

SÉRGIO RODRIGO BERALDO

**Perfusão miocárdica e reserva de fluxo fracionada
por tomografia computadorizada e cintilografia em
pacientes com isquemia pelo teste ergométrico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2022

SÉRGIO RODRIGO BERALDO

**Perfusão miocárdica e reserva de fluxo fracionada
por tomografia computadorizada e cintilografia em
pacientes com isquemia pelo teste ergométrico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Beraldo, Sérgio Rodrigo
Perfusão miocárdica e reserva de fluxo
fracionada por tomografia computadorizada e
cintilografia em pacientes com isquemia pelo teste
ergométrico / Sérgio Rodrigo Beraldo. -- São Paulo,
2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana
2.Tomografia computadorizada de emissão 3.Imagem de
perfusão do miocárdio 4.Tomografia computadorizada
multidetectors

USP/FM/DBD-149/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A meus pais, que me deram as bases morais, religiosas e o exemplo a seguir, com simplicidade e humildade. Meu respeito, admiração e amor.

A meus irmãos, pelo apoio e amizade.

A minha esposa, pela compreensão e motivação. Pelo companheirismo, minha gratidão e amor.

A meus filhos, que são a motivação para continuar a me aperfeiçoar e alegria de meus dias. Que eu possa ter longos anos e sabedoria para ser exemplo a eles.

A meu primeiro professor de cardiologia, Dr. Carlos Henrique Vianna de Andrade (*in memoriam*), que me inspirou e iniciou-me na pesquisa científica, e recentemente nos deixou para continuar a nos inspirar em outros planos.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, meu orientador, de vasto conhecimento, experiência e rigor científico. Abriu-me as portas à essa pós-graduação e me acolheu na USP. Minha eterna gratidão e admiração pela oportunidade, paciência e orientação.

Ao Prof. Dr. Tiago Augusto Magalhães, meu coorientador, se tornou mais que isso, se tornou um amigo. Sua contribuição foi enorme para a realização desse projeto. Minha eterna gratidão, admiração, respeito e amizade.

Ao Dr. Rafael Willain Lopes, do Hospital do Coração – HCOR pela sua relevante contribuição com a segunda opinião dos exames de perfusão miocárdica pela medicina nuclear.

Ao Dr. Augusto Hiroshi Uchida, especialista em ergometria e métodos gráficos pela sua relevante contribuição na segunda opinião dos testes ergométricos.

Ao biomédico Douglas Carli Silva, especialista em tomografia computadorizada da Siemens Healthineers, pelas relevantes contribuições nas análises da reserva fracionada de fluxo por tomografia computadorizada.

Ao prof. Paulo Roberto Maia, da disciplina de estatística da Faculdade de Medicina de Pouso Alegre, da Universidade do Vale do Sapucaí, que me orientou na análise estatística desta tese.

A secretária do Departamento de Tomografia e Ressonância Cardíaca do INCOR, sra. Lenira Cipriano, por toda a paciência, atenção e orientações ao longo destes anos. Sua ajuda foi muito importante nessa jornada.

Aos docentes da pós-graduação, funcionários da secretaria e do Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela inestimável colaboração e ensinamentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A Clínica Corpus Diagnóstica e Magsul, pelo apoio financeiro e logístico, por ter acreditado neste projeto. Aos funcionários, técnicos e médicos colaboradores destes serviços.

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor, no momento desta apresentação.

Referencias: adaptado de *International Committes of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2012.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

	página
Lista de abreviaturas.....	x
Lista de figuras.....	xii
Lista de tabelas.....	xiii
Resumo.....	xv
Abstract.....	xvi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Teste ergométrico.....	3
1.2 Cintilografia de perfusão do miocárdio.....	4
1.3 Tomografia computadorizada das artérias coronárias e perfusão miocárdica.....	5
1.4 Reserva de fluxo fracionada por tomografia computadorizada (cFFR).....	7
1.5 Hipótese.....	10
2 OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo primário.....	13
2.2 Objetivos secundários.....	13
3 MÉTODOS.....	14
3.1 Desenho do estudo e considerações éticas.....	15
3.2 População.....	16
3.3 Critérios de inclusão.....	16
3.4 Critérios de exclusão.....	17
3.5 Avaliação cardiológica inicial.....	18
3.5.1 Cintilografia de perfusão do miocárdio com estresse físico (CPM).....	19
3.5.2 Protocolo do teste ergométrico.....	20
3.5.3 Interpretação das imagens da cintilografia do miocárdio.....	21
3.6 Perfusão miocárdica, angiografia e reserva fracionada de fluxo coronariano por tomografia computadorizada com múltiplos detectores.....	22

3.6.1	Avaliação da perfusão miocárdica por tomografia computadorizada (PMTc).....	25
3.6.2	Avaliação das imagens da angiotomografia de coronárias (ACTC) e escore de cálcio (EC).....	27
3.6.3	Avaliação da reserva de fluxo fracionada computacional (cFFR) pela tomografia computadorizada das artérias coronárias	28
3.7	Cineangiocoronariografia (coronariografia invasiva)	30
3.8	Decisão terapêutica após exames de imagem.....	31
3.9	Análise Estatística	32
3.9.1	Tamanho da amostra.....	33
4	RESULTADOS.....	35
4.1	População estudada.....	36
4.2	Resultados da tomografia computadorizada cardíaca.....	40
4.2.1	Escore de cálcio (EC) e doença coronariana significativa na ACTC	40
4.2.2	Achados anatômicos coronarianos pela ACTC.....	42
4.3	Desempenho diagnóstico da CPM, PMTC, cFFR e EC – análise comparativa entre os métodos, por paciente.....	44
4.3.1	Desempenho diagnóstico da CPM – análise por paciente ...	44
4.3.2	Desempenho diagnóstico da PMTC, EC e cFFR – análise por paciente	45
4.3.3	Referência anatômica: ACTC > 70%, análise por paciente ...	47
4.3.4	Reserva de fluxo fracionada: referência funcional, por paciente	49
4.3.5	Revascularização: desfecho clínico, por paciente	51
4.4	Análise por território miocárdico	53
4.4.1	Referência anatômica: ACTC > 70% e análise por território ...	53
4.4.2	cFFR ≤ 0,80 como: referência funcional e análise por território.....	55
4.4.3	Revascularização: desfecho clínico, análise por território ...	57
4.5	Indicação de cateterismo cardíaco a partir dos métodos não invasivos.....	59
4.6	Casos ilustrativos	62
4.6.1	Caso 1	62
4.6.2	Caso 2	63
4.7	Segurança e efeitos adversos: dose de contraste e radiação	64

