transmission Imaging using a Spatially Varying Gamma Prior. *IEEE-TNS* 42(6):1310-1320, 1995.
24. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-1358.
25. Tan P, Bailey DL, Meikle SR, Eberl S, Fulton RR, Hutton BF. A scanning line source for simultaneous emission and transmission measurements in SPECT. *J Nucl Med* 1993; 34: 1752-1760.
26. Berman DS, Hayes SW, Germano G. Assessment of myocardial perfusion and viability with Technetium-99m perfusion agents. In: DePuey EG, Garcia EV, Berman DS, editors. *Cardiac SPECT Imaging*. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 179-210.
27. Hansen CL, Woodhouse S, Kramer M. Effect of patient obesity on the accuracy of Thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 2000; 85: 749-752.
28. Van Train KF, Berman DS, Garcia EV, Berger HJ, Sands MJ, Friedman JD, et al. Quantitative analysis of stress Thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. *J Nucl Med* 1986; 27:17-25
29. Van Train KF, Garcia EV, Maddahi J, Areeda J , Cooke CD, Kiat H, et al. Multicenter trial validation for quantitative analysis of same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi myocardial tomograms.. *J Nucl Med* 1994; 35: 609-618.
30. Links JM, DePuey EG, Taillefer R, Becker LC. Attenuation correction and gating synergistically improve the diagnostic accuracy of myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 183-187

31. Rozanski A, Diamond GA, Berman D, Forrester JS, Morris D, Swan HJ. The declining specificity of exercise radionuclide ventriculography. *N Engl J Med* 1983; 309: 518-22.
32. Rozanski A. Referral bias and the efficacy of radionuclide stress tests: problems and solutions. [Editorial] *J Nucl Med* 1992; 33: 2074-2079.

ARTIGO EM INGLÊS

Quantitative Tc-99m sestamibi attenuation-corrected SPECT: Development and multicenter trial validation of myocardial perfusion stress gender-independent normal database in an obese population

Gabriel B. Grossman, MD,^a Ernest V. Garcia, PhD,^a Timothy M. Bateman, MD,^b Gary V. Heller, MD, PhD,^c Lynne L. Johnson, MD,^d Russell D. Folks, CNMT,^a S. James Cullom, PhD,^b James R. Galt, PhD,^a James A. Case, PhD,^b Cesar A. Santana, MD, PhD,^a and Raghuvver K. Halkar, MD^a

Background. A gender-independent stress normal database and criteria for abnormality for attenuation-corrected rest-stress technetium 99m sestamibi same-day myocardial perfusion imaging were developed by evaluation of 112 patients, validated against an obese population of 95 patients from four different clinical sites, and compared with conventional gender-matched database quantification of non-attenuation-corrected studies.

Methods and Results. These 95 validation patients (63 men) were used for prospective quantitative evaluation (mean weight, 213 ± 57 lb; mean body mass index, 32 ± 9 kg/m²). This group included 21 patients (12 men) with a lower than 5% likelihood of coronary artery disease (mean weight, 226 ± 72 lb; mean body mass index, 34 ± 13 kg/m²) and 74 who underwent cardiac catheterization within 2 months (35 with normal coronaries or coronary lesions <70%). These studies were processed twice, once by use of conventional reconstruction and gender-specific database quantification and a second time by use of attenuation correction and a single gender-independent attenuation-corrected normal database. The attenuation-corrected normal database and criteria for abnormality were developed by evaluation of 48 and 78 patients, respectively. No statistically significant differences were found when comparing attenuation-corrected perfusion distributions of normal men and women, whereas significant differences were found in the same uncorrected studies. Compared with quantitative analysis of the uncorrected studies, quantitative analysis of the attenuation-corrected studies by use of a gender-independent normal database demonstrated a significant improvement in normalcy rate (90% vs 52%, *P* = .006) and specificity (57% vs 29%, *P* = .015) in this obese population at no significant loss in sensitivity (90% vs 97%, *P* = not significant).

Conclusion. Attenuation-corrected studies can be quantified with a single gender-independent normal database and a single criterion for abnormality without loss of sensitivity and with significantly better specificity and normalcy rate. (*J Nucl Cardiol* 2004;11:263-72.)

From Emory University, Atlanta, Ga,^a Mid America Heart Institute, Kansas City, Mo,^b Hartford Hospital, Hartford, Conn,^c and Rhode Island Hospital, Providence, RI.^d

Dr Grossman was funded in part by a grant from CAPES-Brazilian Research Agency through the Cardiovascular Science and Cardiology Graduate Program from the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

Received for publication Oct 3, 2003; final revision accepted Feb 10, 2004.

Reprint requests: Ernest V. Garcia, PhD, Emory University Hospital, Room E163, 1364 Clifton Rd, NE, Atlanta, GA 30322.

1071-3581/\$30.00

Copyright © 2004 by the American Society of Nuclear Cardiology.

doi:10.1016/j.nuclcard.2004.02.007

Stress myocardial perfusion imaging with single photon emission computed tomography (SPECT) is widely regarded as a clinically useful noninvasive imaging modality for diagnosing and managing patients with coronary artery disease (CAD).¹⁻⁴ However, Compton scatter and depth-dependent reduction of spatial resolution degrade myocardial perfusion SPECT image quality and decrease test accuracy. In addition, localized soft-tissue attenuation by the breasts, lateral chest wall, abdomen, and left hemidiaphragm may create artifacts that mimic true perfusion abnormalities and decrease test specificity.^{5,6}

Various techniques have been described in the literature to recognize attenuation and to optimize interpretation, including reviewing rotating planar images,⁵ prone imaging,⁷ and electrocardiography (ECG)-gated SPECT.⁸ However, each technique is an indirect solution and possesses limitations.

