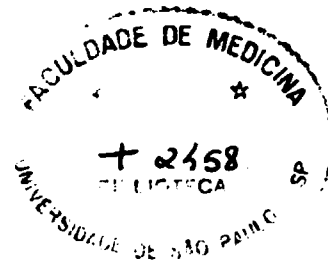


BR9432017
INIS-BR--3312

JOSÉ CLAUDIO MENEGUETTI

**CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA
COM GÁLIO-67 NA DETECÇÃO
DE REJEIÇÃO CARDÍACA AGUDA**



Tese de doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo. Departamento de Córdio-
Pneumologia. Pós-Graduação - Área de
Cardiologia.

Orientador:

Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barreto

São Paulo

1990

FACULDADE DE MEDICINA USP
BIBLIOTECA

09/02/91
Antonio Pés - Graduado
deano

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Alfabetizado em ordem alfabética
Meneguetti, José Cláudio

Cintilografia miocárdica com gálio-67 na de-
tecção de rejeição cardíaca aguda / José Cláu-
dio Meneguetti. — São Paulo, 1990.

Tese (doutorado)—Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo. Departamento de Cár-
dio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Antonio Carlos Pereira Barreto.

Descritores: 1. CORAÇÃO/transplante 2. RE-
JEIÇÃO DE ENXERTO 3. RADIOISÓTOPOS DE GÁLIO/
uso diagnóstico 4. CINTILOGRAFIA/métodos

Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barreto

USP/FM-B-25/90

DBB
USP
2
99c

A meus pais Paschoal e Thereza,

pelo amor e liberdade.

A meu filho Pedro,

pelos ensinamentos de meu mais jovem professor.

Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barreto

meu orientador e amigo

Prof. Dr. Edwaldo Eduardo Camargo

**pelo incentivo à pesquisa e por mostrar-me o
ânago da Medicina Nuclear**

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Adib Jatene

Prof. Dr. Fúlvio Pileggi

Prof. Dr. Giovanni Bellotti

Agda Cecilia L. Munhoz

Dr. Edegar Bocchi

Edegar Luiz Zanardo

Eliana M. Sala Maltez

Prof. Dr. Francisco S. Vargas

Dr. José Soares Junior

Loredana Barale

Dra. Maria de Lourdes Higuchi

Prof. Dr. Noedir Stolf

Rubens Abe

Silvana dos Santos

Vincenzo Rappolo Neto

AGRADECIMENTOS

Ana Célia Sobreira
Dr. Alfredo Inácio Fiorelli
Avivia Marise Cukier
Dr. Carlos Alberto Bushpiegel
Dr. Fausto Haruki Hironaka
Gildé C. D. Hemielevski
Hamilton Monteiro
Iris Janete dos Santos
Maise Silva da Cruz
Marco Antonio de Oliveira
Dra. Maria Clementina P. Giorgi
Maria do Carmo C. Barreto
Maria da Conceição Pereira Spínola
Maria de Jesus Mascarenhas
Maria Nazaré de Oliveira Sales
Dra. Marisa Isaki
Olga Inoue
Dr. Pedro Seferian Jr.
Ranriete I. U. de Oliveira

| | |
|---|----|
| 4. RESULTADOS..... | 16 |
| Rita Helena Antonelli Cardoso | |
| 4.1. Análise Histológica..... | 17 |
| Silvana Dupas D. Galucci | |
| 4.2. Análise Citológica..... | 18 |
| Dr. William Chalella | |
| 4.2.1. Resultados de Fase I..... | 18 |
| 4.2.2. Resultados de Fase II..... | 18 |
| 4.3. Resultados de Análise Estatística..... | 18 |

ÍNDICE

Pag.

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2. CASUÍSTICA..... | 6 |
| 2.1. Fase I..... | 7 |
| 2.1. Fase II..... | 7 |
| 3. METODOLOGIA..... | 8 |
| 3.1. Dinâmica da Investigação..... | 9 |
| 3.1.1. Fase I..... | 9 |
| 3.1.2. Fase II..... | 9 |
| 3.2. Procedimentos Diagnósticos..... | 9 |
| 3.2.1. Biópsia Endomiocárdica..... | 9 |
| 3.2.2. Análise Histológica..... | 10 |
| 3.2.3. Cintilografia Miocárdica..... | 11 |
| 3.3. Conduta Clínica..... | 13 |
| 3.3.1. Imunossupressão..... | 13 |
| 3.3.2. Conduta Frente ao Episódio de Rejeição.. | 13 |
| 3.4. Análise Estatística..... | 14 |
| 4. RESULTADOS..... | 16 |
| 4.1. Análise Histológica..... | 17 |
| 4.2. Análise Cintilográfica | 18 |
| 4.2.1. Resultados da Fase I..... | 18 |
| 4.2.2. Resultados da Fase II..... | 20 |
| 4.3. Resultados da Análise Estatística..... | 21 |

| | |
|---|-----------|
| 5. COMENTÁRIOS..... | 22 |
| 6. RESUMO E CONCLUSÕES..... | 39 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 43 |
| 8. TABELAS..... | 52 |
| 9. SUMMARY AND CONCLUSIONS..... | 75 |

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos 22 anos, o transplante cardíaco em humanos passou, dramaticamente, de uma experiência arrojada⁽⁰³⁾ para a indicação terapêutica mais efetiva no tratamento do estágio final da insuficiência cardíaca de variadas etiologias^(02,34,37,38,39,66).

Vários centros apresentam sobrevida superior a 80% e 76%, respectivamente, no primeiro e segundo ano após o transplante^(02,22,33,34,37,66,75). Em 1986, a estatística mundial evidenciava 70% de sobrevida após 4 anos, quando excluída a morte nos primeiros 30 dias após a cirurgia^(34,62).

Diversos foram os fatores que proporcionaram o crescente nível de sucesso. A seleção de pacientes tornou-se mais criteriosa, sendo aperfeiçoados os procedimentos pré e transcirúrgicos^(01,20,21). Contribuição valiosa foi o avanço no controle da infecção em doentes imunodeprimidos, condição inerente aos pacientes transplantados^(39,79). Deve-se referir também a importância da introdução da ciclosporina, e da biópsia endomiocárdica^(01,02,06,13,15,16,17,18,27,35,51). O surgimento da ciclosporina estimulou o recrudescimento mundial dos programas de transplantes por reduzir drasticamente o fenômeno de rejeição aguda e, quando esta ocorre, é mais lenta, permitindo a avaliação objetiva, quantitativa e seriada pela biópsia endomiocárdica^(12,34,54,62). Após a introdução da

3

ciclosporina, as manifestações clínicas precoces da rejeição tornaram-se frustras e não detectáveis pelos métodos diagnósticos convencionais como o vetorcardiograma, o eletrocardiograma e a ventriculografia contrastada ou radioisotópica (05,24,33,48,55,64,65).

A biópsia endomiocárdica, avanço tecnológico inegável, é o método mais confiável no diagnóstico precoce da rejeição aguda; porém, apesar de ser procedimento seguro e de reduzida morbidade, é considerado invasivo (06,07,15,16). Além de não ser isenta de complicações, deve-se considerar o custo, pela necessidade de hospital especializado que inclua equipe multiprofissional treinada e ambiente cirúrgico apropriado. Causa ainda estresse e desconforto para o paciente.

Este conjunto de fatores incentivaram a pesquisa de métodos não invasivos, que potencialmente poderiam diminuir o número das biópsias endomiocárdicas.

A detecção da rejeição aguda pela cintilografia com pirofosfato marcado com Tecnécio-99m mostrou-se sensível no modelo experimental (49,50), porém pouco sensível em transplantados imunodeprimidos (53). O Tálcio - 201 diminui o grau de captação miocárdica na presença de rejeição aguda, porém os métodos de quantificação desenvolvidos não atingiram a reprodutibilidade necessária (04,32,61,63).

A função diastólica, analisada com ecocardiograma associado ao "doppler", mostrou ser parâmetro sensível na detecção de rejeição aguda (23,24). Em modelo experimental de

transplante cardíaco em cães, a cintilografia obtida por anticorpo monoclonal antimiosina marcado com Índio-111 e imagem de espectroscopia com fósforo, obtida através de ressonância magnética nuclear, mostraram ser sensíveis e mais precoces do que o ecocardiograma na detecção da rejeição aguda⁽³⁶⁾. O eletrocardiograma intramiocárdico também apresentou resultados animadores, estimulando futuras pesquisas⁽⁷⁷⁾.

O diagnóstico histológico da rejeição aguda se fundamenta na presença de edema e infiltrado linfocitário perivascular, intersticial e endocárdico. A gravidade da rejeição é quantificada pela intensidade e qualidade destes fenômenos, tendo como expressão máxima a miocitólise e a hemorragia intersticial^(06,07).

Estas alterações caracterizam uma reação inflamatória ativa. Reconhecidamente, o citrato de Gálio-67 é um radiofármaco utilizado rotineiramente pela medicina nuclear na detecção de processos inflamatórios agudos e crônicos^(29,30,40,45,57,68,71,74,78). Processos inflamatórios miocárdicos, comprovados por biópsia, foram diagnosticados pela cintilografia miocárdica com Gálio-67 com menos de 2% de resultados falsos negativos⁽⁵⁷⁾. Em 1985, Bergsland e col.⁽⁰⁴⁾ demonstraram correlação significativa entre o grau histológico de rejeição cardíaca em ratos e a captação miocárdica de Gálio-67. Em 1987, apresentamos⁽⁴⁶⁾ resultados preliminares da utilização deste radiofármaco na cintilografia miocárdica em relação à biópsia

endomiocárdica, mostrando ter alta sensibilidade na detecção da rejeição aguda nos primeiros meses após o transplante cardíaco em humanos.

Neste estudo analisamos a correlação do método radioisotópico frente ao histológico, verificando seu potencial na triagem e seguimento a longo prazo do paciente transplantado, possibilitando minimizar a necessidade da biópsia endomiocárdica.

CASUÍSTICA

FACULTAD DE CIENCIAS USF
BIBLIOTECA

2. CASUÍSTICA

Foram analisados 20 pacientes que foram submetidos a transplante cardíaco entre março de 1985 e outubro de 1987. O estudo analisou duas fases, avaliando-se 105 cintilografias cardíacas, sendo o marcador o citrato de Gálio-67 (Tabelas de I a XX).

2.1. FASE I

Estudados 11 pacientes, todos do sexo masculino com idades entre 39 e 54 (média = 46,3; desvio padrão = 5,6) anos. As etiologias da insuficiência cardíaca, responsáveis pela indicação do transplante, foram miocardiopatia dilatada idiopática, isquêmica e chagásica, respectivamente, em 5, 5 e 1 pacientes (tabela XXI). Nesta fase incluíram-se 48 exames cintilográficos.

2.2. FASE II

Foram analisados 20 pacientes, 18 do sexo masculino e 2 do feminino, com idades entre 25 e 54 (média = 42,5; desvio-padrão = 7,2) anos. As etiologias da insuficiência cardíaca foram miocardiopatia idiopática, isquêmica, chagásica e por sarcoidose, respectivamente, em 10, 6, 3 e 1 pacientes (tabela XXII). Nesta fase avaliaram-se 57 estudos cintilográficos.

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1 Dinâmica da investigação

3.1.1 Fase I - As cintilografias cardíacas foram obtidas no mesmo dia em que os pacientes foram submetidos às biópsias endomiocárdicas.

3.1.2 Fase II - As cintilografias cardíacas foram obtidas independentemente da realização da biópsia endomiocárdica, visando ao seguimento, a longo prazo, dos pacientes transplantados.