5	DISCUSSÃO.....	65
5.1	Desempenho diagnóstico com a referência anatômica (ACTC>70%).....	66
5.2	Desempenho diagnóstico com a referência funcional (cFFR).....	70
5.3	Predição para revascularização como desfecho clínico	72
5.4	Aspectos peculiares da anatomia coronária.....	73
5.5	Aspectos de segurança e de dosimetria de radiação.....	74
5.6	Limitações e considerações finais.....	75
6	CONCLUSÃO	77
7	REFERÊNCIAS	79
	APÊNDICE.....	93

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTC	Angiotomografia de coronárias por tomografia computadorizada
ALM	Estenose quantitativa em percentual, baseada na área luminal mínima, derivada da técnica de cFFR
ASC ou AUC	Área sobre a curva ROC (do inglês: <i>area under the ROC curve</i>)
ATCP	Angioplastia transluminal coronária percutânea
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CATE	Cateterismo cardíaco ou coronariografia invasiva
CD	Coronária direita
CFD	Dinâmica computacional de fluidos (em inglês: <i>computational fluid dynamics</i>)
cFFR	FFR computacional (<i>machine learning</i>), do inglês computational FFR da reserva de fluxo fracionado por Tomografia Computadorizada
cFFR-A	Estenose quantitativa em percentual baseada na menor área luminal pelo cFFR, o mesmo que ALM
cFFR<V	Menor valor luminal encontrado pelo cFFR
CPM	Cintilografia de perfusão do miocárdio ou SPECT
CRVM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
CTP	Perfusão miocárdica por tomografia computadorizada
CX	Coronária circunflexa esquerda
DA	Coronária descendente anterior esquerda
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes melito
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EC	Escore de cálcio coronariano

ECG	Eletrocardiograma em repouso
FC	Frequência cardíaca
FFR	Reserva de fluxo fracionada, do inglês <i>fractional flow reserve</i>
FFR-CT	Reserva de fluxo fracionado por tomografia computadorizada calculada por dinâmica computacional de fluidos
GE	General Eletric healthcare, empresa
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HU	Unidades Hounsfield, do inglês <i>Hounsfield unit</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCOR	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
kV	Quilovolt
mA	Miliampère.
MBq	Megabequerel
mCi	Millicurie
MET	Equivalente metabólico, do inglês <i>metabolic equivalent of task</i>
mSv	Millisieverts
PA	Pressão arterial
PMTc	Perfusão miocárdica por tomografia computadorizada
ROC	Curva Característica de Operação do Receptor, ou, do inglês, <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
SI Units	Sistema Internacional de Unidades
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (em inglês: <i>Single photon emission computed tomography</i>)
SVE	Sobrecarga ventricular esquerda
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCMD	Tomografia computadorizada com multidetectores
TE	Teste ergométrico
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Protocolo de aquisição das imagens da angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica	23
Figura 2	Seleção de pacientes para inclusão no estudo.....	36
Figura 3	Desempenho diagnóstico da CPM E, CPM S, PMTC, EC e cFFR na detecção DAC obstrutiva com lesão maior que 70% pela ACTC	46
Figura 4	Curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR, ALM e EC, tendo como referência lesão obstrutiva grave (>70%) na angiotomografia de coronárias por paciente	48
Figura 5	Curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, EC e EC 400 tendo como referência cFFR $\leq 0,80$, por paciente	50
Figura 6	Curvas ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR, ALM, EC, EC 400 e ACTC 70, tendo como referência a revascularização, por paciente	52
Figura 7	Curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC e cFFR e ALM tendo como referência estenose coronariana >70% na angiotomografia de coronárias.....	54
Figura 8	Curva ROC da CPM S, CPM E e PMTC, tendo como referência cFFR $\leq 0,80$	56
Figura 9	Curvas ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR e ALM, como referência da revascularização.....	58
Figura 10	Fluxograma dos pacientes submetidos aos métodos não-invasivos (TE, CPM e ACTC) e decisão terapêutica, após CATE	60
Figura 11	Fluxograma dos pacientes submetidos aos métodos não-invasivos (TE, PMTC e ACTC) e decisão terapêutica, após CATE	61
Figura 12	Caso de concordância entre CPM e PMTC em paciente de 51 anos, assintomático, com teste ergométrico positivo	62
Figura 13	Caso de discordância entre CPM e PMTC em paciente de 67 anos, dor precordial atípica, com teste ergométrico positivo.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Cálculo amostral com base na diferença entre 2 proporções. ...	34
Tabela 2	Características clínicas da população estudada	37
Tabela 3	Escores de risco clínico para eventos em 10 anos, e escores pré-teste e pós-teste para avaliar probabilidade de DAC na população estudada	38
Tabela 4	Distribuição da população estudada conforme os percentis do Escore de Cálcio (n=60) e presença de DAC na ACTC. ...	41
Tabela 5	Resultados da ACTC considerando-se variações anatômicas.....	42
Tabela 6	Resultados da CPM E e CPM S, tendo como referência ACTC com lesão obstrutiva coronariana maior que 70%....	44
Tabela 7	Resultados da PMTC tendo como referência lesão na ACTC maior que 70% de obstrução coronariana.....	45
Tabela 8	Área sob Curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR, ALM e EC, tendo como referência lesão obstrutiva grave (>70%) na angiotomografia de coronárias por paciente	47
Tabela 9	Área sob Curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, EC e EC 400 tendo como referência cFFR $\leq 0,80$, por paciente	49
Tabela 10	Área sob a curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR, ALM, EC, EC 400 e ACTC 70, tendo como referência a revascularização, por paciente	51
Tabela 11	Área sob a curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC e cFFR e ALM, tendo como referência a estenose coronariana >70% na angiotomografia de coronárias.....	53
Tabela 12	Área sob a curva ROC da CPM S, CPM E e PMTC, tendo como referência cFFR $\leq 0,80$	55
Tabela 13	Área sob a curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR e ALM, como referência revascularização	57
Tabela 14	Decisão terapêutica baseada na angiotomografia de coronárias em pacientes com TE positivo para isquemia e submetidos à coronariografia invasiva.....	59

Tabela 15	Dose de contraste, radiação e betabloqueadores durante a angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica... ..	64
------------------	--	----