Gender-matched normal database quantitative analysis of myocardial perfusion is also limited in utility by the effects of attenuation.⁹ The quantitative analysis of SPECT myocardial perfusion imaging is an important aspect that can help the image interpretation and confidence of the method. It enables the objective assessment of cardiac status in a single patient over time or as a result of intervention.¹⁰⁻¹² This method is based on the comparison of a patient's perfusion distribution against a normal distribution pattern as represented by a normal gender-matched database. Thus this approach partially compensates for differences in attenuation and scatter between average male and average female patients.^{12,13} However, this approach does not differentiate a true perfusion defect from an attenuation artifact, such as those caused by dense breasts or high diaphragms. It also does not account for changes in the attenuation medium between stress and rest, such as shifting breast or diaphragm position.

Investigators have reported improvement in the specificity and normalcy rate of attenuation-corrected (AC) images in a general population, without reducing sensitivity.¹⁴⁻¹⁸ We previously described a method of correcting for attenuation, scatter, and resolution in myocardial perfusion SPECT imaging (ExSPECT II).¹⁹⁻²³ For reasons of brevity, we will refer to this ExSPECT II combined correction for attenuation, scatter, and resolution simply as attenuation correction in the rest of this article.

Properly implemented attenuation correction methods should remove differences in the normal perfusion distribution that are due to variations in body habitus including gender, thus facilitating image interpretation and allowing quantification via a gender-independent normal database. This study was undertaken to assess the accuracy of an AC database quantification program for the detection and localization of CAD and to evaluate its application to a heavy patient population as compared with standard uncorrected methods.

METHODS

Population

Two hundred seven patients comprised the study population. These patients underwent ECG-gated 1-day rest-stress technetium 99m sestamibi simultaneous transmission/emission

attenuation correction (VantagePro/ExSPECT II; Philips Laboratories, Milpitas, Calif) SPECT myocardial perfusion studies. The studies were obtained from four institutions: Cardiovascular Consultants-Mid America Heart Institute (Kansas City, Mo), Hartford Hospital (Hartford, Conn), Rhode Island Hospital (Providence, RI), and Emory University Hospital (Atlanta, Ga).

The study population was divided into three groups: a normal group, a pilot group, and a prospective validation group.

Normal group. The normal limits for Tc-99m sestamibi AC myocardial perfusion studies were developed by evaluation of 26 men and 22 women defined by having a lower than 5% (low) likelihood of CAD based on sequential Bayesian analysis of age, gender, symptom classification, and the results of exercise ECG.²⁴ The mean weight and body mass index of the normal group were 201 ± 61 lb and 31 ± 9 kg/m², respectively.

Pilot group. The pilot group consisted of 78 patients (64 with known or suspected CAD and 14 low-likelihood patients from the normal group) (41 men) selected to determine the optimal criteria for detecting and localizing perfusion abnormalities. The mean weight and body mass index of this group were 192 ± 62 lb and 30 ± 9 kg/m², respectively. The Mid America Heart Institute provided all patients for the normal and pilot groups.

Validation group. The normal limits and criteria for detection of perfusion abnormalities were prospectively validated in a group of 95 patients (63 men) composed of 21 low-likelihood patients and 74 patients with known or suspected CAD and coronary angiography within 60 days of imaging. The 74 patients who underwent catheterization consisted of 35 patients with normal or less than 70% stenosis (25 with subcritical stenosis [$<50\%$] and 10 between 50% and $<70\%$), 18 with single-vessel disease, 15 with double-vessel disease, and 6 with triple-vessel disease. The 21 prospective, low-likelihood patients were used to assess normalcy. This prospective validation consisted of the comparison of quantitative results and the results of coronary angiography and likelihood of CAD. No subjective visual assessment of the perfusion distribution or left ventricular function data was used in this evaluation. This prospective validation group comprised 60 patients from the Mid America Heart Institute, 18 from Hartford Hospital, 10 from Rhode Island Hospital, and 7 from Emory University.

The automated output of post-acquisition processing algorithms to identify potential artifacts associated with truncation of the body in the field of view or transmission count density¹⁹ was reviewed at the time of reconstruction in the institutions where the patients were originally acquired and the processed studies sent to Emory University as the core laboratory for quantification. Studies with critical truncation, low count density (emission or transmission), excessive patient motion, or excessive overlapping extracardiac activity were excluded by the original institutions and were never submitted for this investigation. Of the pool of 207 patients used for this study, the institutions reported an additional 9 patients who were not submitted because of these technical reasons. No patients were excluded because

of body weight or chest circumference as previously done in other quantitative trials.¹² The mean weight and body mass indices of the prospective population were 213 ± 57 lb and 32 ± 9 kg/m², respectively, and the mean weight and body mass indices of the population used to determine the normalcy rate were 226 ± 72 lb and 34 ± 13 kg/m², respectively. These body mass index calculations included all of the patients except for 8 in whom height was not recorded.

Stress and Imaging Procedure

All patients were studied by use of a previously reported simultaneous emission/transmission acquisition method that uses a scanning gadolinium 153 line as the transmission source.²⁵ The protocol involved a same-day rest-stress ECG-gated Tc-99m sestamibi (Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Billerica, Mass) imaging approach. The Tc-99m sestamibi doses, adjusted for body weight, were 9 to 15 mCi for rest and 22 to 45 mCi for stress. A stress injection of Tc-99m sestamibi was administered during peak exercise via a Bruce treadmill protocol or at the end of the third minute of a 6-minute adenosine infusion (Fujisawa Healthcare, Inc, Deerfield, Ill). In the prospective validation group, 67 patients were submitted to exercise and 28 to pharmacologic stress.