3.2 Procedimentos Diagnósticos

3.2.1 Biópsia endomiocárdica

Este procedimento foi realizado com biótomos dos tipos Schultz-Cave e Harefield^(07,60), segundo a técnica descrita por Mason⁽⁴⁴⁾, modificada em nossa Instituição por Stolf e cols.⁽⁷³⁾. O diâmetro externo dos biótomos correspondia a 9,0 French, pois todos os pacientes estudados eram adultos.

Realizada a antisepsia da região cervical e superior do tórax direito, isolava-se a parte lateral do pescoço com campos esterilizados, infiltrando-se na pele e no subcutâneo lidocaína a 2% na região situada entre as porções esternal e clavicular do músculo esternocleidomastoídeo, 3 cm acima da

clavicula, local onde se realizou a punção, após incisão de 0,5 cm.

A veia jugular interna foi puncionada com agulha de Intracath 16 G ou 19 G, permitindo a introdução do guia metálico flexível que era orientado sob radioscopia. A bainha e o introdutor eram colocados envolvendo o guia, sendo a seguir retirado juntamente com a bainha. Após manobras técnicas especiais, a pinça de biópsia atingia o ventrículo direito. Sob orientação da radioscopia eram retirados de 3 a 5 fragmentos, em diferentes locais do septo interventricular⁽⁶⁰⁾.

Nossa Instituição realiza este procedimento semanalmente, no 1^o mês; quinzenalmente nos 2^o e 3^o meses; e, mensalmente até os 12 meses⁽⁴⁶⁾. Este protocolo é alterado quando se suspeita da existência de rejeição aguda.

3.2.2 Análise histológica

Os fragmentos retirados foram congelados em isopentano e nitrogênio líquido imediatamente após a realização da biópsia. O preparo para estudo histológico incluía fixação por congelação de um corte de cada amostra para exame por microscopia de luz, após coloração por hematoxilina e eosina^(06,07,46). Em sequência, o material era fixado em formol, desidratado em álcool e embocado em parafina para posterior análise. Para este segundo estudo, foram preparadas duas lâminas com material retirado em diferentes

níveis de cada fragmento. A análise microscópica e a coloração foram idênticas às descritas na primeira fase.

Os critérios utilizados para o diagnóstico da rejeição aguda foram descritos por Billingham^(06,07). Reconhece-se rejeição aguda leve pela presença de edema endocárdico e intersticial, com infiltração linfocitária perivascular. Caracteriza-se rejeição moderada pela presença destas alterações descritas, porém em maior intensidade, somadas à presença de focos de miocitólise em áreas intensamente infiltradas. Finalmente, a rejeição aguda severa apresenta intensa infiltração inflamatória, incluindo a presença de neutrófilos, linfócitos pirominofilicos, necrose miocárdica e hemorragia intersticial. A rejeição aguda em resolução mostra diminuição ou ausência do infiltrado inflamatório, fibrose com linfócitos residuais e não pirominofilicos. A análise histológica que evidencia a inexistência de rejeição exibe ausência de alterações ou presença de células histiocitárias, infiltrado linfocitário esparsos e difusos e fibrose intersticial fina e desprezível.

3.2.3 Cintilografia miocárdica

Os estudos cintilográficos foram obtidos com câmara de cintilação computadorizada (Ohio Nuclear ON 150), equipada com colimador de alta energia, regulada com janela de 25% para a energia de 93 Kev (um dos picos de emissão gama do radioisótopo utilizado). O sistema foi programado para

obtenção de 300.000 contagens proporcionando imagens cintilográficas com adequada estatística e resolução.

Todos os pacientes receberam injeção endovenosa de 111 MBq de citrato de Gálio-67, 48 horas antes do estudo radioisotópico. As imagens foram obtidas na projeção anterior do tórax, evitando-se ao máximo a contribuição do fígado, órgão que, à semelhança do esqueleto e baço, normalmente capta este radiofármaco. Na Fase I, os pacientes receberam a dose 48 horas antes da biópsia previamente agendada, de forma a se obterem imagens cintilográficas e análises histológicas no mesmo dia.

O estudo cintilográfico é considerado normal ou negativo, quando se visualiza a estrutura óssea torácica e ausência de captação do radiofármaco na área cardíaca. É classificado como positivo discreto, quando há acúmulo de Gálio-67 no músculo cardíaco, porém em intensidade menor que a dos arcos costais e a silhueta cardíaca é mal definida. É classificado como positivo moderado, quando a captação cardíaca é maior que a dos arcos costais e a silhueta cardíaca é bem definida. Finalmente, é considerado positivo severo quando a intensidade da captação cardíaca se apresenta igual ou maior à do osso esterno, zona do tórax que normalmente apresenta o maior acúmulo deste radiofármaco⁽⁴⁶⁾.

3.3. Conduta clínica

3.3.1 Imunossupressão

O esquema de imunossupressão inicia-se durante o ato cirúrgico. O paciente recebe, por via endovenosa, 1 mg/kg de Ciclosporina e 500 mg de Metilprednisolona.

No pós-operatório imediato, a terapêutica, ainda por via endovenosa, é de 125 mg de Metilprednisolona a cada 8 horas e 1,0 mg/kg/dia de Ciclosporina, que passa a exigir controle do nível sérico e da função renal.

No pós-operatório mediato, o paciente passa a receber estes medicamentos por via oral. A dosagem de Ciclosporina passa a 3 mg/kg/dia, mantendo-se a correção através do nível sérico. A função renal é monitorada através do nível sérico e clearance de creatinina. A Azatioprina é incluída no esquema terapêutico na dose de 1 mg/kg/dia, sendo corrigida conforme o leucograma. A Prednisona é iniciada com a dose de 1 mg/kg/dia, sendo gradativamente diminuída, conforme resultados das biópsias, ao nível de 0,2 mg/kg/ dia.

3.3.2 Conduta frente a episódio de rejeição

O diagnóstico histológico de rejeição aguda leve, nos primeiros três meses, acarreta aumento das dosagens no esquema imunossupressor. Se a rejeição for em grau moderado, o paciente recebe, por via endovenosa, 1 g de metilprednisolona durante 3 dias.

Após este período, a detecção de rejeição aguda leve não provoca alteração no esquema terapêutico, porém se reflete nos intervalos dos controles, passando a biópsia a ser semanal. Quando a rejeição miocárdica aguda for de grau moderado e não acompanhada de disfunção ventricular esquerda, a pulsoterapia é por via oral através de Prednisona na dose de 1 mg / kg / dia durante três dias. Se houver disfunção ventricular associada, utiliza-se 1 g de Metil-prednisolona por via venosa durante três dias. O controle terapêutico realiza-se através da biópsia, após 7 a 10 dias do episódio de rejeição.

3.4 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os resultados da Fase I. Como descrito, a biópsia endomiocárdica e a cintilografia cardíaca com citrato de Gálio-67 foram executadas no mesmo dia, permitindo real comparação dos métodos.

A biópsia endomiocárdica é o método considerado padrão ou " gold standard "(06,07,21,56) e, portanto, o resultado da cintilografia cardíaca foi considerado falso positivo ou falso negativo quando discordante, independente da graduação do resultado histológico.

As variáveis envolvidas para a análise estatística foram simplesmente a positividade ou negatividade da

interpretação dos métodos histológico e radionuclídico na detecção de rejeição cardíaca aguda.

Os métodos quantitativos utilizados foram os de avaliação de testes diagnósticos^(08,09), o que, no presente estudo significa a capacidade da cintilografia cardíaca com citrato de Gálio-67 discriminar a presença ou a ausência de sinais compatíveis com a rejeição aguda ao coração transplantado.

Os testes estatísticos realizados foram os de sensibilidade, especificidade, eficácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Quando se analisa o valor preditivo positivo ou negativo de um método, é necessário, conforme teorema de Bayes, considerar a probabilidade pré-teste do paciente ser portador da doença que se investiga⁽⁴³⁾.

Baseado em dados clínicos e na frequência de episódios de rejeição, utilizamos a probabilidade pré-teste de 50%.

Todos os testes estatísticos mencionados foram baseados nos resultados conforme a tabela:

| | | |
|---------------|--------------|----------------|
| ----- | | |
| CINTILOGRAFIA | : BIÓPSIA | ENDOMIOCÁRDICA |
| | : | ----- |
| CARDÍACA | : Negativo | : Positivo |
| | : | ----- |
| | : Verdadeiro | : Falso |
| Negativo | : Negativo | : Negativo |
| | : | ----- |
| | : Falso | : Verdadeiro |
| Positivo | : Positivo | : Positivo |
| | : | ----- |

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Análise Histológica

Os resultados são apresentados nas tabelas de I a XX. A sequência demonstrada não reflete o verdadeiro número de biópsias realizadas. O protocolo da Instituição, como já referido, foi obedecido integralmente. Nestas tabelas, estão representados apenas os resultados histológicos que possibilitaram a correlação direta (FASE I) e aqueles representativos dos menores intervalos anteriores ou posteriores ao procedimento cintilográfico (FASE II). Excepcionalmente, para melhor compreensão da evolução dos pacientes que tiveram alteração terapêutica, apresentamos resultados sequenciais de biópsias, sempre que o estudo cintilográfico não tenha sido representativo para correlação devido a intervalos de tempo inadequados.

Os resultados histológicos estão expressos em termos quantitativos / qualitativos em conjunto com os resultados do método radioisotópico. Na casuística analisada, somente duas biópsias foram interpretadas como evidenciando rejeição em grau moderado, tendendo a severo e, desta forma, optamos por incluí-las nas tabelas no mesmo conjunto das caracterizadas como rejeição aguda moderada.

4.2 Análise Cintilográfica

4.2.1. Resultados da FASE I

Nas tabelas I a XI estão inseridos os resultados dos estudos cintilográficos realizados no mesmo dia da biópsia endomiocárdica. Nenhum exame demonstrou captação miocárdica do Gálio-67 com intensidade igual ou superior ao osso esterno, de forma que não houve cintilografia classificada como positiva em grau severo.

| Mapeamento Ga-67 | Biópsia: | | Rejeição | | Aguda |
|---------------------|----------|------|----------|-----------|-------|
| | Ausente | Leve | Moderada | Regressão | |
| NEGATIVO | 15 | 4 | 0 | 1 | |
| POSITIVO | 1 | 8 | 3 | 5 | |
| DISCRETO | | | | | |
| POSITIVO | 0 | 2 | 9 | 0 | |
| MODERADO | | | | | |

Das 20 cintilografias cardíacas consideradas negativas para rejeição, observamos 4 resultados histológicos de rejeição aguda leve (tabelas IV, VI e IX) e 1 de rejeição aguda em regressão (tabela IV).

Das 17 cintilografias positivas e classificadas em grau discreto, 16 se correlacionaram com diferentes graus de rejeição aguda ao diagnóstico histológico e apenas 1 estudo

anátomo-patológico demonstrou ausência de rejeição (tabela I).

Nos 11 mapeamentos positivos, cuja captação do Gálio-67 foi considerada em grau moderado, todos os fragmentos teciduais demonstraram a presença histológica de rejeição aguda, sendo que 82% apresentaram alterações de grau moderado (tabelas I, V, VI, VII, VIII, IX e X).