Resumo

Beraldo SR. *Perfusão miocárdica e reserva de fluxo fracionada por tomografia computadorizada e cintilografia em pacientes com isquemia pelo teste ergométrico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: O teste ergométrico com alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia miocárdica pode levar a outros exames complementares, frequentemente, à cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM). **Objetivos:** Avaliar o desempenho diagnóstico da tomografia computadorizada de perfusão miocárdica (PMTTC) e da reserva fracionada de fluxo derivada de tomografia computadorizada por *machine learning* (cFFR) em comparação à CPM em uma população de pacientes com isquemia induzida em testes ergométricos (TE), tendo a tomografia computadorizada de artérias coronárias (ACTC) como o método de referência. **Métodos:** Neste estudo de coorte prospectivo, 60 pacientes (58.4 ± 9.2 anos) foram submetidos à avaliação clínica e a dois protocolos de imagem: CPM e ACTC com PMTTC durante o estresse com dipiridamol. **Resultados:** A PMTTC apresentou acurácia diagnóstica significativamente superior à CPM, na análise por paciente e por território (AUC= 0,76 vs. 0,60 e 0,72 vs. 0,62, respectivamente, com $p=0,04$ para ambos). O menor valor encontrado de cFFR e a estenose quantitativa baseada na área luminal mínima (ALM) que apresentaram maior acurácia diagnóstica que métodos perfusionais (AUC= 0,86 e 0,90). Na análise por paciente, o escore de cálcio (EC) teve acurácia de 0,87 para detecção de doença arterial coronária (DAC) obstrutiva. A PMTTC, cFFR, ALM, EC e ACTC foram mais fortes preditores de revascularização que a CPM (AUC = 0,79, 0,81, 0,85, 0,87 e 0,94, vs. 0,60, respectivamente). **Conclusões:** PMTTC isoladamente teve maior acurácia que a CPM em pacientes com TE positivo e probabilidade baixa ou intermediária de DAC obstrutiva. A cFFR e a EC derivadas da tomografia computadorizada também apresentaram alta acurácia diagnóstica. Estes resultados sugerem que o uso de PMTTC, cFFR ou EC na prática clínica podem ser considerados, como alternativa adequada à CPM nesta população com teste ergométrico positivo e probabilidade intermediária para a doença arterial coronariana.

Descritores: Doença da artéria coronariana; Tomografia computadorizada de emissão; Imagem de perfusão do miocárdio; Tomografia computadorizada multidetectores.

Abstract

Beraldo SR. *Myocardial perfusion and fractional flow reserve by computed tomography and scintigraphy in patients with ischemia by exercise stress test* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Background: Patients with low to intermediate probability of CAD presenting exercise treadmill test (ETT) consistent with myocardial ischemia is a common scenario and may lead to other complementary tests, frequently myocardial scintigraphy (SPECT). **Objectives:** We sought to evaluate the diagnostic performance of myocardial perfusion (CTP), and Fractional Flow Reserve Derived from Computed Tomography – (cFFR) compared to SPECT in a population of patients with inducible ischemia on exercise treadmill tests (ETT), using coronary computed tomography angiography (CTA) as the reference method. **Methods:** Sixty patients (58.4 ± 9.2 years old) underwent clinical evaluation and two non-invasive imaging exams: SPECT and CTA with CTP during stress with dipyridamole. **Results:** CTP showed significantly higher diagnostic accuracy than SPECT, in a per-patient and per-territory analysis (AUC= 0.76 vs. 0.60 and 0.72 vs. 0.62, respectively, with $p=0.04$ for both). The cFFR and quantitative stenosis based on minimal luminal area (MLA) showed higher diagnostic accuracy than perfusion methods (AUC= 0.86, and 0.90). In a per-patient analysis, coronary calcium score (CAC) showed AUC of 0.87 for the detection of obstructive CAD. CTP, cFFR, MLA, CAC and CTA were stronger predictors of revascularization than SPECT (AUC = 0.79, 0.81, 0.85, 0.87 and 0.94, vs. 0.60, respectively). **Conclusions:** CTP alone presented higher accuracy than SPECT in patients with positive ETT with low or intermediate probability of CAD. cFFR and CAC derived from computed tomography also showed high diagnostic accuracy. These results suggest that the use of CTP, cFFR or CAC in clinical practice might be adequate alternatives to SPECT in this group of patients with positive ETT and intermediate probability of coronary artery disease.

Descriptors: Coronary artery disease; Tomography, emission-computed; Myocardial perfusion imaging; Multidetector computed tomography.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares destacam-se como a maior causa de morte no mundo ¹. De acordo com as projeções para 2030, a doença cardiovascular permanecerá, como a principal causa de mortalidade e incapacitação e, portanto, gerando elevados gastos em saúde, no Brasil e no mundo ².

Dentre as doenças cardiovasculares (DCV), tem destaque a Doença Arterial Coronariana (DAC) e suas diversas manifestações clínicas isquêmicas agudas e crônicas. Dados norte-americanos mostram que as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 35,3% do total de mortes nos Estados Unidos da América, e sendo que a doença isquêmica cardíaca foi responsável por 18,2% do total de mortes naquele país ^{1, 3}. No Brasil, o custo das internações por doenças cardiovasculares é considerado o maior dentre as causas de internações hospitalares ⁴ e dados do IBGE mostram que o Brasil está mudando muito rapidamente sua estrutura etária, aumentando a proporção de idosos e a expectativa de vida do brasileiro ⁵. O envelhecimento tende a aumentar a incidência de DCV e, conseqüentemente, seus custos de forma exponencial ⁶.

A dor torácica sugestiva de doença isquêmica cardíaca é frequente queixa em consultas médicas e causa de internações hospitalares. Com a evolução das tecnologias e estudos em aterosclerose, há uma grande variedade de métodos gráficos e imagens para estratificação de risco, incluindo o teste ergométrico, a cintilografia de perfusão do miocárdio,

ecocardiografia convencional e de estresse, tomografia computadorizada com múltiplos detectores e ressonância magnética cardíaca, além de marcadores laboratoriais. Essas tecnologias, brevemente descritas a seguir, possuem seus pontos fortes e fracos, que não dependem apenas da probabilidade de pré-teste de doença arterial coronariana significativa, mas também das características clínicas do paciente ⁷.