Acquisition protocol. Images were acquired with a low-energy high-resolution collimator, by use of a 180° non-circular orbit from 45° right anterior oblique to left posterior oblique, with a 64×64 matrix (pixel size of approximately 0.64 cm) for the emission images and a 128×128 matrix (pixel size of 0.32 cm) for the transmission images. The data were collected in 3 individual photopeaks: (1) emission, 140 keV $\pm 10\%$; (2) transmission, 100 keV $\pm 10\%$; and (3) scatter, 118 keV $\pm 6\%$. A total of 64 simultaneous emission, transmission, and scatter projections were obtained (usually 25-30 seconds per projection).

Computer Processing and Analysis

Tomographic reconstruction. Each of the projection images were corrected for nonuniformity with a flood source image containing 30 million counts, and the mechanical center of rotation was determined in order to align the projection data with respect to the reconstruction matrix. The projection images from the rest and stress studies were then automatically corrected for radioactive decay occurring during acquisition.

For comparison purposes, emission images were reconstructed with and without attenuation correction. ECG-gated non-AC myocardial perfusion transverse images were reconstructed by use of standard filtered backprojection after low-pass filtering for noise. The stress and rest studies were reconstructed by use of a Butterworth filter with a critical frequency of 0.46 Nyquist with an order of 5.0 and a critical frequency of 0.32 Nyquist with an order of 5.0, respectively. AC myocardial perfusion transverse images were reconstructed by first prefiltering the emission projections with a fifth-order 0.66 Nyquist Butterworth filter followed by reconstructing via an iterative maximum likelihood expectation maximization algorithm.

Attenuation maps were reconstructed by use of a previ-

ously described algorithm that uses a Bayesian prior approach with Butterworth filter preprocessing at 0.43 critical frequency and an order of 5.0.^{22,23} The attenuation map reconstruction used 12 iterations with a uniform initial estimate. In brief, during the iteration process, the algorithm forces any linear attenuation coefficient that is converging toward the value of water to be exactly that of water (for soft tissue), thus significantly reducing the noise in the transmission image. The emission transaxial images were reconstructed by use of a maximum likelihood algorithm with 30 iterations and a uniform initial estimate. The scatter distribution obtained from the scatter window was used to correct both the scatter from the patient onto the photopeak window and the scatter from the patient onto the transmission energy window. All attenuation maps automatically underwent quality control for adequate counts, field uniformity, and truncation.¹⁹

Quantitative analysis. The automatic image processing technique found in the Emory Cardiac Toolbox (ECTb; Syntermed, Inc, Atlanta, Ga) was used to identify left ventricular landmarks from short-axis slices and then verified by an operator. The following parameters were determined: the apical and basal short-axis slices, the central axis of the left ventricular chamber, and a limiting radius (from the left ventricular center) for myocardial count search.

Normal limits. ECTb was used to extract the 3-dimensional left ventricular myocardial perfusion distribution. To determine whether there were gender differences, the normal distributions of male and female AC studies were first generated separately. The distribution from male and female AC studies was then combined and averaged to produce a single file of mean normal-count regional distribution (gender-independent normal database). This is different than what has been done with the previously developed normal databases from uncorrected studies, in which gender-matched files were separately created for male and female subjects. The mean ± 1 SD was generated for each of 12 myocardial segments from apex to base.

Generation of thresholds of normal limits and criteria for abnormality. A gender-independent normal database was generated by use of the AC studies from the low-likelihood normal male and female subjects. For each of the patient's studies in the pilot group, oblique slice images and raw polar maps produced by ECTb software were interpreted visually by two experts. Myocardial perfusion was scored for each of 20 segments on a 5-point scale: 0, normal; 1, equivocal; 2, mildly reduced; 3, moderately reduced; and 4, severely reduced. These scores were then compared with quantitative results to generate receiver operator curves from which the criteria for abnormality were determined for each vascular territory by use of previously reported procedures.¹²

After definition of a gender-independent AC normal database and criteria for abnormality, the prospective group was submitted to quantitative analysis. These quantitative results were compared with the stenosis observed at angiography and with the likelihood of CAD. The non-AC emission studies from the same prospective population were also submitted to quantitative analysis by use of previously developed gender-matched normal databases and criteria.¹²