Foram consideradas biópsias positivas as que apresentavam, à microscopia ótica de luz, algum grau de infiltrado linfocitário intersticial ou perivascular, inclusive rejeição aguda em regressão.

| CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA | BIÓPSIA: REJEIÇÃO AGUDA | |
|-----------------------------|-------------------------|----------|
| | Ausente | Presente |
| Negativa | 15 | 5 |
| Positiva | 1 | 27 |

Considerando-se as 48 análises cintilográficas, observa-se concordância com a histologia em 42 (87,5%) e discordância em 6 (12,5%) dos casos estudados.

4.2.2 Resultados da Fase II

A Fase II integra as cintilografias cardíacas independentemente da realização ou não das biópsias endomiocárdicas. Desta forma, a análise dos resultados cintilográficos considera os intervalos anteriores e posteriores dos estudos histológicos (tabelas de I a XX).

Nos dois casos em que as cintilografias cardíacas foram consideradas negativas e as biópsias posteriores mostraram rejeição aguda, os intervalos entre os exames foram, respectivamente, 32 e 30 dias (tabelas XIII e XIV).

Cintilografias previamente negativas e que se tornaram positivas precipitaram a realização de biópsias que vieram a comprovar rejeição aguda. Em determinados casos, houve necessidade de intervenção terapêutica através do aumento da dosagem de imunossupressão ou mesmo pulsoterapia (tabelas XII, XV, XVII, XVIII e XIX).

Tanto na Fase I como na Fase II, após pulsoterapia, houve concordância entre as análises histológicas e cintilográficas quanto ao resultado evolutivo da intervenção. Quando a cintilografia cardíaca mostrava diminuição no grau da captação ou se tornava negativa, a análise histológica passava a mostrar rejeição aguda em regressão ou ausência de rejeição (tabelas I, II, IV, V, VII, XIV e XV).

4.3. Resultados da análise estatística

Os métodos quantitativos da análise tiveram como base a Fase I, onde a maioria dos exames foi executada nos primeiros 12 meses, período em que a frequência dos episódios de rejeição aguda é maior, com tendência decrescente.

A sensibilidade e a especificidade do método radioisotópico, quando correlacionado com o método padrão representado pela análise histológica, foram respectivamente 84,37% e 93,75%. A eficácia do método cintilográfico foi de 87,50%.

O valor preditivo positivo da cintilografia cardíaca com Gálio-67 foi de 93,10% e preditivo negativo de 89,06%, considerando que a biópsia endomiocárdica apresenta probabilidade pré-teste de 50% na detecção de rejeição aguda em qualquer grau.

COMENTÁRIOS

5. COMENTÁRIOS

Durante a última década, os procedimentos envolvidos com o transplante cardíaco experimentaram grandes avanços tecnológicos. De forma paralela, os índices de sobrevivência / ano aumentaram e atualmente excedem 80%^(02,66), dos quais, a maioria dos pacientes totalmente reabilitada^(01,02). Destacamos a biópsia endomiocárdica e a introdução da Ciclosporina no esquema imunodepressor como fatores que influenciaram na melhoria destes resultados.

A modificação de Caves e col. em 1972,⁽¹⁷⁾ do biótomo idealizado por Konno-Sakakibara, tornou a biópsia endomiocárdica um método de investigação universal no diagnóstico de afecções cardíacas.

A introdução da Ciclosporina no esquema imunodepressor, entre outras vantagens, tornou mais lento o processo da rejeição aguda^(01,02,27,35,38,66). Este fato permitiu que a biópsia endomiocárdica assumisse papel vital na monitoração deste fenômeno^(06,07,15,16,17).

Atualmente o procedimento é considerado seguro. Publicações que envolvem milhares de biópsias, após transplante cardíaco, não relatam nenhum acidente letal e o índice de morbidade é desprezível^(06,07). Nossa Instituição apresenta, a partir de 1984, morbidade de 0,5%, semelhante à referida internacionalmente⁽⁶⁰⁾. Apesar destes resultados, residem no ato da biópsia propriamente dita os principais

motivos que deram impulso à procura de outras metodologias não invasivas^(14,23,26,28,32).

Durante o primeiro ano de cirurgia, o custo do transplante cardíaco nos Estados Unidos varia entre 60 e 100 mil dólares^(03,13,34). A biópsia endomiocárdica é um procedimento realizado em hospital, com equipe multiprofissional especializada, em ambiente cirúrgico e que exige equipamentos especiais. Conforme o protocolo de nossa Instituição, o paciente sofre 17 biópsias no primeiro ano quando, excepcionalmente, não apresenta nenhum episódio de rejeição. O custo deste protocolo não é desprezível.

A preservação do equilíbrio psico-emocional do paciente transplantado é extremamente importante. A exposição a esta "pequena cirurgia" é estressante "per se", pelo medo do resultado e por recolocá-lo na condição permanente de "cardiopata", conforme dados não publicados do Serviço de Psicologia do INCOR / HCFMUSP.

Com pequenas variações quanto ao intervalo das biópsias, os protocolos internacionais mostram-se semelhantes⁽³¹⁾. Entretanto, é unânime a retirada de, no mínimo, três fragmentos por procedimento, no intuito de minimizar os resultados falsos negativos^(07,72). Progressivamente, a possibilidade da biópsia reincidir em local previamente abordado aumenta^(56,62,69). Histologicamente este fato é reconhecido na maioria das vezes, sendo, porém, uma limitação que pode causar falsos positivos devido à presença variável de infiltrados

mononucleares ou, ao menos, abreviar nova biópsia para melhor averiguação^(56,57).

A análise histológica dos espécimes biopsiados é reconhecida como o método mais fidedigno no diagnóstico da rejeição cardíaca aguda^(19,56). É patente a maior sobrevida constatada atualmente devido ao diagnóstico que resulta em interferência terapêutica precoce^(02,34).

A variação intra e interobservador é importante no diagnóstico da miocardite ativa⁽⁶⁷⁾ porém, no transplante cardíaco, as alterações histológicas estão bem padronizadas e estas variações, minimizadas.

Centradas no objetivo de diminuir o número de biópsias, várias técnicas não invasivas foram utilizadas para diagnosticar precocemente a rejeição cardíaca aguda.

Os métodos convencionais de avaliação cardíaca mostraram-se ineficazes após a introdução da Ciclosporina^(38,48,55,65). Parâmetros obtidos pela ventriculografia radioisotópica e ecocardiografia convencionais apresentam-se alterados somente quando o estágio da rejeição encontra-se avançado^(41,48).

Werneck e cols.⁽⁷⁷⁾ mostraram excelente sensibilidade e especificidade através da monitoração pelo eletrograma intramiocárdico, porém alto nível de correlação se dá somente quando a análise histológica demonstra a presença de miocitólise.

A ecocardiografia associada ao "doppler" mostrou que a função diastólica é parâmetro sensível no diagnóstico da

rejeição aguda⁽²⁴⁾, confirmando a hipótese feita por Schroeder e cols. em 1969⁽⁶⁵⁾.

A medicina nuclear detém técnicas que permitem, diferentemente da biópsia, a análise do miocárdio como um todo. A cintilografia miocárdica obtida com Pirofosfato marcado com Tecnécio-99m apresentou boa correlação com a biópsia no modelo experimental⁽⁴⁹⁾, porém não reproduziu o mesmo resultado em humanos⁽⁵²⁾. A captação miocárdica do Tálcio-201, que mimetiza a biodistribuição do potássio, mostrou correlação inversa ao grau de rejeição da biópsia^(04,32), mas sua quantificação apresenta limitações técnicas inerentes à reprodutividade.

A propedêutica radioisotópica avançou com técnicas mais específicas. A marcação de leucócitos e plaquetas com Índio-111 permitiu melhor entendimento da dinâmica da rejeição porém, com limitações, em demonstrar precocemente a rejeição do tipo celular em pacientes imunodeprimido⁽²⁸⁾. Experimentalmente, a técnica com linfócitos marcados com Índio-111 mostrou ser sensível na detecção de rejeição cardíaca aguda^(25,26,53,58,59) assim como no controle terapêutico⁽⁴²⁾.

A cintilografia miocárdica obtida pela utilização do anticorpo antimiosina marcado também com Índio-111 é, teoricamente, o método por imagem mais específico na detecção de rejeição com dano celular. Não está claro, entretanto, que sua utilização reiteradas vezes não sofra

alterações pela sensibilização do paciente ao próprio anticorpo⁽¹⁴⁾.

A espectroscopia obtida pela ressonância magnética nuclear após infusão do fósforo e a imagem cintilográfica com anticorpo antimiosina mostraram-se precoces em relação ao eco-doppler-cardiograma na detecção da rejeição cardíaca aguda em modelo experimental⁽³⁶⁾.

A medicina nuclear utiliza amplamente o citrato de Gálio-67 na detecção de processos inflamatórios agudos e crônicos^(29,68,78) e seu princípio de ação foi fator determinante nesta pesquisa.

O mecanismo pelo qual o Gálio-67 se concentra em lesões inflamatórias não é totalmente conhecido. Inicialmente foi explicado devido à captação por leucócitos polimorfonucleares⁽¹⁰⁾ e linfócitos⁽⁴⁷⁾. Entretanto, várias investigações subsequentes foram unâmines em afirmar que 99% do citrato de Gálio-67 injetado ligam-se à transferrina e menos de 1% aos leucócitos⁽¹¹⁾. As lesões inflamatórias são acompanhadas de aumento da permeabilidade capilar, exudação plasmática, leucócitos viáveis e não viáveis, lactoferrina e outras alterações menores. Destes fatores, a exudação do complexo Gálio-67 - transferrina e outras proteínas plasmáticas desempenha o principal papel no mecanismo de acúmulo deste radiofármaco^(11,76).

Em cardiologia, o Gálio-67 tem sido utilizado no diagnóstico de atividade inflamatória do miocárdio^(29,45,57,68,74). O'Connell e cols.⁽⁵⁷⁾ relataram que a cintilografia

miocárdica com Gálio-67, realizada em 68 pacientes consecutivos e portadores de cardiomiopatia dilatada, apresentou 83% de sensibilidade e incidência de 1,8% de falsos negativos quando correlacionada com a biópsia endomiocárdica.

Ao analisarmos a rejeição cardíaca aguda, observamos que seus diferentes graus apresentam alterações que caracterizam uma reação inflamatória. Conforme seu mecanismo de ação, quanto mais intenso o grau de rejeição, maiores deverão ser os fatores que contribuem para o acúmulo de Gálio-67.