1.1 Teste ergométrico

O Teste Ergométrico ou Teste de Exercício (TE) é um método universalmente aceito para diagnóstico e estratificação prognóstica das doenças cardiovasculares, entre estas as isquêmicas. O TE consiste em um esforço físico programado e individualizado com a finalidade de se avaliar a resposta clínica, hemodinâmica e eletrocardiográfica ao exercício, possibilitando detectar isquemia miocárdica ⁸. Vários estudos demonstraram ⁹⁻¹² que o teste ergométrico tem uma sensibilidade entre 50 e 72 % (média de 67%) e especificidade entre 69 e 74% (média de 71%) para a detecção de DAC obstrutiva. No entanto, é importante ressaltar, a limitação metodológica destes dados, haja vista que o método de referência utilizado nestes estudos foi a cineangiocoronariografia (CATE), que detecta obstruções coronarianas epicárdicas, mas não fornece informações definitivas sobre a isquemia miocárdica. O TE pode apresentar dados mais diretamente associados à presença de isquemia miocárdica que o percentual de obstrução coronariana. Além disso, estágios iniciais de DAC podem determinar disfunção endotelial

e desencadear respostas anormais da vasculatura coronariana, mesmo na ausência de doença obstrutiva significativa ⁸.

1.2 Cintilografia de perfusão do miocárdio

A cardiologia nuclear tem o seu papel estabelecido na avaliação diagnóstica, funcional e prognóstica dos pacientes com suspeita de cardiopatia isquêmica. Ao longo dos anos, a medicina nuclear vem contribuindo de modo importante para o conhecimento e avaliação da doença isquêmica do coração. A realização da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) associada ao estresse físico ou farmacológico está indicada como complementação de TE inconclusivo em indivíduos com probabilidade intermediária de DAC ¹³ para caracterização da intensidade dos defeitos de perfusão e da extensão da área isquêmica ¹⁴.

Na prática clínica, o teste ergométrico com alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia miocárdica pode levar a outros exames complementares para elucidação da etiologia isquêmica, sendo frequente a cintilografia do miocárdio (CPM) ^{7, 8, 15}. Entretanto, uma CPM sem evidências de isquemia não explica as alterações eletrocardiográficas isquêmicas desencadeadas pelo estresse físico, ainda que seja um marcador de bom prognóstico ²⁴. Embora haja diferentes explicações para a discordância entre os métodos, é importante ressaltar que a CPM baseia-se na captação da radiação emitida pelo rádio traçador com afinidade pelo

miocárdio, que, por uma limitação inerente ao método, a CPM poderia apresentar defeitos perfusionais subestimados ^{25, 26}.

1.3 Tomografia computadorizada das artérias coronárias e perfusão miocárdica

Atualmente, várias técnicas de imagem não invasivas são usadas para o diagnóstico de dor torácica sugestiva de doença arterial coronariana ¹⁵. A angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) é um método robusto e estabelecido na avaliação não-invasiva da DAC ¹⁶, mostrando dados diagnósticos que se correlacionam diretamente com a cineangiocoronariografia invasiva (CATE) ¹⁷. Adicionalmente, ACTC fornece informações prognósticas ⁷ acuradas e tem classe de recomendação I, com nível de evidência A, pelas diretrizes nacionais e internacionais para investigação da dor torácica e DAC obstrutiva.

Recentemente, a perfusão miocárdica por tomografia computadorizada (PMTTC) surgiu como uma nova técnica para avaliar a limitação de fluxo para microcirculação coronariana ¹⁸. Em estudo conduzido no setor de tomografia computadorizada e ressonância magnética cardiovascular do InCor/HC-FMUSP, Cury et al demonstraram a capacidade da avaliação de isquemia miocárdica pela PMTTC sob estresse farmacológico com dipiridamol, tendo a Cintilografia de Perfusão do Miocárdio (CPM) como referência ¹⁹. Este estudo pioneiro no Brasil na avaliação da perfusão miocárdica por TC com 64 colunas detectoras em humanos demonstrou um

protocolo factível em um exame de curta duração e dose de radiação aceitável¹⁹. É importante ressaltar que, nesse protocolo, obtiveram-se informações sobre a anatomia coronariana, perfusão de estresse, perfusão de repouso e função ventricular com doses de radiação inferiores à cintilografia com tálio. Além disso, foi evidenciado que a perfusão de estresse pela tomografia com múltiplos detectores apresenta acurácia diagnóstica similar à CPM na detecção de doença arterial coronariana obstrutiva hemodinamicamente significativa²⁰. Adicionalmente, protocolos combinados envolvendo as informações anatômicas e funcionais (ACTC + PMTC) fornecidas no mesmo exame, foram avaliados, tendo a PMTC demonstrado valor incremental à ACTC isoladamente na detecção de DAC significativa²¹. Nesta mesma linha de pesquisa, Magalhães et al avaliaram o valor incremental da PMTC sobre a ACTC isolada em pacientes portadores de stent com indicação clínica de CATE. Houve uma melhora da acurácia na detecção de reestenoses intra-stent, quando a PMTC foi avaliada conjuntamente com a ACTC, tendo o CATE como referência²².

O CORE 320 foi um estudo prospectivo multicêntrico desenhado para validar a acurácia diagnóstica da tomografia computadorizada de 320 canais para detectar estenose luminal coronariana, causando anormalidades da perfusão miocárdica, tendo como padrão-ouro de comparação a angiografia coronária convencional (CATE) e a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM). Este estudo demonstrou uma ótima acurácia diagnóstica quando comparados os achados anatômicos e perfusionais pela TC com 320 colunas de múltiplos detectores e a combinação de CPM e CATE como método de

referência ²³. A acurácia diagnóstica foi 87% a todos os pacientes e 93% a pacientes sem DAC prévia conhecida.

A PMTC é uma ferramenta emergente na avaliação de isquemia miocárdica. Estudos recentes apontam uma boa acurácia do método quando comparada à medicina nuclear ^{19, 20, 21, 27, 28}. Entretanto, é possível que sua resolução espacial otimizada permita a identificação de defeitos perfusionais de menor extensão, bem como o diagnóstico da doença coronariana obstrutiva triarterial (uma limitação à avaliação por meio da CPM, em decorrência do fenômeno de isquemia balanceada) ²⁴. Esta assertiva baseia-se em dados recentemente publicados ²³, que demonstraram a superioridade da PMTC, quando comparada à CPM no diagnóstico de estenoses significativas, definidas pelo CATE (acurácia de 78% para a PMTC versus 69% pela CPM, $p=0,001$). Assim, é possível considerar que uma proporção de testes ergométricos com alterações eletrocardiográficas e sem defeitos de perfusão miocárdica pela CPM possam apresentar isquemia miocárdica por outros métodos.