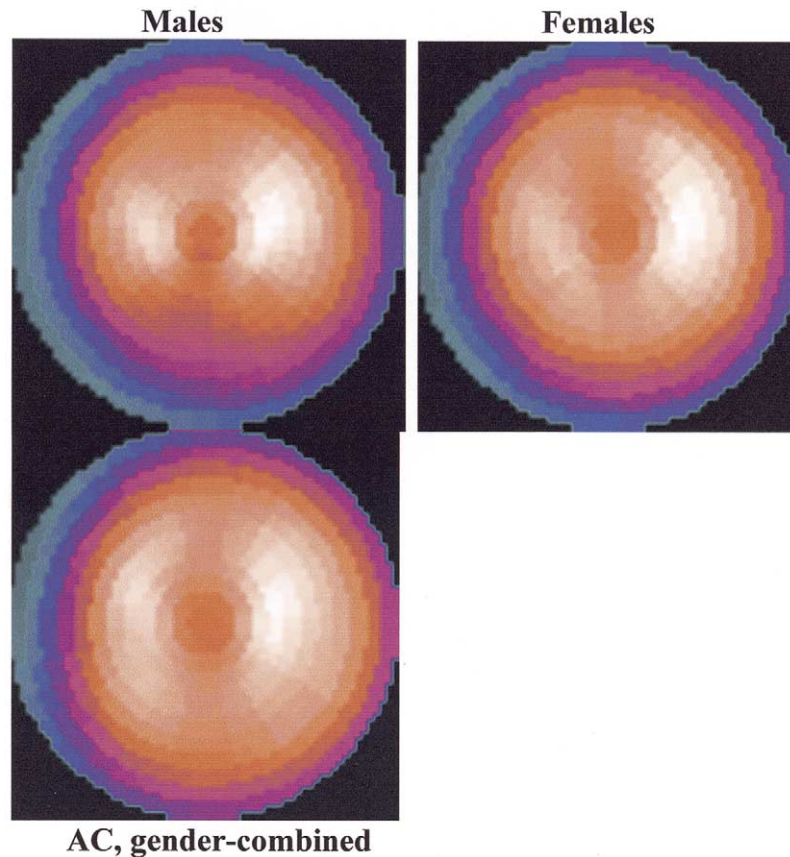


Figure 1. Comparison of gender-matched uncorrected and gender-independent AC mean normal myocardial perfusion distributions. *Top*, Uncorrected stress polar maps for mean normal 1-day sestamibi: male (*left*) and female (*right*) distributions. *Bottom*, AC gender-combined stress polar map for mean normal myocardial perfusion distribution. Note the increased global uniformity of the AC gender-combined stress polar map.

Coronary Angiography

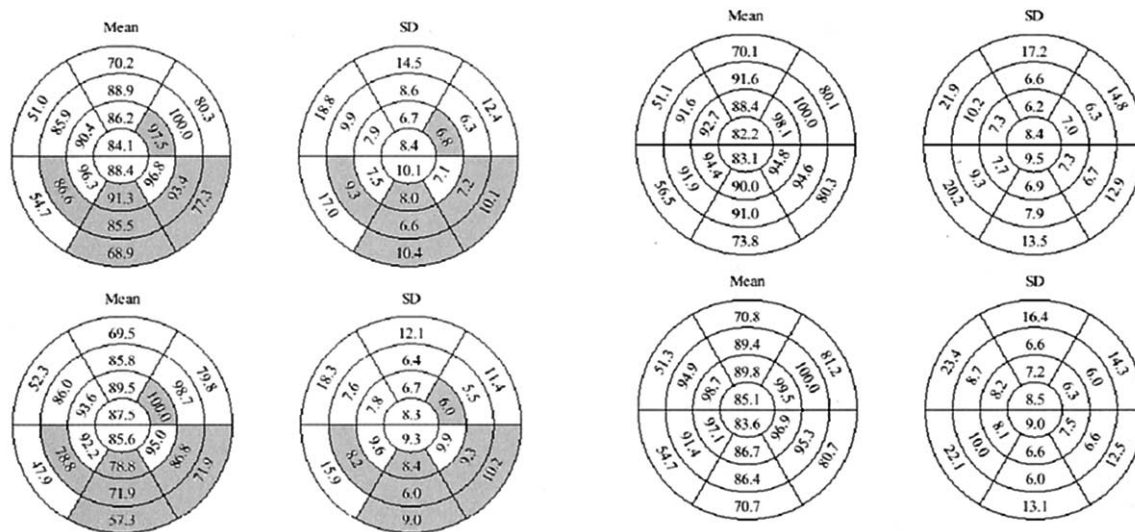
Coronary angiography was performed by standard percutaneous techniques. Clinical angiographic reports, based on visual interpretations of at least two experienced angiographers, were used for correlation with SPECT findings. The criterion for a significant stenosis was set at either 50% or greater obstruction or 70% or greater obstruction in one major coronary artery. For comparisons with the perfusion study, left main coronary lesions were recorded as left anterior descending (LAD) and left circumflex (LCX) disease. Diagonal lesions were considered LAD, and obtuse marginal arteries were considered LCX. Lesions of the posterior descending branch were recorded as right coronary artery (RCA).

Statistical Analysis

Continuous data are expressed as mean \pm SD. Paired *t* tests were used to compare differences in the continuous data. For determining abnormality in each of 7 myocardial regions,

a range of SD thresholds (1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0) and region percentages (6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%) were submitted to the ROCFIT program (University of Chicago, Chicago, IL), along with the patients' segmental visual perfusion scores. The output of the program consisted of sensitivity and specificity values for each threshold-percentage combination. These values were listed in table format and also plotted as receiver operator curves. Optimal SDs to be used as thresholds of abnormality for the 7 regions of the myocardium were determined by analyzing the output of the ROCFIT program.

For detection of disease in individual coronary arteries, only patients who underwent catheterization were evaluated. Vessel sensitivity was defined as the proportion of vessels with either 50% or greater stenosis or 70% or greater stenosis having an abnormality in the corresponding location on the stress polar map. Vessel specificity was defined as the proportion of vessels with either less than 50% or less than 70% stenosis having a normal territory in the corresponding location of the polar map.



Female (top) vs. male (bottom) Uncorrected.,

Female (top) vs. male (bottom) Attenuation Corrected

Figure 2. Segmental comparison of gender-matched uncorrected (*left two columns*) and gender-independent AC (*right two columns*) normal myocardial perfusion distributions (mean and corresponding SD) (results for women are shown in the *top row*, and those for men are shown in the *bottom row*). Segmental comparisons are expressed as percent of maximum regional uptake. Segments highlighted in *gray* are statistically significantly different between genders ($P < .001$).