Em 1985, Bergsland e cols., publicaram dados relativos a transplante cardíaco em ratos, os quais evidenciaram correlação entre o grau de rejeição pela biópsia e o grau de captação de Gálio-67 pelo miocárdio⁽⁰⁴⁾. Em 1987, apresentamos dados preliminares do emprego desta técnica na detecção da rejeição cardíaca em seres humanos, mostrando boa correlação com a biópsia endomiocárdica. Em 1988, Silver e cols.⁽⁷⁰⁾ referiram material no qual, entre 22 estudos cintilográficos com Gálio-67 que foram correlacionados com a biópsia endomiocárdica, 17 foram concordantes, sendo 13 verdadeiros negativos, 4 verdadeiros positivos, e 5 foram discordantes, sendo todos falsos negativos. Apesar de 77% de concordância global, a sensibilidade mostra-se reduzida. Cumpre observar que a casuística utilizada foi pequena, permitindo verificar grandes variações nos cálculos estatísticos. A metodologia aplicada, não totalmente

explícita no resumo publicado, admitia até 5 dias de intervalo entre os exames. Consideramos ainda que a incidência de apenas 18% de cintilografias positivas, realizadas nos primeiros 6 meses da cirurgia, é dado indireto de interpretação conservadora, principalmente quando realizadas em pacientes sob esquema terapêutico imunossupressivo. Em 1989, Yamamoto e cols.⁽⁸⁰⁾ compararam os resultados da biópsia endomiocárdica com o grau de captação cardíaca do Tálcio-201, Pirofosfato-Tecnécio 99m e Gálio-67 obtidos em pacientes transplantados, observando intervalo de 48 horas entre os exames. Os autores concluíram que nenhum dos radiotraçadores utilizados tem sensibilidade suficiente para ser utilizado como método de triagem na detecção da rejeição aguda do miocárdio. Este trabalho analisou apenas 14 cintilografias cardíacas com Gálio-67, as quais foram realizadas, em média, após 16 meses da cirurgia. Nesta fase tardia do transplante cardíaco, a incidência de rejeição aguda é reduzida e, ao mesmo tempo, maiores são as chances de diagnosticar alterações histológicas provenientes de outras causas, destacando-se a reincidência de biópsia no mesmo local do septo interventricular. Por outro lado, insistimos que a terapia imunossupressora inclui potentes anti-inflamatórios, cujos mecanismos de ação se contrapõem aos do Gálio-67 e que, portanto, sua concentração no miocárdio, mesmo que discreta, significa que o sistema imunocompetente se sobrepôs à supressão terapêutica.

Os pacientes que compõem a casuística do presente estudo são heterogêneos quanto à etiologia da insuficiência cardíaca (tabelas XXI e XXII) e às condições sócio-econômicas. Estes fatores, entretanto, não influenciaram os dados objetivados por esta pesquisa.

A dinâmica da investigação necessariamente aprofundou nossa experiência preliminar⁽⁴⁶⁾. Houve alteração no protocolo inicial que incluía diagnóstico histológico de reação inflamatória inespecífica, passando a ser diferenciada de acordo com sua intensidade como rejeição aguda leve ou não significativa para rejeição.

Os comentários dos resultados da Fase I e II estão centrados na análise crítica de ambos os métodos quanto aos seus mecanismos dinâmicos individuais, limitações, causas de erros, discordâncias e concordâncias.

Na Fase I, entre as 20 cintilografias interpretadas como negativas, 5 foram discordantes da avaliação histológica, cujos resultados mostraram 4 com rejeição aguda leve e 1 com rejeição aguda em regressão. Dos 4 pacientes com rejeição aguda leve, 2 não sofreram alteração terapêutica e as biópsias de controle mostraram ausência de rejeição (tabelas VI e IX), 1 havia recebido pulsoterapia 7 dias antes da cintilografia (tabela IV) e 1 apresentou evolução para rejeição moderada na biópsia seguinte, que foi realizada somente após intervalo de 30 dias (tabela VI). É importante observar que das 20 cintilografias cardíacas com Gálio-67 consideradas negativas, não houve nenhum caso cujo

diagnóstico histológico correspondente resultasse em rejeição de grau moderado.

Das 17 cintilografias interpretadas como positivas em grau discreto, as análises histológicas correspondentes demonstraram 1 sem rejeição (tabela I), 8 com rejeição aguda leve (tabelas I, II, III, V, VII e VIII), 3 com rejeição aguda moderada (tabelas IV, X, XI) e 5 com rejeição aguda em regressão (tabelas I, V e VII). O único caso discordante, portanto considerado falso-positivo, havia recebido pulsoterapia 16 dias antes da cintilografia. Os cinco casos com rejeição aguda em regressão haviam recebido pulsoterapia 12, 8, 14, 9 e 15 dias antes da realização da cintilografia.

Das 11 cintilografias interpretadas como positivas em grau moderado, os diagnósticos histológicos correspondentes mostraram, sem exceção, rejeição aguda em curso, sendo 2 consideradas em grau leve e 9 em grau moderado (tabelas I, V, VI, VII, VIII, IX e X). É importante observar que na presença de cintilografia positiva em grau moderado não houve biópsia considerada negativa.

O nível de concordância do método cintilográfico, quando comparado com o método histológico, independente da graduação das alterações, foi de 87,5%. Se examinarmos a equivalência diagnóstica conforme o grau, o nível de concordância se reduz para 66,6%. A análise histológica da biópsia endomiocárdica é considerada metodologia padrão por ser objetiva, quantitativa e comprovadamente a mais

fidedigna. Entretanto, há necessidade de analisar seus parâmetros e limitações para melhor entendimento da correlação com o método radioisotópico.

Para esta análise crítica selecionamos publicações que podem, mesmo que não necessariamente, explicar as discordâncias entre os métodos. Verificamos que outros centros de transplante cardíaco também relatam involução de episódios de rejeição aguda leve sem alterações do esquema terapêutico (38,69). Esta involução espontânea pode significar simplesmente nuances do equilíbrio do receptor frente à dose imunodepressora, porém não em grau suficiente para desencadear os mecanismos que possibilitam o acúmulo do Gálio-67. Não podemos descartar a possibilidade que existe nos casos em que as alterações são limitrofes e os patologistas por precaução tendem, conforme estudo estatístico⁽⁷²⁾, a optar pelo início da rejeição. Deve-se considerar, também, não ser a amostra estudada representativa do miocárdio como um todo, embora o fenômeno da rejeição seja um processo difuso e que segundo Billingham⁽⁰⁶⁾, privilegia o endocárdio. Spiegelhalter e Stovin⁽⁷²⁾, respectivamente estatístico e patologista, realizaram estudo muito criterioso sobre a biópsia endomiocárdica, concluindo que o nível de confiança para o diagnóstico de rejeição em estágio inicial com a retirada de 3 amostras de endocárdio é de 95%, ou seja, há 5% de possibilidade de falsos resultados⁽⁶²⁾.

Sibly e cols.⁽⁶⁹⁾ verificaram que, em 570 biópsias, 69% apresentaram alterações relacionadas com biópsias prévias sendo que 46% eram acompanhadas de infiltrado mononuclear com resolução espontânea frequente. O Gálio-67 oferece uma análise global do coração, e portanto, não sofre influência de reincidência das biópsias realizadas no mesmo local do septo interventricular.

Frente ao diagnóstico de rejeição aguda moderada, o paciente é submetido à pulsoterapia. A resposta a esta intervenção não é homogênea. A evolução vincula-se à reação individual do sistema imunocompetente, ao matiz entre os matizes da rejeição aguda em curso e ao esquema imunoterápico empregado. Por outro lado, a resposta ao tratamento é dinâmica e sua cinética sofre influência dos parâmetros supracitados. Espera-se uma diminuição progressiva das alterações que estarão representadas de forma estática na biópsia de controle. Independente deste momento histológico averiguado, os fatores que permitem o acúmulo do Gálio-67 podem ou não estar interrompidos. As duas metodologias mostram convergência de resultados quanto à pulsoterapia porém, frequentemente, refletem diferentes aspectos da involução do fenômeno da rejeição. Observa-se na Fase I que das 6 biópsias com rejeição em regressão, 5 tiveram cintilografias correspondentes classificadas como positivas em grau discreto, as quais foram realizadas após a média de 11,6 dias da pulsoterapia. Estes dados podem significar que as alterações orgânicas que permitem o

acúmulo do Gálio-67 regridam mais lentamente enquanto que para a biópsia a regressão é diagnosticada precocemente através da involução comparativa das alterações histológicas previamente observadas.

A cintilografia miocárdica com Gálio-67, interpretada como negativa, evidenciou na amostra analisada que não houve biópsia correspondente que apontasse para a pulsoterapia. Dos casos discordantes, apenas 1 (5%) apresentou evolução da rejeição, porém em controle realizado após 30 dias.

A cintilografia miocárdica com Gálio-67, interpretada como positiva em grau discreto, mostrou que, quando analisada na ausência de outros dados, não tem poder discriminativo quanto ao fenômeno da rejeição. Este grau de captação do Gálio-67 pelo coração transplantado pode representar o início, a evolução ou a regressão da rejeição aguda. De forma dinâmica, é compreensível que estes diferentes estágios apresentem grau semelhante de alterações histológicas que permitam a mesma intensidade de captação do Gálio-67. Apesar de 94% das cintilografias positivas em grau discreto se correlacionarem com biópsias alteradas, este resultado analisado de forma isolada mostrou valor limitado.

A cintilografia miocárdica com Gálio-67, interpretada como positiva em grau moderado, evidenciou, dentro da amostra analisada, ter poder discriminativo entre a ausência ou presença de rejeição aguda. Mostrou ainda que este grau de alteração corresponde a 82% dos casos que necessitaram de intervenção terapêutica devido ao diagnóstico histológico.

A conduta clínica, o diagnóstico histológico e os comentários já realizados da Fase I são os referenciais utilizados para a análise crítica da Fase II.

Nesta fase, as cintilografias cardíacas foram realizadas conforme solicitação da equipe clínica que acompanha os pacientes transplantados. Estes pedidos foram heterogêneos quanto ao número de cintilografias por paciente e ao intervalo relativo às biópsias.

Na Fase II observa-se que 77% das cintilografias realizadas foram classificadas como negativas contrastando com as 42% assim classificadas na Fase I. Esta constatação pode ser explicada pela própria dinâmica em que ocorreu esta investigação. Na Fase I, cerca de 60% dos estudos radioisotópicos foram realizados nos primeiros 6 meses após a cirurgia enquanto que, na Fase II, 84% foram realizados após este mesmo período. É fato reconhecido que a frequência de episódios de rejeição aguda é decrescente durante o primeiro ano da cirurgia⁽³⁵⁾.

Ao analisarmos o resultado da primeira biópsia endomiocárdica seguinte ao procedimento radioisotópico, verificamos 75% de concordância entre os métodos. Os resultados discordantes foram representados por 5,5% de falsos positivos e 19,5% de falsos negativos. Apesar da diferença metodológica, os resultados das Fases I e II mostraram guardar proporcionalidade e coerência.

Nosso índice de falsos positivos está de acordo com trabalhos bem conduzidos que utilizaram esta técnica para

detecção de processos inflamatórios do miocárdio⁽⁵⁷⁾. Tanto o método radioisotópico como o histológico sofrem influência, de natureza subjetiva, que acarretam preferencialmente superavaliações nos casos limitrofes (72).

A incidência de 19,5% de falsos negativos pode ser melhor assimilada quando analisada de forma dinâmica frente à evolução clínica, terapêutica e histológica.

Os pacientes representados nas tabelas XIII e XIV tiveram o diagnóstico histológico de rejeição aguda em grau moderado precedido por cintilografias miocárdicas com Gálio-67 classificadas como negativas. Os intervalos entre o estudo cintilográfico e a biópsia foram respectivamente de 32 e 30 dias. Salientamos que estes estudos foram realizados nos primeiros 3 meses da cirurgia, período considerado crítico quanto à incidência de rejeição aguda⁽³⁵⁾. Constatamos na Fase I a ausência de rejeição aguda moderada frente à cintilografia miocárdica negativa, realizada no mesmo dia da biópsia, o que nos permite supor que a evolução para rejeição aguda moderada, diagnosticada nestes 2 casos, ocorreu durante o intervalo que separou os exames.