1.4 Reserva de fluxo fracionada por tomografia computadorizada (cFFR)

Nas diretrizes atuais, a Tomografia Computadorizada de coronárias, embora venha ganhando maior recomendação e nível de evidência, ainda apresenta limitações para avaliação de pacientes com dor torácica estável e com obstrução intermediária em vasos coronarianos ^{58, 59, 60}. Ainda há

limitações na análise funcional destas lesões e uma parcela considerável delas não gera comprometimento hemodinâmico, sobretudo em lesões consideradas intermediárias. Este aspecto pode limitar a decisão da conduta clínica mais adequada aos pacientes ⁵⁸.

A reserva de fluxo fracionada, FFR invasivo, do inglês *fractional flow reserve*, é uma técnica recente, que permite a análise das estenoses coronárias, em particular, as de grau intermediário e fornece o grau de comprometimento hemodinâmico causado por uma lesão específica. A técnica consiste em quantificar a reserva de fluxo coronariano invasivamente, por meio de um cateter de medida de pressão intracoronária. O FFR é um método invasivo, que tem validação clínica e é considerado o método de referência para avaliar o comprometimento hemodinâmico do vaso em estudo. O método é definido pela razão da pressão distal do vaso (Pd) medida pelo cateter intravascular e a pressão proximal do mesmo vaso (Pp), ou aórtica em estado de hiperemia máxima, normalmente, alcançados com auxílio de medicamentos vasodilatadores, como a adenosina. Lesões coronárias com valores menores ou iguais a 0,80 são consideradas hemodinamicamente comprometidas ⁶¹.

A tomografia computadorizada de artérias coronárias tem alta sensibilidade para achados anatômicos, ou seja, possui alta sensibilidade para detectar a presença de placas, calcificadas ou não. A repercussão hemodinâmica desse achado pode ser avaliada por técnica recente de FFR derivada da tomografia computadorizada ^{59, 62}. Recentemente, tecnologias utilizando algoritmos de *machine learning*, tornaram possível a análise da

dinâmica desses fluidos por meio de cálculo matemático com algoritmos de inteligência artificial, com acurácia similar e maior praticidade em relação a modalidade que utiliza a dinâmica computacional de fluídos (CFD, do inglês *computational fluid dynamics*) que, por utilizar equações complexas de Navier-Stokes, exige o uso de supercomputadores para que a análise da reserva de fluxo coronariano seja realizada em tempo aceitável ⁵⁸⁻⁶³.

A análise computacional da reserva de fluxo coronariano, ou FFR-CT, inicialmente, foi obtida a partir de cálculos matemáticos complexos e algoritmos refinados, onde se determinava o nível de comprometimento do fluxo coronariano pela análise da dinâmica de fluídos, conhecida como *computational fluid dynamics* (CFD). Esta técnica, porém, necessita de supercomputadores para o cálculo dos algoritmos e um consumo de tempo para finalização da análise, dificultando a aplicação deste método na prática clínica ^{58, 63}. Apesar disso, esta técnica foi validada em vários estudos clínicos, hoje é validada para uso clínico nos Estados Unidos da América, inclusive com recomendações em diretrizes clínicas ^{66, 67}.

Posteriormente, com o desenvolvimento das tecnologias de redes neurais, foi possível treinar algoritmos de análise para o FFR-CT, denominando-se de *machine learning FFR* ou FFR computacional (cFFR). Como qualquer outra rede neural de treinamento, os dados são imputados pelo cruzamento de dados, gerando assim um menor tempo de análise e excluindo a necessidade de grandes computadores para resultado do cFFR ⁶³. Os algoritmos de cFFR têm performance diagnóstica semelhante na

detecção de lesões isquêmicas, quando comparados à abordagem pelo FFR-CT por dinâmica computacional de fluidos (CFD) ⁶⁵.

1.5 Hipótese

Em função da disponibilidade e praticidade das técnicas descritas acima, foi levantada a hipótese de que a perfusão miocárdica avaliada pela tomografia computadorizada (PMTC) e o cFFR poderiam ser métodos funcionais com maior acurácia que a cintilografia do miocárdio (CPM) em pacientes com teste ergométrico positivo para isquemia na detecção de estenose coronária significativa detectada pela ACTC.

Na rotina clínica, após um teste ergométrico positivo, é comum a indicação da CPM para definir presença de isquemia miocárdica. Mas, a indicação de ACTC tem-se tornado mais frequente, com o objetivo de definir a presença de DAC obstrutiva em seu aspecto anatômico, ficando sem definição precisa o aspecto funcional das lesões, em particular, naquelas de grau intermediário. A hipótese a ser investigada nesta tese alinha-se com esta nova tendência na rotina clínica de recomendação da ACTC. Se a hipótese de que métodos funcionais derivados da própria ACTC tenham acurácia superior ou semelhante à CPM, poder-se-á sugerir que o uso da ACTC associada às técnicas funcionais possa ser adequada, ou mesmo preferencial, neste cenário clínico.

Na investigação da literatura atual não encontramos dados que respondam a esta hipótese e que possam ter evidentes reflexos no manejo de um cenário muito comum na prática clínica.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a acurácia da perfusão miocárdica sob estresse farmacológico (PMTc) e a reserva de fluxo coronariano por tomografia computadorizada (cFFR) em pacientes com teste ergométrico com alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica, comparar com a acurácia da perfusão por cintilografia miocárdica (CPM) a determinar doença arterial coronariana significativa, tendo a angiotomografia de coronárias (ACTC), como referência anatômica.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar a acurácia da CPM, PMTC, cFFR, escore de cálcio e da ACTC em pacientes com teste ergométrico com alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica, na predição de revascularização, após o CATE.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo e considerações éticas

Estudo de coorte prospectivo, observacional, bicêntrico, com dados coletados em Pouso Alegre/MG, nos serviços de medicina nuclear da clínica Magsul/MND e tomografia computadorizada Corpus Diagnóstica, com suporte financeiro destas instituições privadas para realização dos estudos de CPM e ACTC combinadas com PMTC. A revisão dos métodos de diagnóstico não invasivos foi realizada no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (INCOR).

O estudo foi conduzido, conforme a Declaração de Helsinki. Todos os pacientes foram esclarecidos sobre os procedimentos realizados no estudo, leram, afirmaram que compreenderam e assinaram ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Faculdade de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre - MG.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS) com Parecer número 1.071.075, aprovado pelo CEP da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com registro número 14.038, e registrado no clinicaltrials.gov (*Identifier*: NCT02810106).

3.2 População

Entre maio de 2017 e janeiro de 2020, foram avaliados 82 pacientes consecutivos com teste ergométrico prévio (até 60 dias) com resultado positivo ou sugestivo para DAC, oriundos de diversos serviços de ergometria.