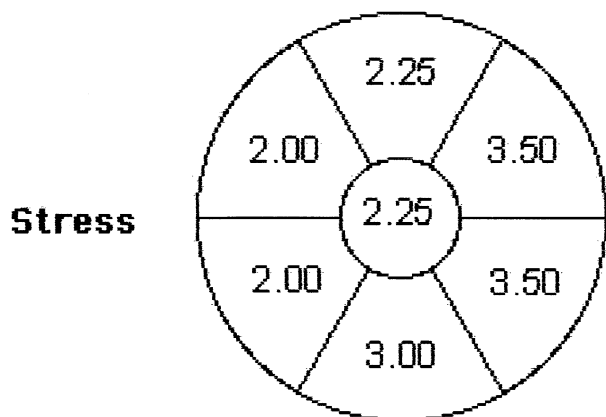


Figure 3. Gender-independent regional SD thresholds used as regional criteria for abnormality. The lower limit of normal is calculated as the mean normal perfusion distribution for a specific region of the left ventricular myocardium minus the number of SDs corresponding to one of the segments above, depending on the region's location.

RESULTS

Distribution of Normal Limits

The comparisons of the uncorrected and AC normal perfusion distributions in men and women by use of

Table 1. Regional criteria for abnormality

Territory	Defect threshold
LAD	10%
LCX	10%
RCA	12%
CAD (left ventricular myocardium)	3%

Tc-99m sestamibi stress are shown in [Figure 1](#). The uncorrected normal distributions yielded 7 out of 20 segments that showed significant differences between genders at a $P < .001$ level. The AC normal distributions showed no significant differences between genders at a $P < .001$ level ([Figure 2](#)).

Determination of Criteria for Stress Abnormality

The determined criteria for stress abnormality expressed in terms of SDs below the mean normal limit are shown in [Figure 3](#). The thresholds for stress abnormality, which were deemed to be the best combination of sensitivity and specificity for each region, are listed in [Table 1](#).

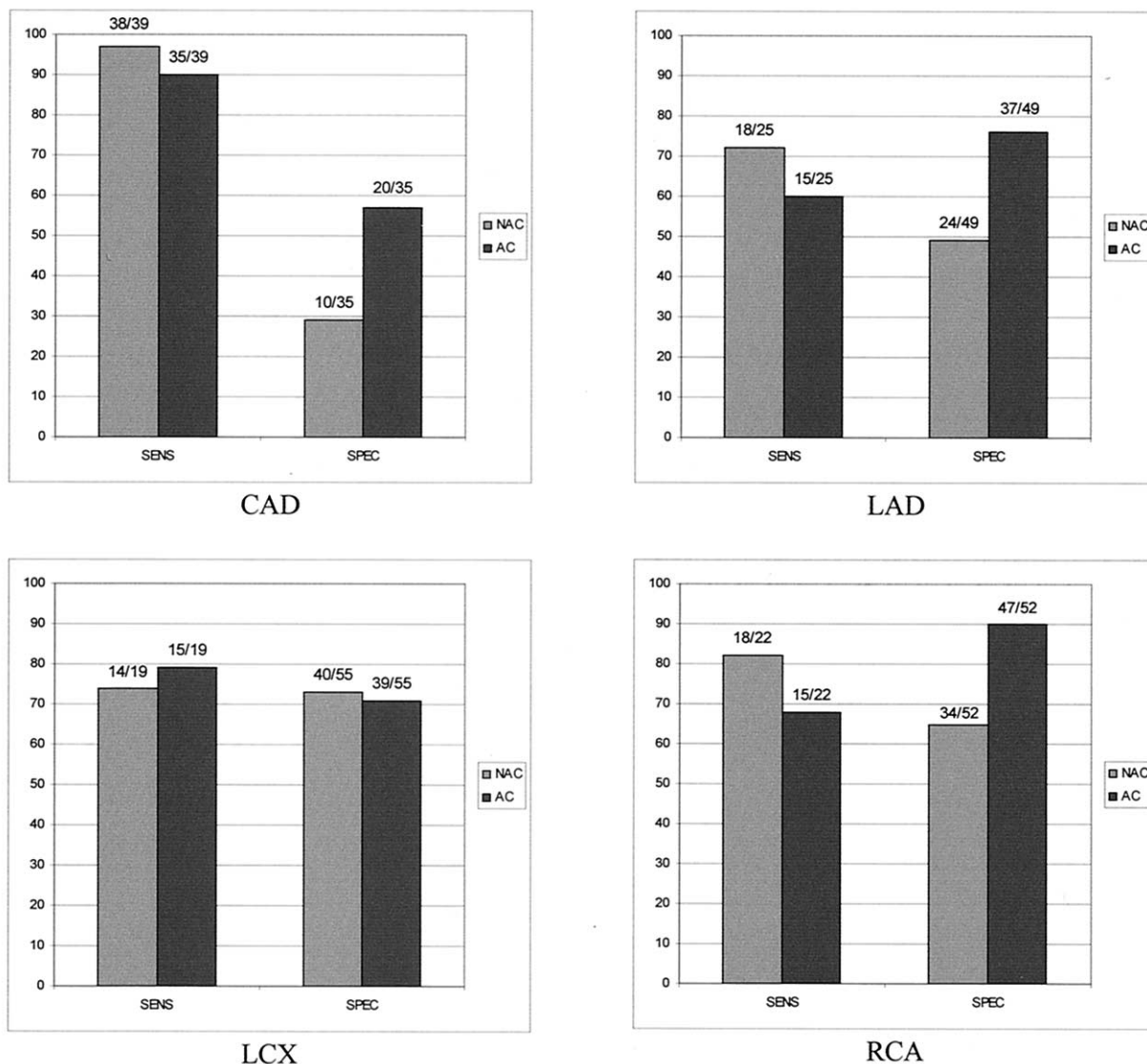


Figure 4. Comparison of quantitative results between uncorrected (NAC) and AC SPECT studies for the detection and localization of CAD with a 70% stenosis used as the threshold for a significant lesion.