Os pacientes representados pelas tabelas II, III, XI, XII e XV somaram 5 estudos cintilográficos negativos seguidos de biópsias que mostraram a presença de rejeição aguda leve. Os pacientes das tabelas II, III, XI e XII tiveram intervalo, entre os dois procedimentos, de 10, 150, 20 e 6 dias respectivamente. A equipe clínica não alterou o

esquema terapêutico e todos mostraram involução espontânea do processo da rejeição. O paciente da tabela XV teve um intervalo de 32 dias entre os exames e a rejeição aguda de grau leve, evoluindo para grau moderado conforme demonstrado por ambos os métodos em estudos controles realizados após um período de 2 semanas. Salientamos, também neste caso, que os estudos histológicos e cintilográficos foram realizados nos primeiros 3 meses da cirurgia.

A fase II mostrou, ainda, aspectos evolutivos importantes e que vêm de encontro com as perspectivas de utilização prática do método radioisotópico.

Quando analisamos a evolução do paciente representado na tabela XV, verificamos que a cintilografia, ao tornar-se positiva e em grau importante, apresentou correspondência com a biópsia realizada após 48 horas cujo diagnóstico acarretou intervenção terapêutica. Por outro lado, este mesmo paciente, durante 20 meses, foi submetido a 8 cintilografias interpretadas como negativas e, neste mesmo intervalo, realizou apenas 2 biópsias endomiocárdicas que também não demonstraram rejeição.

Um paciente (tabela XVII) apresentou, após uma sequência de 5 cintilografias negativas, captação miocárdica de Gálio-67. Esta alteração precipitou a indicação de biópsia que, realizada após 9 dias, mostrou rejeição em grau moderado e o paciente foi submetido à pulsoterapia. Dois meses após, na presença de cintilografia

positiva, houve nova intervenção terapêutica devido à comprovação de rejeição aguda pela biópsia endomiocárdica.

Na tabela XVIII, observamos paciente controlado de forma intercalada por ambos os métodos. Diante da alteração cintilográfica verificou-se a evolução, através da análise histológica, de rejeição leve para moderada num intervalo de 20 dias.

A biodistribuição do complexo Gálio-67-transferrina mostrou que as alterações fisiopatológicas causadas pela rejeição ao coração transplantado são suficientes para desencadear os mecanismos que permitem sua concentração. Considerando-se que o tratamento imunossupressor inclui drogas que são potentes antiinflamatórios, cuja ação tende a inibir as alterações que favorecem o acúmulo do Gálio-67, é necessário reformular o limiar de normalidade referente à concentração deste radiofármaco na área de projeção cardíaca.

Os resultados observados em ambas as fases foram coerentes e mostraram que a cintilografia miocárdica, obtida após injeção de citrato de Gálio-67, pode ser utilizada como método coadjuvante na monitoração do paciente submetido ao transplante cardíaco no que se refere à detecção do fenômeno da rejeição.

Para melhor compreensão dos diagnósticos firmados em situação limítrofe, este método cintilográfico carece de estudos comparativos mais específicos em que a análise histológica da biópsia inclua a tipagem de linfócitos.

RESUMO E CONCLUSÕES

6. RESUMO E CONCLUSÕES

Com o objetivo de se avaliar o potencial da cintilografia miocárdica com Gálio-67 em detectar o fenômeno da rejeição aguda foram realizados 105 exames em 20 pacientes submetidos a transplante cardíaco.

FASE I: 11 pacientes, todos masculinos e com idade média de 46,3 anos, foram submetidos a 48 exames no mesmo dia em que foram realizadas as biópsias endomiocárdicas.

FASE II: 20 pacientes, 18 masculinos e com idade média de 42,5 anos, foram submetidos a 57 cintilografias independentemente da biópsia endomiocárdica.

As imagens cintilográficas foram adquiridas por uma gama-câmera computadorizada convencional. Todos os pacientes receberam, 48 horas antes da aquisição das imagens, 111 MBq de Citrato de Gálio-67 por via venosa. As biópsias foram feitas pela técnica de Mason e as análises histológicas seguiram os critérios padronizados por Billingham.

Os resultados da Fase I, por permitirem correlação direta com o método padrão, foram utilizados para a análise estatística. Esta análise mostrou que a cintilografia miocárdica com Gálio-67 quando correlacionada com a biópsia endomiocárdica apresenta 83,37% de sensibilidade, 93,75% de especificidade, 83,50% de eficácia, 93,10% de valor preditivo positivo e 89,06% de valor preditivo negativo. Nesta fase nenhuma cintilografia negativa apresentou biópsia correspondente com alterações que exigissem intervenção

terapêutica. As cintilografias positivas em grau discreto corresponderam a 94% de biópsias com algum grau de alteração histológica porém, analisadas de forma isolada, não discriminam o início, o grau de evolução ou de regressão do processo de rejeição cardíaca aguda. As cintilografias positivas em grau moderado representaram, na sua totalidade, rejeição aguda em curso sendo que 82% com alterações histológicas que os levaram à pulsoterapia.

Na Fase II, duas cintilografias negativas, realizadas no período crítico dos primeiros 3 meses da cirurgia, foram seguidas de biópsias com o diagnóstico de rejeição moderada porém, obtidas após intervalo de 30 dias. Nesta fase verificou-se ainda que cintilografias previamente negativas e que se tornaram positivas, foram seguidas de biópsias com o diagnóstico de rejeição aguda, algumas, mostrando necessidade de intervenção terapêutica.

Estes resultados permitem concluir em relação à cintilografia miocárdica com Gálio-67:

1. Quando negativa e realizada após 6 meses decorridos da cirurgia permite espaçar o intervalo entre as biópsias endomiocárdicas.

2. Quando positiva em grau discreto tem valor diagnóstico somente quando analisada em protocolo sequencial. Quando precedida por estudo negativo o intervalo da biópsia deve ser abreviado.

3. Quando positiva em grau moderado traduz rejeição cardíaca aguda em curso. Na impossibilidade de realização da biópsia endomiocárdica, a intervenção terapêutica deve ser iniciada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. AUSTEN, W.G.; COSIMI, A.B. - Heart transplantation after 16 years. *N. Engl. J. Med.*, 1436-1438, 1984.
02. BALDWIN, J.C.; SHUMWAY, N.E. - Cardiac transplantation. *Z. Kardiol.*, 74:39-43, 1985.
03. BARNARD, C.N. - The operation. *S. Afr. J. Surg.*, 41: 1271-1274, 1967.
04. BERGSLAND, J.; CARR, E.A.; CARROLL, M.; WRIGHT, J.W.; FELDMAN, M.J.; MASSUCCI, J.; BHAYANA, J.N.; GONA, J. M. - Uptake of myocardial imaging agents by rejected hearts. *Heart Transplantation*, 4:536-540, 1985.
05. BEXTON, R.S.; NATHAN, A.W.; HELLESTRAND, K.J.; PEARCE, R. C.; SPURRELL, R.A.J.; ENGLISH, T.A.H.; CAMM, A.J. - Eletrophysiological abnormalities in the transplanted human heart. *Br. Heart J.*, 50:555-563, 1983.
06. BILLINGHAM, M.E. - Some recent advances in cardiac pathology. *Hum. Pathol.*, 10:367-386, 1979.
07. BILLINGHAM, M.E. - Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *Heart Transplantation*, 1:25-30, 1982.
08. BISHOP, Y.M.M.; FIENBERG, S.E.; HOLLAND, P.W. - **Discrete multivariate analysis**. The mit press. Cambridge, 1975.
09. BRIAN, M.; PUGH, T.F. - **Epidemiology: Principles and methods**, México, La Prensa Médica Mexicana, 1975.
10. BURLESON, R.; JOHNSON, M.; HEAD, H. - Scintigraphic demonstration of experimental abscesses with intravenous ⁶⁷Ga- citrate and ⁶⁷Ga labeled blood leukocytes. *Ann. Surg.*, 178:446-452, 1973.
11. CAMARGO, E.E.; WAGNER, H.N.JR.; TSAN, M.F. - Studies of gallium accumulation in inflammatory lesions. Kinetics of accumulation and role of polymorphonuclear leukocytes in the distribution of gallium in experimental inflammatory exudatos. *Nucl. Med.*, 18: 147-150, 1979.
12. CANKOVIC, S.D.; WHEELDON, D.; PEARCE, R.C.; WALLWORK, J.; ENGLISH, T.A.H. - Biopsy assessment of fifty hearts during transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 93:95-102, 1987.

13. CASSCELLS, W. - Heart transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 315:1365-1368, 1986.
14. CARRIÓ, I.; BERNÁ, L.; BALLESTER, M.; ESTORCH, M.; OBRADOR, D.; CLADELLAS, M.; ABADAL, L.; GIANJUME, M. - Indium-111 antimyosin scintigraphy to assess myocardial damage in patients with suspected myocarditis and cardiac rejection. *J. Nucl. Med.*, 29:1893-1900, 1988.
15. CAVES, P.K.; STINSON, E.B.; GRAHAM, A.F.; BILLINGHAM, M. E.; GREHL, T.M.; SHUMWAY, N.E. - Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *J.A.M.A.*, 225: 288-291, 1973.
16. CAVES, P.K.; BILLINGHAM, M.E.; STINSON, E.B.; SHUMWAY, N.E. - Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart: Improved management of acute rejection episodes. *Lancet*, 1:821-826, 1974.
17. CAVES, P.K.; SCHULZ, W.P.; DONG, E.JR.; STINSON, E.B.; SHUMWAY, N.E. - A new instrument for transvenous cardiac / biopsy. *Am. J. Cardiol.*, 33:264, 1974.
18. CAVES, P.K.; STINSON, E.B.; BILLINGHAM, M.E.; SHUMWAY, N. E. - Transvenous intracardiac biopsy using a new catheter forceps. *Heart Lung*, 4:69, 1975.
19. CHOMETTE, G.; AURIOL, M.; DELCOURT, A.; KARKOUCHE, B.; CABROL, A.; CABROL, C. - Human cardiac transplants. Diagnosis of rejection by endomyocardial biopsy. Causes of death (about 30 autopsies). *Virchows Arch. (A)* 407:295-307, 1985.
20. COLÓN, R.; FRAZIER, O.H.; OKEREKE, O.U.J.; RADOVANCEVIC, B.; COOLEY, D. - Heart transplantation: A therapeutic alternative for patients with End-Stage cardiac disease: The Texas Heart Institute Experience. *Bol. Asoc. Med. P. Rico*, 77:504-507, 1985.
21. COPELAND, J.G.; MAMMANA, R.B.; FULLER, J.K.; CAMPBELL, D.W.; MCALEER, M.J.; SAILER, J.A. - Four years experience with conventional immunosuppression. *J.A.M.A.*, 251:1563-1566, 1984.
22. DAWKINS, K.D.; JAMIESON, S.W.; HUNT, S.A.; BALDWIN, J. C.; BURKE, C.M.; MORRIS, A.; BILLINGHAM, M.E.; THEODORE, J.; OYER, P.E.; STINSON, E.B.; SHUMWAY, N. E. - Long-term results, hemodynamics, and complications after combined heart and lung transplantation. *Circulation*, 71:919-926, 1985.
23. DESRUENNES, M.; CORCOS, T.; LECHAT, P.; ROSSANT, P.; LÉGER, P.; VAISSIER, E.; PAVIE, A.; GANDJBAKHCH, I.;

CABROL, A.; CABROL., C. - Evaluation par échocardiographie - Doppler de la fonction diastolique ventriculaire gauche dans le rejet aigu du greffon apres transplantation cardiaque. Arch. Mal. Coeur, 81:193-198, 1988.