Foram incluídos os pacientes que tiveram o teste ergométrico considerado positivo para isquemia, validados após análise eletrocardiográfica por especialista experiente do Departamento de Ergometria do INCOR, conforme os critérios eletrocardiográficos consagrados nas atuais Diretrizes ⁸, ou seja, os testes ergométricos positivos foram validados por dois cardiologistas experientes em ergometria.

Estes pacientes foram incluídos, após terem sido convidados a participar do estudo, orientados e assinado ao Termo de Consentimento Informado (TCLE), quando preencheram os critérios de inclusão, sem apresentar critérios de exclusão, descritos em detalhes a seguir.

3.3 Critérios de inclusão

Pacientes com idade maior que 18 anos, com teste ergométrico positivo para isquemia e que concordaram em participar do estudo e assinar o TCLE foram incluídos no estudo.

3.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão do paciente do estudo foram:

- Pacientes sabidamente coronariopatas (revascularizados) ou com cirurgia cardíaca prévia;
- Pacientes com teste ergométrico inconclusivo (não atingindo 85% da FC submáxima prevista para idade ⁸);
- Teste Ergométrico duvidoso (presença de SVE ou BRE esforço-induzido);
- Creatinina acima de 1,5 mg/dl e ureia acima de 60 mg/dl e/ou clearance de creatinina < que 60 ml/kg/min;
- Marcadores laboratoriais de isquemia cardíaca alterados;
- Gestantes;
- Pacientes sabidamente alérgicos a contraste iodado ou dipiridamol;
- DPOC e asmáticos;
- Pressão arterial sistólica em repouso < 100 mmHg; e
- Qualquer outro aspecto que o pesquisador julgasse limitante aos métodos, que seriam realizados durante o protocolo de pesquisa.

3.5 Avaliação cardiológica inicial

Após a inclusão, os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica inicial pelo examinador principal e dados da história clínica, exame físico, laboratoriais e demais exames complementares eram considerados.

Foram avaliadas as seguintes variáveis clínicas e do exame físico: idade, sexo, características da dor torácica, presença de fatores de risco para DAC (HAS, DM, tabagismo, dislipidemia, sedentarismo, história familiar de DAC, e outras patologias que pudessem estar associadas à doença cardiovascular ²⁹ (disfunção erétil ^{30, 31}, doenças reumáticas ³², hiperuricemia ³³, hipovitaminose D ³⁴), peso (kg), altura (cm), Índice de massa corporal ²⁹, PA em repouso (sentado, no consultório ^{35, 36}). Foram calculados os escore de risco de Framingham ³⁷ e o escore de risco global (ACC/AHA) ³⁸ a todos os pacientes incluídos, e o escore de Diamond-Forrester ³⁹ (aos pacientes que referiam dor torácica – típica, atípica ou dor não cardíaca).

Foram avaliadas as dosagens laboratoriais de ureia, creatinina, CKMB, troponina T, colesterol total e HDL ²⁹, consideradas para cálculo da função renal dos pacientes e dos escores de risco cardiovascular citados.

Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a dois protocolos de exames de imagens, após a primeira consulta de triagem referida.

3.5.1 Cintilografia de perfusão do miocárdio com estresse físico (CPM)

A CPM com estresse físico foi realizada com um intervalo mínimo de sete dias e máximo de 60 dias do TE inicial de rastreamento de cada paciente, realizado no serviço que, originalmente, encaminhou o paciente à medicina nuclear.

Após suspender os medicamentos em uso que possam interferir no estresse físico com TE, como drogas de ação inotrópica negativa e vasodilatadoras coronarianas, os indivíduos incluídos foram submetidos a estudo perfusional do miocárdio por cintilografia (CPM) em repouso e estresse físico (protocolo de um dia), conforme as diretrizes vigentes^{40, 41}, iniciando com injeção em repouso de 2-metoxi-isobutil-isonitrila-99mTc (sestamibi^{99mTc}) na dose máxima de 10 mCi (milicurie) e captação de imagens cintilográficas de repouso em gama câmara (GE millenium, Waukesha, WI). Em seguida, foram submetidos à fase de estresse físico, com TE ergométrico máximo, até a exaustão ou esforço físico intenso na escala de Borg modificada, sob protocolo de Bruce⁸. No pico do esforço, após atingir pelo menos 85% da FC submáxima prevista para a idade, foi injetado o radiotraçador sestamibi^{99mTc} na dose máxima de 30 mCi, depois quantificadas em gama câmara (GE) as imagens cintilográficas, após estresse físico.

Nos exames de cintilografia de perfusão do miocárdio, foram observados os limites de dose de radiofármaco 2-metoxi-isobutil-isonitrila-99mTc (sestamibi^{99mTc}) recomendados pelas atuais diretrizes, respeitando-se o limite de 10 mCi na injeção da fase de repouso e três vezes esse valor

na fase após esforço (30 mCi), em um total máximo de 40 mCi para um exame de protocolo de um dia ⁴¹. A dose injetada do radiofármaco radioativo foi ajustada, conforme o peso do paciente, em média, foi usado em torno de 8 mCi na fase de repouso + 24 mCi na fase de estresse, com um total médio de 32 mCi para a CPM.

As unidades de radiação expressas em miliCurrie (mCi) referem-se à dose de atividade da radiação. Para comparar-se a unidade usada em tomografia computadorizada, buscou-se converter valores expressos em mCi para mSv (millisieverts), que correspondem à medida da dose equivalente de radiação pelo SI Units (*International System of Units*). Para isso, convertemos a dose de atividade de radiação em mCi para outra equivalente de atividade de radiação, o megabecquerels (MBq), onde 1 millicurie (mCi) = 37 megabecquerels (MBq). Conforme Strauss et al. ⁵⁶, 1 megabecquerels (MBq) é equivalente a 0,0085 millisieverts (mSv), que representa a dose equivalente de radiação.

3.5.2 Protocolo do teste ergométrico

Durante o teste ergométrico, foram avaliadas variáveis eletrocardiográficas, hemodinâmicas e clínicas ⁸. Para padronização do protocolo de teste ergométrico, foram considerados os parâmetros do teste ergométrico realizado durante o estresse físico da cintilografia do miocárdio, em sistema de ergometria com esteira rolante Ergo13 (HW heartware, Belo Horizonte, MG), foram avaliadas as seguintes variáveis:

- Pré-teste: índice de Morise ⁴², ECG de repouso

- Durante o TE: FC máxima atingida e trabalho em MET (do inglês, Metabolic Equivalente of Task = 1 MET = 1 kcal/kg/h)), magnitude, morfologia e precocidade das alterações do segmento ST; e
- Pós-teste: Escore de Duke ⁴³, Escore de Raxwall/Morise ⁴⁴.