Prospective Validation

The prospective validation of perfusion defect detection and localization was performed by use of the optimal criteria established in the AC pilot group. CAD was diagnosed if the total perfusion defects involved more than 3% of the total myocardium. Regional perfusion defects were defined as significant if they occupied 10% of LAD, 10% of LCX, or 12% of RCA territories. The overall sensitivity for detection of CAD ($\geq 70\%$ stenosis) for the uncorrected and AC studies was 97% and 90%, respectively ($P = \text{not significant [NS]}$). The overall specificity for detection of the absence of CAD ($< 70\%$ stenosis) for the uncorrected and AC studies was

29% and 57%, respectively ($P = .015$) (Figure 4). The normalcy rate was 52% for the uncorrected studies and 90% for the AC studies ($P = .006$) (Figure 5). Sensitivity and specificity for the localization of individual diseased coronary arteries of AC and uncorrected studies are shown in Figure 4. Sensitivity and specificity for detecting disease in the LAD were 72% and 49% for the uncorrected studies and 60% ($P = \text{NS}$) and 76% ($P = .006$) for the AC studies, respectively. Sensitivity and specificity for detecting disease in the LCX were 74% and 73% for the uncorrected studies and 79% and 71% for the AC studies ($P = \text{NS}$), respectively. Sensitivity and specificity for detecting disease in the RCA were

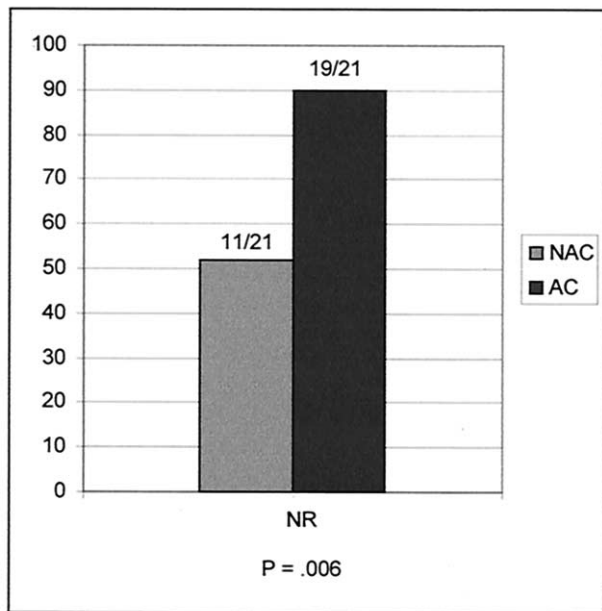


Figure 5. Comparison of quantitative results between uncorrected (NAC) and AC SPECT studies for determining the normalcy rate (NR) of CAD detection.

82% and 65% for the uncorrected studies and 68% ($P = NS$) and 90% ($P = .002$) for the AC studies, respectively (Figure 4).

The trend of statistical significance of the results did not change if a coronary stenosis of 50% or greater was used as the criterion for abnormality. Specificity for the detection of the absence of CAD for the uncorrected and AC studies was 32% and 64%, respectively ($P = .023$). Specificity for the localization of CAD in the LAD territory increased with AC (52% for non-AC vs 79% for AC, $P = .02$), and specificity in the RCA territory increased from 66% for non-AC versus 92% for AC ($P = .001$). Similar to the results obtained by use of the 70% or greater stenosis criterion, if a coronary stenosis of 50% or greater was used as the criterion for abnormality, no statistical differences in sensitivity were obtained for the detection of CAD or for the localization of CAD to the three main vascular territories (Figure 6).

DISCUSSION

This study was performed to develop and validate the stress normal limits and criteria for abnormality for quantitative same-day rest-stress Tc-99m sestamibi AC SPECT studies by use of a gender-independent normal database. Validation was performed with coronary arteriography used as a gold standard to determine the accuracy of this AC quantitative analysis for the detection and localization of CAD in a multicenter prospective

obese population. These results were compared with results from the same prospective patients submitted to gender-matched database quantitative analysis of conventional, uncorrected myocardial perfusion scans.

Statistical analysis comparing AC normal left ventricular myocardial perfusion distributions in men versus women demonstrated no significant differences as previously reported by other authors¹⁴ and in contrast to the experience with non-AC normal distributions.^{11,13} Thus a single gender-combined normal database and criteria for abnormality were developed and applied to all AC studies, whereas the non-AC studies were compared with gender-matched normal databases and criteria for abnormality. Comparison of the prospective quantitative results for detection of CAD from the AC population to the non-AC results demonstrated a significantly higher specificity with AC with no significant loss in sensitivity. Regional analysis showed that significant gains in the specificity of detecting the absence of RCA and LAD disease contributed to this gain in overall specificity. Similarly, the normalcy rate significantly improved after correcting for attenuation. Remarkably, even though the normalcy rate obtained in this obese patient population from the uncorrected studies was poor (52%) compared with the conventional literature,²⁶ the normalcy rate of the corrected studies in this same population was excellent (90%) ($P = .006$).

The AC results reported here for detection and localization of CAD in a prospective population compare favorably with those in the literature, even though attenuation correction approaches varied somewhat between investigators. Whether visual analysis,¹⁶ quantitative analysis,¹⁴ or a combination of visual and quantitative analysis is used,¹⁸ investigators have reported a significant increase in the normalcy rate, a trend or significant increase in specificity, and no significant change in sensitivity. The main strength of our results is that they were generated totally objectively by using commercially available AC and quantitative analysis on a prospective obese patient population with a documented high body mass index, acquired at four different centers.