- 24. DESRUENNES, M.; CORCOS, T.; CABROL, A.; GANDJBAKHCH, I.; PAVIE, A.; LÉGER, P.; EUGENE, M.; BORS, V.; CABROL, C. - Doppler echocardiography for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. J. Am. Coll. Cardiol., 12:63-70, 1988.
- 25. EISEN, H.J.; ROSENBLOOM, M.; LASCHINGER, J.C.; SAFFITZ, J.E.; COX, J.L.; SOBEL, B.E.; BOLMAN III, R.M.; BERGMANN, S.R. - Detection of rejection of canine orthotopic cardiac allografts with Indium-111 Lymphocytes and Gamma Scintigraphy. J. Nucl. Med., 29:1223-1229, 1988.
- 26. EISENBERG, S.B.; EISEN, H.J.; SOBEL, B.E.; BERGMANN, S. R.; BOLMAN III, R.M. - Sensitivity of scintigraphy with ¹¹¹In-Lymphocytes for detection of cardiac allograft rejection. J. Surg. Res., 45:549-555, 1988.
- 27. EMERY, R.W.; CORK, R.; CHRSTENSEN, R.; LEVISON, M.M.; ICENOGLÉ, T.B.; RILEY, J.; OTT, R.A.; COPELAND, L.G. - Cardiac transplant patient at one year: Cyclosporine vs Conventional Immunosuppression. Chest, 90:29-33, 1986.
- 28. FAWWAZ, R.A. - Clinical utility of labeled cells for detection of allograft rejection and myocardial infarction. Semin. Nucl. Med., 14:198-207, 1984.
- 29. FORMAN, M.B.; SANDLER, P.; SACKS, G.A.; KRONENBERG, M. W.; POWERS, T.A. - Radionuclide imaging in myocardial sarcoidosis - demonstration of myocardial uptake of technetium pyrophosphate 99m and gallium. Chest, 83: 578-580, 1983.
- 30. GEORGE, E.A.; CODD, J.E.; NEWTON, W.T.; DONATI, R.M. - ⁶⁷Ga Citrate in renal allograft rejection. Radiology, 117:731-733, 1975.
- 31. GIRARDET, R.E.; LANSING, A.M. - Experience and early results following heart transplantation at the Humana Heart Institute. Heart Transplantation, 4:530-535, 1985.
- 32. GOLISTSIN, A.; PINEDO, J.I.; CIENFUEGOS, J.A.; CHAMORRO, J.L.; BERROCAL, J.O.; OLIVARES, J.L.C. - Thallium - 201 Uptake: A useful method for assessing heart

- transplantation. **Transplant. Proc.**, 16: 1262-1263, 1984.
33. GOLDSTEIN, J.P.; WECHSLER, A.S. - Heart transplantation - State-of-the-art in medicine. **Invest. Radiol.**, 20: 446-454, 1985.
 34. GOODWIN, J.F. - Cardiac transplantation. **Circulation**, 74:913-916, 1986.
 35. GRIFFITH, B.P.; HARDESTY, R.L.; DEEB, G.M. - Cardiac transplantation with cyclosporin A and prednisone. **Ann. Surg.**, 196:324-329, 1982.
 36. HALL, T.S.; BAUMGARTNER, W.A.; BORBON, A.M.; LAFRANCE, N. D.; TRAILL, T.A.; NORRIS, S.; HUTCHINS, G.M.; BRAUN, J.; REITZ, B.A. - Diagnosis of acute cardiac rejection with antimyosin monoclonal antibody, phosphorus nuclear magnetic resonance imaging, Two-dimensional echocardiography, and endocardial biopsy. **J. Heart Transplant.**, 5:419-424, 1986.
 37. HETZER, R.; WARNECKE, H.; SHULER, S.; SUTHOFF, U.; BORST, H.G. - Heart transplantation - a two-year experience. **Z. Kardiol.**, 74:51-58, 1985.
 38. JAMIESON, S.W.; OYER, P.; BALDWIN, J.O.P.; BILLINGHAM, M; STINSON, E.; SHUMWAY, N. - Heart transplantation for end-stage ischemic heart disease: the standford experience. **Heart Transplantation**, 3:224-227, 1984.
 39. JATENE, A.D.; STOLF, N.A.G.; FIORELLI, A.I.; BOCCHI, F.; HIGUCHI, L.; AULER JR., J.O.C.; UIP, D.E.; AMATO NETO, V.; PILEGGI, F. - Transplante de coração em pacientes com miocardiopatia chagásica. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.**, 2:1-6, 1987.
 40. LARSON, S.M.; MAHLER, D.; ALLEN, D.R. - Iron-Dextran Enhancement of ⁶⁷Ga. concentration in abscess relative to normal tissue. **Nucl. Med.**, 17:95-98, 1978.
 41. LAURENT, F.; BRUN, P.; AUBRY, P.; LOISANCE, D.; BLOCH, G.; CACHERA, J.P. - Transplantation cardiaque: détection non invasive du rejet par l'échocardiographie. **Arch. Mal. Coeur**, 77: 1434-1442, 1984.
 42. LERCH, R.A.; BERGMANN, S.R.; CARLSON, E.M.; SAFFITZ, J. E.; SOBEL, B.E. - Monitoring of cardiac anti-rejection therapy with In-111 Lymphocytes. **J. Nucl. Med.**, 23:496-500, 1982.

43. LIND, S.E.; SINGER, D.E. - Diagnosing liver metastases: A bayesian analysis. *J. clin. Oncol.*, 4:379-388, 1986.
44. MASON, J.W. - Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am. J. Cardiol.*, 41:887-892, 1978.
45. MATSUURA, H.; ISHIKITA, T.; YAMAMOTO, S.; UMEZAWAI, T.; ITO, R.; HASHIGUCHI, R.; SAJI, T.; MATSUO, N.; TAKANO, M. - Gallium-67 myocardial imaging for the detection of myocarditis in the acute phase of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome): the usefulness of single photon emission computed tomography. *Br. Heart J.*, 58:385-392, 1987.
46. MENEGUETTI, J.C.; CAMARGO, E.E.; SOARES, J.JR., BELLOTTI, G.; BOCCHI, E.; HIGUCHI, M.L.; STOLF, N.; HIRONAKA, F.H.; BUCHPIGUEL, C.A.; PILEGGI, F. JATENE, A. - Gallium-67 imaging in human heart transplantation: Correlation with endomyocardial biopsy. *J. Heart Transplant.*, 6:171-176, 1987.
47. MERZ, T.; MALMUD, L.; MCKUSICK, K. - The mechanism of ⁶⁷Ga-association with lymphocytes. *Cancer Res.*, 34: 2495-2499, 1974.
48. MCGIFFIN, D.C.; KARP, R.B.; LOGIC, J.R.; TAUXE, W.N.; CEBALLOS, R. - Results of radionuclide assessment of cardiac function following transplantation of the Heart. *Ann. Thorac. Surg.*, 37:382-386, 1984.
49. MCGREGOR, C.G.A.; HANNAN, W.J.; WHEATLEY, D.J.; SMITH, A.F.; MUIR, A.L. - Radionuclide assessment of myocardial injury in a heteropic rat heart transplant model. *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, 11:189-194, 1984.
50. MCGREGOR, C.G.A.; HATZ, R.; AZIZ, S.; BILLINGHAM, M.E.; McDOUGALL, I.R. - Technetium-99m pyrophosphate in diagnosis of acute cardiac rejection in the rat with effect of cyclosporine: Concise communication. *J. Nucl. Med.*, 25:870-873, 1984.
51. MCGREGOR, C.G.A.; JAMIESON, S.W.; OYER, P.E.; BALDWIN, J.C.; MODRY, D.L.; HUNT, S.A.; BILLINGHAM, M.; HILLER, J.L; GAMBERG, P.L.; STINSON, E.B.; SHUMWAY, N.E. - Heart transplantation at Standford university (Abstr.). *Heart Transplantation*, 4:31-32, 1984.
52. MCKILLOP, J.H.; WALLWORK, J.; REITZ, B.A.; BILLINGHAM, M.E.; MILLER, R.; McDOUGALL, I.R. - The use of ¹¹¹In-labeled lymphocyte imaging to evaluate graft rejection following cardiac transplantation in dogs. *Eur. J. Nucl. Med.*, 7:162-165, 1982.

53. MCKILLOP, J.H.; MCDUGALL, I.R.; GORIS, M.L.; MASON, J. W.; REITZ, B.A. - Failure to diagnosis cardiac transplant rejection with Tc-99m-PYP images. *Clin. Nucl. Med.*, 6:375-377, 1981.
54. MICHLER, R.E.; SMITH, C.R.; DRUSIN, R.E.; REISON, D.S.; HICKEY, T.J.; LAMB, J.; REEMTSMA, K.; ROSE, E.A. - Reversal of cardiac transplant rejection without massive immunosuppression. *Circulation*, 74:68-71, 1986.
55. NOVITZKY, D.; BONIASZCZUSK, J.; COOPER, D.K.C.; ISAACS, S.; ROSE, A.G.; SMITH, J.A.; UYS, C.J.; BARNARD, C. N.; FRASER, R. - Prediction of acute cardiac rejection using readionuclide techniques. *S. Afr. Med. J.*, 65:5-7, 1984.
56. NOVITZKY, D.; ROSE, A.G.; COOPER, D.K.C.; REICHAERT, B. - Interpretation of endomyocardial biopsy after heart transplantation. *S. Afr. Med, J.*, 70:789-792, 1986.
57. O'CONNELL, J.B.; HENKIN, R.E.; ROBINSON, J.A.; SUBRAMANIAN, R.; PATH, M.R.C.; SCANLON, P.J.; GUNNAR, R.I. - Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy - proven myocarditis. *Circulation*, 70:58-62, 1984.
58. OLUWOLE, S.; WANG, T.; FAWWAZ, R.; SATAKE, K.; NOWYGRD, R.; REEMTSMA, K.; HARDY, M.A. - Use of Indium-111-Labeled cells in measurement of cellular dynamics of experimental cardiac allograft rejection. *Transplantation*, 31:51-55, 1981.
59. OLUWOLE, S.; SATAKE, K.; KURUMOTO, N.; FAWWAZ, R.; HARDY, I.A. - Recirculation of Indium-111-Labeled lymphocytes in normal and allografted rats. *Transplantation*, 36:558-564, 1983.
60. PEREIRA BARRETO, A.C.; COSTA, R.; HIGUCHI, M.L; MOREIRA, L.F.P.; MADY, C.; STOLF, N.; BELLOTTI, G.; JATENE, A. D.; PILEGGI, F. - Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito - 9 anos (1979 a 1987). *Arq. Bras. Cardiol.*, 49:147-149, 1987.
61. PINEDO, J.I.; GOLITSIN, A.; CIENFUEGOS, J.A.; OLIVARES, J.L.C.; FIGUERA, D.; BERROCAL, J.O. - Role of ²⁰¹Tl in the management of cardiac transplantation. *Eur. J. Nucl. Med.*, 10:203-207, 1985.
62. POMERANCE, A.; STOVIN, P.G.I. - Heart trasnplant pathology: the british experience. *J. Clin. Pathol.*, 38:146-159, 1985.