Os traçados eletrocardiográficos destes TE foram analisados por dois cardiologistas experientes com atuação na área de ergometria, do departamento de ergometria do Instituto do Coração (INCOR) e do instituto sul mineiro de Medicina Nuclear Magsul/ MND, de maneira cega aos resultados da ACTC, PMTC e CPM. Quando houve divergência na opinião dos dois examinadores dos testes de esforço, foi considerada a opinião de consenso entre os observadores.

Os pacientes que não atingiram a FC submáxima durante o esforço em esteira, calculada pela fórmula de Karvonen ⁸, deixando o teste ergométrico inconclusivo para a pesquisa de isquemia miocárdica esforço-induzida, foram excluídos do estudo. Todos os pacientes incluídos atingiram um nível satisfatório de esforço físico em equivalentes metabólicos em MET, e FC, acima de 85 da FC máxima prevista.

3.5.3 Interpretação das imagens de cintilografia do miocárdio

O estudo perfusional do miocárdio por SPECT (single-photon emission computed tomography), sincronizado ou Cintilografia de Perfusão do Miocárdio (CPM) foi analisado qualitativamente por três examinadores experientes e independentes. Os seguintes dados foram observados: fração

de ejeção do VE em repouso, presença ou não de defeitos perfusionais transitórios ou permanentes e extensão do território isquêmico ^{40, 41}.

Considerando-se como isquemia miocárdica o defeito perfusional transitório do miocárdico, foram estabelecidos dois critérios para considerar o indivíduo como positivo para a isquemia miocárdica, um favorecendo a maior sensibilidade e outro, a maior especificidade para a CPM, como descrito a seguir:

CPM (quando não especificada) ou CPM-S (critério sensível) = qualquer território miocárdico, considerado como positivo para isquemia miocárdica por qualquer um dos dois examinadores.

CPM-E (critério específico) = ao menos, um território miocárdico concordante identificado, como positivo para isquemia miocárdica pelos dois examinadores.

3.6 Perfusão miocárdica, angiografia e reserva fracionada de fluxo coronariano por tomografia computadorizada com múltiplos detectores

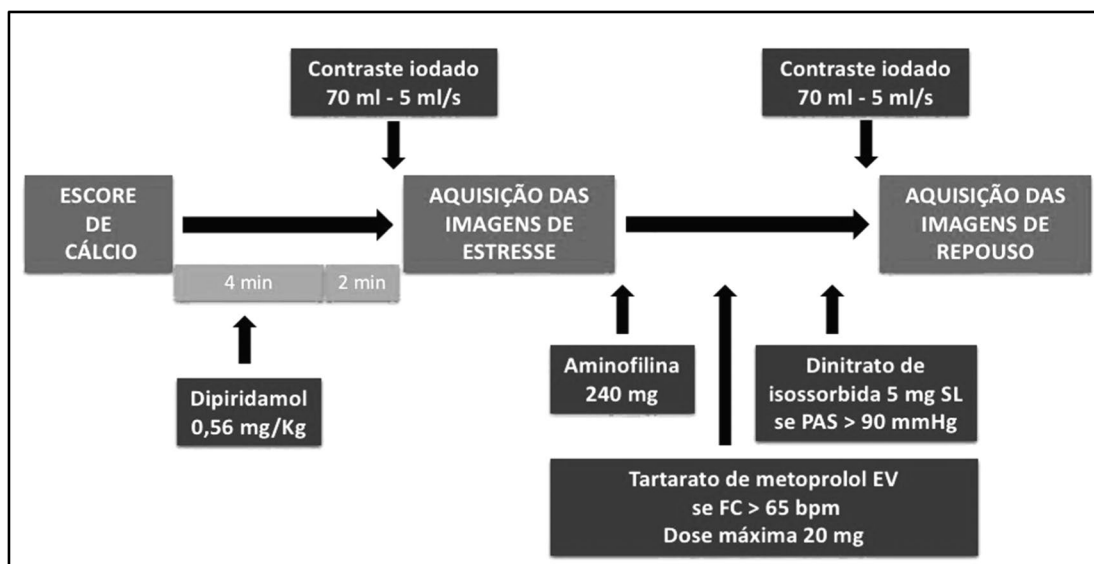
Os pacientes foram submetidos a estudo de perfusão do miocárdio por tomografia computadorizada com múltiplos detectores, após estresse farmacológico com dipiridamol, conforme protocolo estabelecido em estudos anteriores ¹⁹, seguida de angiotomografia de coronárias em repouso (ACTC) em tomógrafo com 128 cortes por rotação (64 colunas de detectores), Optima 660 CT (GE, Waukesha, WI), uma semana após a CPM. O escore de cálcio

foi adquirido, antes dos procedimentos de ACTC e PMTC em todos os pacientes.

Todos os pacientes confirmaram realizar jejum absoluto de 4 horas para realização do exame, e jejum de 24 para alimentos com cafeína e medicações com derivados de xantina, que poderiam inibir a ação do dipiridamol ⁴⁶. Acesso venoso calibroso em membro superior direito e monitorização cardíaca contínua foram obtidos.

Dados clínicos como peso, altura, pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) em repouso e frequência respiratória antes, durante e após o exame de tomografia foram avaliados.

A aquisição de imagens era realizada em três etapas: escore de cálcio, fase de estresse e fase de repouso (Figura 1).



bpm = batimentos por minuto; EV = endovenoso; kg = quilograma; min = minutos; mg = miligrama; ml = mililitro; PAS = pressão arterial sistólica; SL = sublingual.

Figura 1 - Protocolo de aquisição das imagens da angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica

As imagens de estresse foram utilizadas para avaliação da perfusão miocárdica de estresse, as imagens de repouso para avaliação da perfusão miocárdica de repouso e para avaliação anatômica das artérias coronárias (ACTC). Inicialmente, foram adquiridas imagens radiológicas em dois planos para determinação do corte a ser analisado (localizadores) e sequência de imagens sem contraste e com baixa dose de radiação para determinação do escore de cálcio coronariano (EC). O escore de cálcio foi feito sem a infusão de agentes vasodilatadores ou contraste iodado. Para aquisição de imagens, os seguintes parâmetros foram usados: protocolo de sincronização ao eletrocardiograma (prospectivo), aquisição de imagens em 75% do intervalo R-R do eletrocardiograma, corrente do tubo 300 mA e tensão do tubo 120 kV.