It is critically important to understand that the specificity and normalcy rate reported in this study for the uncorrected results should not be used as a proxy for the true specificity and normalcy rate of clinical ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging. In this study only quantitative results were applied to an obese patient population to determine sensitivity, specificity, and normalcy rate. It has already been reported that quantitative analysis of obese patients yields significantly lower accuracy compared with patients with a body mass index lower than 30 kg/m².²⁷ Low specificity of uncorrected perfusion studies has also been reported

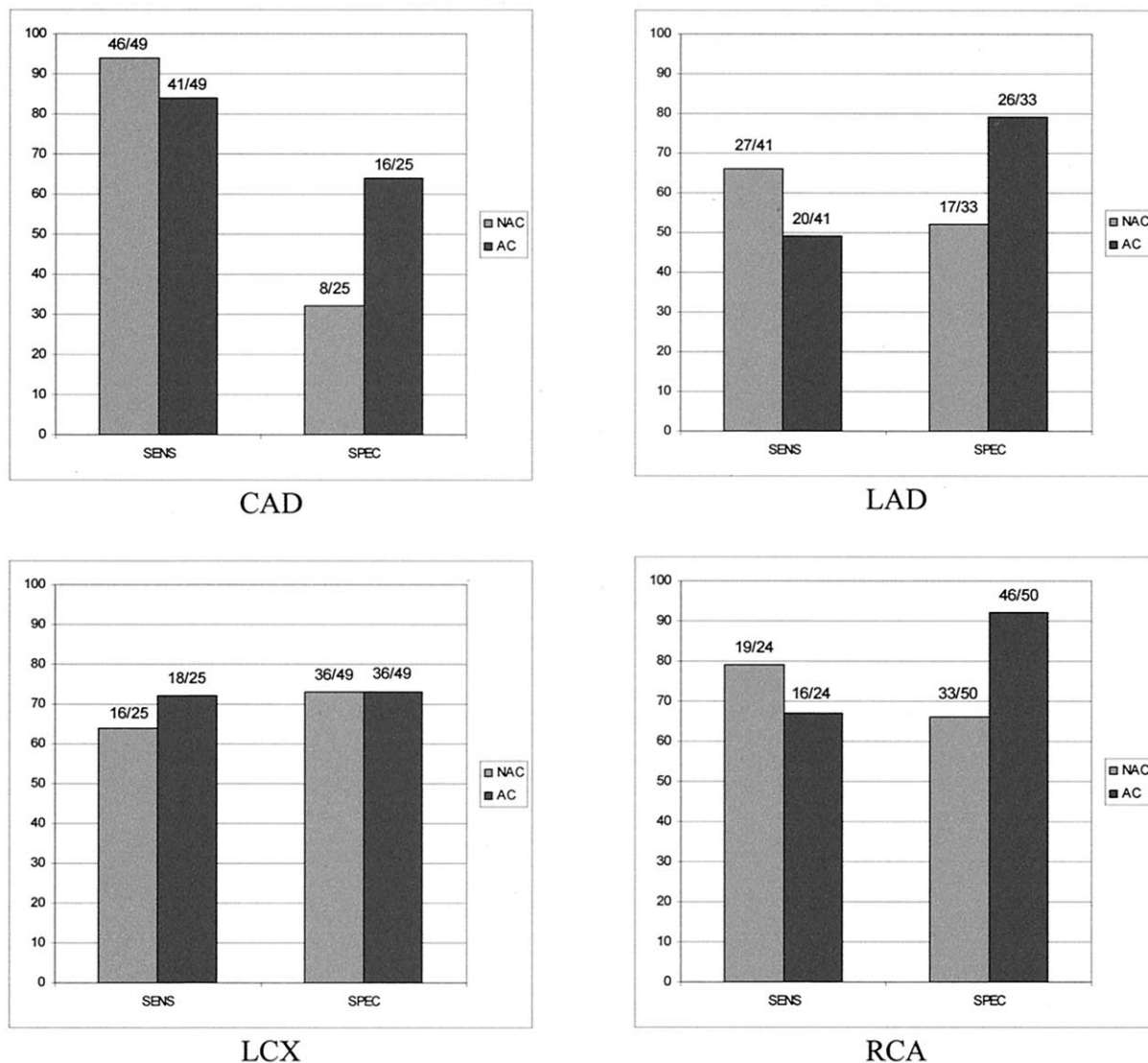


Figure 6. Comparison of quantitative results between uncorrected (NAC) and AC SPECT studies for the detection and localization of CAD with a 50% stenosis used as the threshold for a significant lesion.

with the use of quantification alone to detect the absence of CAD.^{14,28,29} In routine interpretation of clinical myocardial perfusion uncorrected studies, physicians are thought never to depend on the quantitative results alone, particularly in obese patients, in whom attenuation artifacts are expected. Physicians should first use the cine display of the raw projections to assess attenuation, then use the left ventricular function information to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact,^{8,30} and if time permits, use prone imaging⁷ to help resolve inferior wall attenuation artifacts. The purpose of this study was to objectively assess the value of attenuation correction in an obese population without any assistance from the procedures described above. It is remarkable

that attenuation correction yielded a normalcy rate of 90% and even a specificity of 64% (<50% stenosis), particularly when considering the referral bias of not referring patients with normal perfusion distributions to the catheterization laboratory.^{31,32}

Some limitations of this study should be noted. The gender-independent normal database was generated by use of patients who underwent stress with exercise. To apply this method to a large patient population, we prospectively validated our approach using a mixed population who underwent stress either with exercise or pharmacologically. Therefore there is a possibility that this normal database is not taking into account certain characteristics of the radionuclide distribution after phar-

macologic stress, mostly due to extracardiac uptake of the radiotracer. This requires further study. In addition, as reported by other authors,³⁰ the added value of the attenuation correction over the left ventricular function information in assisting physicians in detecting attenuation artifacts was not assessed.