63. RICHTER, J.; HERREROS, J.; SERENA, A.; PARDO, J.; AZANZA, J.R.; CHARVET, M.A.; HONORATO, J.; ARCAS, R. - ²⁰¹Tl Myocardial imaging in a cardiac rejection episode. *Eur. J. Nucl. Med.*, 11:368-370, 1986.
64. ROTTEMBOURG, J.; VERNEJOUL, P.; FAUCHET, M.; GANDJBAKHCH, I.; GUIRAUDON, G.; MATTEI, M.F.; TROUILLET, G.; CABROL, C.; CABROL, A. - Intérêt de la surveillance hémodynamique par radiocardiographie dans le transplantations cardiaques humaines. *Arch. Mal. Coeur*, 70:953-958, 1977.
65. SCHROEDER, J.S.; POPP, R.L.; STINSON, E.B.; DONG JR., E.; SHUMWAY, N.E.; HARRISON, D.C. - Acute rejection following cardiac transplantation: phonocardiographie and ultrassound observations. *Circulation*, 40:155-164, 1969.
66. SCHROEDER, J.S.; HUNT, S.A. - Cardiac transplantation: Where are we? *N. Engl. J. Med.*, 315:961-963, 1986.
67. SHANES, J.C.; GHALI, J.; BILLINGHAM, M.E.; FERRANS, V. J.; FENOGLIO, J.J.; EDWARDS, W.D.; TSAI, C.C.; SAFFITZ, J.E.; ISNER, J.; FURNER, S.; SUBRAMANIAN, R. - Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation*, 75:401-405, 1987.
68. SHANES, J.; PAVEL, D.; ROBERTSON, A.; SEYAL, M.S. - Myocardial gallium-67 imaging and endomyocardial biopsy for the detection of myocarditis. *Clin. Res.*, 31:711A, 1983.
69. SIBLEY, R.K.; OLIVARI, M.T.; RING, W.S.; BOLMAN, R.M. - Endomyocardial biopsy in the cardiac allograft recipient. *Ann. Surg.*, 203:177-187, 1986.
70. SILVER, M.A.; GRUSK, B.B.; DILLEHAY, G.L.; HENKIN, R. E.; LIPSON, B.D.; NORDIN, M.R.C.; SOBOTKA, P.A.; ZUCKER, M.J.; ROBINSON, J.A. - Gallium-67 Scanning is not useful in detecting cardiac allograft rejection. *J. Heart transplant.*, 7:65. 1988.
71. SMITH, W.P.; ROBINSON, R.G.; GOBUTY, A.H. - Positive whole-body ⁶⁷Ga scintigraphy in dermatomyositis. *A.J.R.*, 133:126-127, 1979.
72. SPIEGELHALTER, D.J.; STOVIN, P.G.I. - An analysis of repeated biopsies following cardiac transplantation. *Stat. Med.*, 2:33-40, 1983.
73. STOLF, N.A.G.; ARMELIN, E.; PEREIRA BARRETO, A.C.; NARDY, C.; RIBEIRO, D.G.L.; MACRUZ, R.; PILEGGI, F.; BITTENCOURT, D.; ZERBINI, E.J. - Biópsia endomio-

cárdica do ventriculo direito. Técnicas e resultados preliminares. *Arq. Bras. Cardiol.*, 32:221-225, 1979.

74. STRAIN, J.E.; FINE, E.J.; GROSE, R.M.; KRAMER, D.C.; SHO, C.S.; FACTOR, S.M. - Comparison of myocardial biopsy and gallium-67 imaging for diagnosing myocarditis. *Circulation*, 68:208, 1983.
75. STRUCK, E.; HAGL, S.; MEISNER, H.; SEBENING, F. - Heart transplantation: limitations and perspectives. *Z. Kardiol.*, 74:59-63, 1985.
76. TSAN, M.F. - Mechanism of Gallium-67 accumulation in inflammatory lesions. *J. Nucl. Med.*, 26:88-92, 1985.
77. WARNECKE, H.; SCHULER, S.; GOETZE, H.J.; MATHEIS, G.; SUTHOFF, U.; MULLER, J.; TIETZE, U.; HETZER, R. - Noninvasive monitoring of cardiac allograft rejection by intramyocardial electrogram recordings. *Circulation*, 74, 72-76, 1986.
78. WOOD, B.C.; SHARMA, J.N.; GERMANN, D.R.; WOOD, W.G.; CROUCH, T.T. - Gallium citrate Ga67 imaging in noninfections interstitial nephritis. *Arch. Inter. Med.*, 138:1665-1666, 1978.
79. YACoub, M.H.; REID, C.J.; AL-KHADIMI, R.H.; RADLEY-SMITH, R. - Cardiac transplantation - The London experience. *Z. Kardiol.*, 74:45-50, 1985.
80. YAMAMOTO, S.; BERGSLAND, J.; MICHALEK, S.; CARROLL, M.; GONA, J.M.; BALU, D.; CARR JR., E.A. - Uptake of myocardial imaging agents by rejecting and nonrejecting cardiac transplants. A comparative clinical study of thallium-201, technetium-99m, and Gallium-67. *J. Nucl. Med.*, 30:1464-1469, 1989.

TABELAS

TABELA I**TRANSPLANTE****12-03-85**

| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
|---------------|------------|------------------------|-----------|--------------|
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 26-04-85 | RAM | Pulsoterapia |
| 08-05-85 | Positivo D | 08-05-85 | RAR | |
| 05-06-85 | Positivo M | 05-06-85 | RAM | Pulsoterapia |
| 13-06-85 | Positivo D | 13-06-85 | RAR | |
| 31-07-85 | Negativo | 31-07-85 | SR | |
| 18-09-85 | Negativo | 18-09-85 | SR | |
| 13-11-85 | Positivo M | 13-11-85 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 22-11-85 | SR | |
| | | 23-12-85 | RAL | Pulsoterapia |
| 08-01-86 | Positivo D | 08-01-86 | SR | |
| | | 05-02-86 | SR | |
| 05-03-86 | Negativo | | | |
| 23-05-86 | Negativo | 23-05-86 | SR | |
| | | 14-08-86 | SR | |
| 08-10-86 | Negativo | | | |
| | | 13-02-87 | SR | |
| 15-05-87 | Positivo D | 15-05-87 | RAL | |
| | | 19-06-87 | SR | |

D: Discreto **M:** Moderado **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição
aguda leve **RAM:** Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição
aguda em regressão

| TABELA II | | TRANSPLANTE | | 26-06-85 |
|---------------|------------|------------------------|-----------|--------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 11-07-85 | RAL | |
| 22-07-85 | Negativo | 22-07-85 | SR | |
| | | 03-12-85 | SR | |
| 10-01-86 | Negativo | 10-01-86 | SR | |
| 13-02-86 | Negativo | | | |
| | | 28-02-86 | SR | |
| | | 25-04-86 | RAM | Pulsoterapia |
| 09-05-86 | Negativo | 09-05-86 | SR | |
| | | 10-06-86 | SR | |
| 20-06-86 | Negativo | | | |
| | | 30-06-86 | RAL | |
| 13-11-86 | Positivo D | 13-11-86 | RAL | |
| 08-01-87 | Positivo D | 08-01-87 | RAL | |
| | | 13-02-87 | SR | |
| 11-05-87 | Positivo | | | |
| | | 15-05-87 | RAL | |
| | | 19-06-87 | SR | |

D: Discreto **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada

TABELA III**TRANSPLANTE**

11-07-85

| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
|---------------|------------|------------------------|-----------|------------|
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 06-09-85 | RAL | |
| | | 30-10-85 | SR | |
| 13-01-86 | Negativo | 13-01-86 | SR | |
| 07-03-86 | Negativo | 07-03-86 | SR | |
| 12-05-86 | Positivo D | 12-05-86 | RAL | |
| | | 27-05-86 | SR | |
| 28-08-86 | | 28-08-86 | SR | |
| | | 30-10-86 | RAL | |
| 12-12-86 | Negativo | | | |
| | | 27-04-87 | RAL | |
| | | 26-05-87 | SR | |
| 03-03-88 | Negativo | | | |
| | | 15-03-88 | SR | |

D: Discreto **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve

| TABELA IV | | TRANSPLANTE | | 04-08-85 |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 27-12-85 | SR | |
| 29-01-86 | Negativo | 29-01-86 | SR | |
| | | 26-03-86 | SR | |
| | | 27-05-86 | RAL | |
| 15-07-86 | Negativo | 15-07-86 | RAR | |
| 25-07-86 | Positivo D | 25-07-86 | RAM | Pulsoterapia |
| 01-08-86 | Negativo | 01-08-86 | RAL | |
| | | 15-09-86 | SR | |
| 23-10-86 | Negativo | 23-10-86 | SR | |
| | | 22-12-86 | SR | |
| | | 23-06-88 | SR | |
| 07-07-88 | Negativo | | | |
| | | 23-08-88 | SR | |

D: Discreto **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em regressão

| TABELA V | | TRANSPLANTE | | 04-09-85 |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 23-10-85 | RAL | Pulsoterapia |
| 07-11-85 | Positivo D | 07-11-85 | RAR | |
| 04-12-85 | Positivo M | 04-12-85 | RAM | Pulsoterapia |
| 13-12-85 | Positivo D | 13-12-85 | RAR | |
| 15-01-86 | Negativo | 15-01-86 | SR | |
| | | 07-04-86 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 22-04-86 | SR | |
| 30-04-86 | Negativo | | | |
| 23-05-86 | Negativo | 23-05-86 | SR | |
| | | 24-07-86 | SR | |
| 04-09-86 | Positivo D | 04-09-86 | RAL | |
| | | 04-10-86 | SR | |

D: Discreto **M:** Moderado **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em regressão

| TABELA VI | | TRANSPLANTE | | 15-09-85 |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 01-11-85 | SR | |
| 27-11-85 | Negativo | 27-11-85 | RAL | |
| | | 09-01-86 | SR | |
| 17-02-86 | Positivo D | 17-02-86 | RAL | |
| | | 17-03-86 | RAL | Dosagem alt. |
| 19-05-86 | Positivo D | 19-05-86 | RAL | |
| 07-07-86 | Positivo M | 07-07-86 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 15-07-86 | RAR | |
| | | 04-08-86 | SR | |
| 19-09-86 | Positivo M | 19-09-86 | RAL | |
| | | 10-11-86 | M.C | Trat.especif. |
| | | 18-11-86 | M.C | |
| | | 27-11-86 | SR | |
| 21-04-87 | Negativo | 21-04-87 | RAL | |
| | | 22-05-87 | RAM | Pulsoterapia |

D: Discreto **M:** Moderado **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em regressão **M.C:** Miocardite chagásica

| TABELA VII | | TRANSPLANTE | | 03-11-85 |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |

| | | | | |
|----------|------------|----------|-----|--------------|
| | | 28-11-85 | RAL | |
| 05-12-85 | Negativo | | | |
| | | 08-01-85 | SR | |
| | | 23-01-86 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 03-02-86 | SR | |
| 19-02-86 | Positivo M | 19-02-86 | RAM | Pulsoterapia |
| 04-03-86 | Positivo D | 04-03-86 | RAR | |
| | | 17-04-86 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 06-05-86 | RAR | |

D: Discreto **M:** Moderado **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em regressão

TABELA VIII**TRANSPLANTE**

09-12-85

| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
|---------------|-----------|------------------------|-----------|------------|
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |

| | | | | |
|----------|------------|----------|-----|--------------|
| | | 20-01-86 | RAL | |
| 29-01-86 | Positivo M | 29-01-86 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 14-02-86 | RAR | |
| | | 14-04-86 | SR | |
| 15-05-86 | Positivo D | 15-05-86 | RAL | |
| | | 16-06-86 | SR | |

D: Discreto **M:** Moderado **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em regressão

| TABELA IX | | TRANSPLANTE | | 11-12-85 |
|---------------|------------|------------------------|-----------|--------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 03-01-86 | RAL | |
| 27-01-86 | Negativo | 27-01-86 | RAL | |
| | | 13-02-86 | SR | |
| 20-03-86 | Positivo M | 20-03-86 | RAL | |
| 08-05-86 | Positivo M | 08-05-86 | RAM | Pulsoterapia |
| 19-05-86 | Positivo M | 19-05-86 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 30-05-86 | RAR | |
| 27-06-86 | Negativo | 27-06-86 | SR | |
| | | 06-08-86 | SR | |
| | | 21-03-88 | SR | |
| 27-05-88 | Negativo | | | |
| | | 10-08-88 | SR | |

M: Moderado **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em
regressão

| TABELA X | | TRANSPLANTE | | 14-01-86 |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| 22-01-86 | Positivo D | 22-01-86 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 31-01-86 | RAL | |
| | | 06-02-86 | RAL | Dosagem alt. |
| 19-02-86 | Negativo | 19-02-86 | SR | |
| 06-03-86 | Negativo | 06-03-86 | SR | |
| 20-03-86 | Positivo M | 20-03-86 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 01-04-86 | RAR | |

D: Discreto **M:** Moderado **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em regressão

| TABELA XI | | TRANSPLANTE | | 03-02-86 |
|---------------|-----------|------------------------|-----------|------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |

| | | | | |
|----------|------------|----------|-----|--------------|
| | | 06-03-86 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 26-03-86 | RAR | |
| 09-04-86 | Negativo | | | |
| | | 29-04-86 | RAL | |
| | | 13-05-86 | SR | |
| 06-06-86 | Positivo D | 06-06-86 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 24-06-86 | RAL | |
| | | 29-07-86 | SR | |

D: Discreto **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em
regressão

TABELA XII**TRANSPLANTE**

22-08-86

| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
|---------------|-----------|------------------------|-----------|------------|
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |

| | | | | |
|----------|------------|----------|-----|--|
| | | 13-03-87 | SR | |
| 24-04-87 | Negativo | | | |
| 25-05-87 | Negativo | | | |
| | | 01-06-87 | RAL | |
| 29-06-87 | Negativo | | | |
| | | 30-07-87 | SR | |
| 17-09-87 | Negativo | | | |
| 22-10-87 | Positivo D | | | |
| | | 27-11-87 | RAL | |
| | | 22-12-87 | SR | |

D: Discreto SR: Sem rejeição RAL: Rejeição aguda leve

| TABELA XIII | | TRANSPLANTE | | 16-01-87 |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 23-01-87 | SR | |
| 13-02-87 | Negativo | | | |
| | | 17-02-87 | SR | |
| 26-02-87 | Negativo | | | |
| 12-03-87 | Negativo | | | |
| 26-03-87 | Negativo | | | |
| | | 28-04-87 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 13-05-87 | RAR | |

SR: Sem rejeição **RAM:** Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em regressão

| TABELA XIV | | TRANSPLANTE | | 21-01-87 |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |

| | | | | |
|----------|----------|----------|-----|--------------|
| | | 27-01-87 | SR | |
| 09-03-87 | Negativo | | | |
| 23-03-87 | Negativo | | | |
| | | 23-04-87 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 05-05-87 | RAR | |
| 13-05-87 | Negativo | | | |
| 27-05-87 | Negativo | | | |
| 10-06-87 | Negativo | | | |
| | | 24-06-87 | SR | |
| 13-07-87 | Negativo | | | |

SR: Sem rejeição **RAM:** Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em regressão

| TABELA XV | | TRANSPLANTE | | 28-02-87 |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 19-03-87 | SR | |
| 27-03-87 | Negativo | | | |
| | | 30-04-87 | RAL | |
| 13-05-87 | Positivo M | | | |
| | | 15-05-87 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 25-05-87 | RAM | |
| 27-05-87 | Positivo M | | | |
| | | 01-06-87 | RAR | |
| 10-06-87 | Positivo D | | | |
| | | 22-06-87 | SR | |
| 06-07-87 | Negativo | | | |
| | | 10-07-87 | SR | |
| 27-07-87 | Negativo | | | |
| 10-08-87 | Positivo D | | | |
| | | 13-08-87 | SR | |
| 16-09-87 | Negativo | | | |
| 23-10-87 | Negativo | | | |
| 04-12-87 | Negativo | | | |
| 21-01-88 | Negativo | | | |
| | | 22-01-88 | SR | |
| 03-03-88 | Negativo | | | |
| 06-05-88 | Negativo | | | |
| 14-07-88 | Negativo | | | |
| 21-04-89 | Negativo | | | |
| | | 01-06-89 | SR | |

D: Discreto **M:** Moderado **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve **RAM:** Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em regressão

TABELA XVI

TRANSPLANTE

08-04-87

| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |

15-04-87 RAM Pulsoterapia

27-04-87 Negativo

RAM: Rejeição aguda moderada

TABELA XVII**TRANSPLANTE**

28-04-86

| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
|---------------|------------|------------------------|-----------|--------------|
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 21-05-87 | RAL | |
| 25-05-87 | Negativo | | | |
| | | 28-05-87 | SR | |
| 08-06-87 | Negativo | | | |
| 24-06-87 | Negativo | | | |
| 06-07-87 | Negativo | | | |
| 22-07-87 | Negativo | | | |
| 10-08-87 | Positivo D | | | |
| | | 19-08-87 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 11-09-87 | RAR | |
| 09-10-87 | Positivo D | | | |
| | | 15-10-87 | RAL | |
| | | 30-10-87 | RAM | Pulsoterapia |

D: Discreto **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em
regressão

TABELA XVIII**TRANSPLANTE**

30-06-87

| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |
| | | 13-10-87 | SR | |
| 05-11-87 | Negativo | | | |
| | | 19-11-87 | SR | |
| 09-12-87 | Negativo | | | |
| | | 15-12-87 | SR | |
| | | 12-01-88 | SR | |
| 25-02-88 | Positivo D | | | |
| | | 03-03-88 | RAL | |
| | | 17-03-88 | RAM | Pulsoterapia |

D: Discreto **SR:** Sem rejeição **RAL:** Rejeição aguda leve
RAM: Rejeição aguda moderada

| TABELA XIX | | TRANSPLANTE | | 15-07-86 |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |

| | | | | |
|----------|------------|----------|-----|--------------|
| | | 26-03-87 | RAM | Pulsoterapia |
| | | 10-04-87 | RAR | |
| 27-04-87 | Positivo D | | | |
| | | 11-05-87 | RAL | |
| 25-05-87 | Positivo D | | | |
| | | 03-06-87 | RAL | |

D: Discreto **RAL:** Rejeição aguda leve **RAM:** Rejeição aguda moderada **RAR:** Rejeição aguda em regressão

TABELA XX**TRANSPLANTE**

13-10-87

| CINTILOGRAFIA | | BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA | | TRATAMENTO |
|---------------|-----------|------------------------|-----------|------------|
| DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | CLÍNICO |

14-01-88 SR

28-01-88 Negativo

25-02-88 Positivo M

14-03-88 RAL

M: Moderado SR: Sem rejeição RAL: Rejeição aguda leve

TABELA XXI**FASE I**

| PACIENTE | IDADE (anos) | SEXO | MIOCARDIOPATIA |
|-----------------|-------------------------|-------------|-----------------------|
| 1 | 49 | Masculino | Isquêmica |
| 2 | 45 | Masculino | Idiopática |
| 3 | 41 | Masculino | Idiopática |
| 4 | 48 | Masculino | Isquêmica |
| 5 | 51 | Masculino | Isquêmica |
| 6 | 47 | Masculino | Chagásica |
| 7 | 54 | Masculino | Idiopática |
| 8 | 39 | Masculino | Isquêmica |
| 9 | 46 | Masculino | Isquêmica |
| 10 | 44 | Masculino | Idiopática |
| 11 | 46 | Masculino | Idiopática |

TABELA XXII**FASE II**

| PACIENTE | IDADE (anos) | SEXO | MIOCARDIOPATIA |
|-----------------|-------------------------|-------------|-----------------------|
| 1 | 49 | Masculino | Isquêmica |
| 2 | 45 | Masculino | Idiopática |
| 3 | 41 | Masculino | Idiopática |
| 4 | 48 | Masculino | Isquêmica |
| 5 | 51 | Masculino | Isquêmica |
| 6 | 47 | Masculino | Chagásica |
| 7 | 54 | Masculino | Idiopática |
| 8 | 39 | Masculino | Isquêmica |
| 9 | 46 | Masculino | Isquêmica |
| 10 | 44 | Masculino | Idiopática |
| 11 | 46 | Masculino | Idiopática |
| 12 | 32 | Masculino | Chagásica |
| 13 | 25 | Masculino | Idiopática |
| 14 | 45 | Masculino | Sarcoidose |
| 15 | 44 | Masculino | Isquêmica |
| 16 | 44 | Feminino | Idiopática |
| 17 | 54 | Masculino | Chagásica |
| 18 | 45 | Masculino | Idiopática |
| 19 | 33 | Masculino | Idiopática |
| 20 | 38 | Feminino | Idiopática |

SUMMARY AND CONCLUSIONS

9. SUMMARY AND CONCLUSIONS

In order to evaluate the myocardial scintigraphy with Gallium-67 potentiality in the detection of acute rejection phenomenon, 105 studies were performed in 20 patients after they had a heart transplantation.

PHASE I: 48 cardiac scintigraphies with Gallium-67 were performed on 11 male patients, aging 46,3 years in average, on the same day the endomyocardial biopsies were done.

PHASE II: 57 cardiac scintigraphies with Gallium-67 were performed on 20 patients, 18 male, aging 43.5 years in average, regardless of endomyocardial biopsy.

The scintigraphic images were obtained by a conventional camera-computer system. These images were acquired 48 hours after all the patients were given an intravenous injection of 111 MBq of Gallium-67 Citrate. The biopsies were done according to the Mason technique and the histological analysis followed the Billingham standards.

As the results obtained from Phase I allowed a direct correlation with the standard method, they were used for the statistical analysis. Such analysis demonstrated that, when the myocardial scintigraphy with Gallium-67 was correlated with endomyocardial biopsy, it showed 83.37% of sensitivity, 93.75% of specificity, 87.5% of accuracy, 93.10% of positive predictive value and 89.06% of negative predictive value. In this phase, no negative scintigraphy showed correspondent

biopsy with any alterations that needed therapeutic intervention. The mild positive scintigraphies corresponded to 94% of biopsies with some level of histological alterations, but whenever studied separately they do not determine the beginning, neither the evolution nor regression level of the acute cardiac rejection process. The moderate positive scintigraphies represented, on the whole, acute rejection in course; being 82% with histological alterations that led them to pulsetherapy.

In Phase II, two negative scintigraphies performed during the critical period, of the three first months after surgery, were followed by biopsies with moderate rejection diagnosis but, obtained after a period of 30 days. In this phase it was verified that scintigraphies previously negative which became positive were followed by biopsies with acute rejection diagnosis, some of them even needing therapeutic intervention.

These results lead us to the following conclusions:

1. The myocardial scintigraphy with Gallium-67 when negative and perfomed 6 months after surgery, allows longer intervals between endomyocardial biopsies.
2. The myocardial scintigraphy with Gallium-67 when positive in mild level has diagnosis value only when analysed in a sequential studies. Whem preceded by

negative study the biopsy interval must be shortened.

3. The myocardial scintigraphy with Gallium-67, when positive in moderate level means acute cardiac rejection in course. If the endomyocardial biopsy can not be performed, the therapeutic intervention must be.