Conclusion

Attenuation correction improves quantitative analysis, yielding a significantly higher normalcy rate and specificity without a significant loss in sensitivity, even in an obese patient population. Our results also infer the need to integrate attenuation correction into quantitative packages with AC normal databases and tools to facilitate the display of AC and uncorrected studies. This method of quantification, when used on a routine basis, should enhance clinical interpretations and improve confidence.

Acknowledgment

Some of the authors (E.V.G., T.M.B., R.D.F., S.J.C., J.R.G., and J.A.C.) receive royalties from the sale of the application software (ExSPECT II) related to the research described in this article. In addition, some of the authors (E.V.G. and R.D.F.) receive royalties from the sale of the Emory Cardiac Toolbox used for quantification comparisons in this study. The terms of this arrangement have been reviewed and approved by Emory University in accordance with its conflict-of-interest policy.

References

1. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:905-14.
2. Beller GA. Clinical nuclear cardiology: detection of coronary artery disease. Philadelphia: Saunders; 1995.
3. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. *Circulation* 1998;97:535-43.
4. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single photon emission computed tomography technetium-99m-sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:57-62.
5. DePuey EG, Garcia EV. Optimal specificity of thallium-201 SPECT through recognition of imaging artifacts. *J Nucl Med* 1989;30:441-9.
6. Corbett JR, Ficaro EP. Clinical review of attenuation-corrected cardiac SPECT. *J Nucl Cardiol* 1999;6:54-68.
7. Esquerre JP, Coca FJ, Martinez SJ, Guiraud RF. Prone decubitus: a solution to inferior wall attenuation in thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1989;30:398-401.
8. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995;36:952-5.
9. Garcia EV. Quantitative myocardial perfusion single-photon emission computed tomographic imaging: quo vadis? (Where do we go from here?). *J Nucl Cardiol* 1994;1:83-93.
10. Garcia EV, Van Train K, Maddahi J, et al. Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1985;26:17-26.
11. Depasquale EE, Nody AC, DePuey EG, et al. Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. *Circulation* 1988;77:316-27.
12. Van Train KF, Areeda J, Garcia EV, et al. Quantitative same-day rest-stress technetium-99m sestamibi SPECT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. *J Nucl Med* 1993;34:1494-502.
13. Eisner RL, Tamas MJ, Cloninger K, et al. Normal SPECT thallium-201 bull's-eye display: gender differences. *J Nucl Med* 1988;29:1901-9.
14. Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, et al. Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography: diagnostic accuracy of attenuation-corrected 99m technetium-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1996;93:463-73.
15. Cullom SJ, Case JA, Bateman TM. Attenuation correction of cardiac SPECT: clinical and development changes. *J Nucl Med* 2000;41:860-2.
16. Links JM, Becker LC, Rigo P, et al. Combined corrections for attenuation, depth-dependent blur, and motion in cardiac SPECT: a multicenter trial. *J Nucl Cardiol* 2000;7:414-25.
17. Shotwell M, Singh BM, Fortman C, et al. Improved coronary disease detection with quantitative attenuation-corrected Tl-201 images. *J Nucl Cardiol* 2002;9:52-62.
18. Hendel RC, Corbett JR, Cullom JC, et al. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Cardiol* 2002;9:135-43.
19. Galt JR, Blais M, Cullom SJ, Vansant JP, Garcia EV. Quality control of transmission scans for attenuation correction in cardiac SPECT [abstract]. *J Nucl Med* 1999;40:286P.
20. Case JA, Cullom SJ, Bateman TM. Noise reduction in transmission computed tomography for cardiac SPECT attenuation correction using a gamma prior [abstract]. *J Nucl Med* 1998;39:181P.
21. VantagePRO user's manual. Milpitas, (CA): ADAC Laboratories; 2000.
22. Case JA, Bateman TM, Cullom SJ, et al. Impact of transmission scan reconstruction using an iterative algorithm (BITGA) versus FBP: clinical appearance of attenuation-corrected myocardial perfusion SPECT images [abstract]. *J Nucl Med* 2001;42:51P.
23. Case JA, Pan TS, O'Brian-Penney B, et al. Reduction of truncation artifacts in fan beam transmission imaging using a spatially varying gamma prior. *IEEE Trans Nucl Sci* 1995;42:1310-20.
24. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.
25. Tan P, Bailey DL, Meikle SR, et al. A scanning line source for simultaneous emission and transmission measurements in SPECT. *J Nucl Med* 1993;34:1752-60.
26. Berman DS, Hayes SW, Germano G. Assessment of myocardial perfusion and viability with technetium-99m perfusion agents. In: DePuey EG, Garcia EV, Berman DS, editors. *Cardiac SPECT imaging*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 179-210.
27. Hansen CL, Woodhouse S, Kramer M. Effect of patient obesity on the accuracy of thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 2000;85:749-52.

28. Van Train KF, Berman DS, Garcia EV, et al. Quantitative analysis of stress thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. *J Nucl Med* 1986;27:17-25.
29. Van Train KF, Garcia EV, Maddahi J, et al. Multicenter trial validation for quantitative analysis of same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi myocardial tomograms. *J Nucl Med* 1994;35:609-18.
30. Links JM, DePuey EG, Taillefer R, Becker LC. Attenuation correction and gating synergistically improve the diagnostic accuracy of myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2002;9:183-7.
31. Rozanski A, Diamond GA, Berman D, et al. The declining specificity of exercise radionuclide ventriculography. *N Engl J Med* 1983;309:518-22.
32. Rozanski A. Referral bias and the efficacy of radionuclide stress tests: problems and solutions [editorial]. *J Nucl Med* 1992;33:2074-9.