Em seguida, a avaliação da PMTC sob estresse farmacológico foi realizada, após a administração de dipiridamol na dose de 0,56 mg/Kg durante 4 minutos. Depois de 2 minutos do término da administração do dipiridamol, foram realizadas as imagens, de acordo com o protocolo previamente validado em estudo prévio ¹⁹. A aquisição das imagens seguiu os seguintes parâmetros: protocolo de sincronização ao eletrocardiograma: prospectivo; aquisição de imagens entre 70% e 80% do intervalo R-R do eletrocardiograma, em um ou dois ciclos cardíacos com início da aquisição automática com densidade na aorta torácica de 220 UH; contraste iodado: iopromida 769 mg/ml, equivalente a 370 mg/ml de iodo, em um volume de 70 ml e com velocidade de infusão de 5 ml/s.

Concluídas as fases de estresse e a reversão farmacológica com aminofilina (240 mg IV), foi feito o controle da frequência cardíaca (metoprolol

5 mg EV a cada 5 min [máximo de 20 mg], com o objetivo de atingir uma FC ≤ 60 bpm), para realização da aquisição da angiotomografia de coronária. Os parâmetros de aquisição para a ACTC (fase de repouso) foram individualizados, de acordo com o peso, sexo e frequência cardíaca de cada paciente, com o objetivo de manter uma dose total de radiação não superior a 15 mSv, portanto, uma dose de radiação segura com manutenção da qualidade das imagens, com corrente do tubo de 300 mA e tensão do tubo de raios-X de 120 kV. Reconstruções tridimensionais, multiplanares e com algoritmo de perfusão foram realizadas com o uso de workstation dedicada ADW4.6 GE healthcare.

3.6.1 Avaliação da perfusão miocárdica por tomografia computadorizada (PMTC)

As imagens da perfusão por tomografia computadorizada foram analisadas, utilizando-se o algoritmo de perfusão miocárdica por dois examinadores experientes, em momentos diferentes, cegos aos resultados da cintilografia de perfusão do miocárdio e dados anatômicos da ACTC. Pareceres divergentes entre os dois examinadores foram solucionados, após discussão e consenso entre eles.

Foi considerada defeito perfusional miocárdico toda a área de hipodensidade visualmente detectável, relacionada a um território coronariano, cuja atenuação seja inferior, a pelo menos, dois desvios-padrão de atenuação do miocárdio normal, com comprometimento obrigatório do subendocárdio e, claramente, livre de artefatos. Avaliações qualitativas e

quantitativas dos defeitos perfusionais de estresse (após o dipiridamol) e repouso (após aminofilina e betabloqueador), com caracterização de sua reversibilidade, foram realizadas, conforme as orientações atuais para interpretação de PMTC ⁴⁷. O modelo de segmentação miocárdica utilizado será o proposto pela AHA, contendo 17 segmentos ⁴⁸.

A análise de perfusão miocárdica foi realizada em eixo curto e nos cortes de duas, três e quatro câmaras de forma simultânea. Os defeitos de perfusão foram definidos, como presentes quando observada hipotenuação subendocárdica, ultrapassando 25% da espessura da parede miocárdica e confirmados em todos os planos ortogonais. As alterações perfusionais foram classificadas, como transitórias, quando ocorriam apenas durante a fase de estresse e, persistentes, quando eram observadas nas fases de estresse e repouso.

Com relação à análise segmentar ou territorial, convencionou-se como territórios miocárdicos aqueles irrigados pelas três artérias coronárias epicárdicas principais: coronária descendente anterior esquerda (DA), coronária circunflexa (Cx) e coronária direita (CD). Assim, para um número de 60 indivíduos incluídos, obteve-se um n = 180 territórios miocárdicos a serem avaliados pelos métodos em estudo. Foram descritos os resultados por paciente (n=60) e por território miocárdico (n=180). A análise por paciente considerou que o paciente que tinha, ao menos, um território coronariano positivo por um método, era considerado positivo para esse método diagnóstico. Esta convenção para a análise territorial foi utilizada de forma semelhante a todos os métodos deste estudo.

3.6.2 Avaliação das imagens da angiotomografia de coronárias (ACTC) e escore de cálcio (EC)

A avaliação do escore de cálcio coronariano (EC) foi realizada pelo examinador principal, usando-se software *smartscore* da estação de trabalho ADW4.6 (GE, Waukesha WI) e resultados expressos, conforme a fórmula ajustada de Agatston e, previamente, validada ⁴⁹.

A avaliação anatômica e luminal coronariana, bem como a quantificação de estenoses pela ACTC foi realizada por meio da estação de trabalho dedicada, por dois examinadores experientes, cegos aos resultados da CPM e da PMTC, utilizando-se reformatações tridimensionais, multiplanares e curvas, obedecendo às recomendações das diretrizes vigentes ⁵⁰. Pareceres divergentes entre os dois examinadores foram solucionados, após discussão e consenso entre eles.

Os dados provenientes dos estudos de perfusão miocárdica (PMTC e CPM) foram avaliados por paciente e por segmento miocárdico, comparados com a referência anatômica (ACTC). O alinhamento anatômico-funcional foi realizado, individualmente, para cada paciente, de acordo com normas preestabelecidas ⁵¹.

A avaliação anatômica de circulação coronária foi realizada utilizando-se as imagens obtidas na fase de repouso. Esta análise foi feita de forma semiquantitativa, classificando-se a redução luminal em cada artéria coronária como: ausente (0% de obstrução), mínima (1% a 24% de obstrução), discreta (25% a 49% de obstrução), moderada (50%-69% de obstrução) ou importante

($\geq 70\%$ de obstrução). Considerou-se uma lesão obstrutiva positiva pela ACTC, quando a obstrução luminal foi superior a 70% ⁵⁰.

A presença de variações da anatomia coronariana foi considerada, ou seja, achados anatômicos coronarianos variantes da normalidade, como trajetos intramiocárdicos ou pontes miocárdicas, dominância esquerda ou anomalias de coronárias, que pudessem justificar, hipoteticamente, as alterações eletrocardiográficas no teste ergométrico sem a presença de DAC significativa.

3.6.3 Avaliação da reserva de fluxo fracionada computacional (cFFR) pela tomografia computadorizada das artérias coronárias

As imagens axiais da tomografia computadorizada das artérias coronárias dos pacientes incluídos foram pós-processadas em estação de trabalho com software syngo.via VB10 (Siemens Healthineers), por observador experiente, cego aos dados clínicos dos pacientes e demais exames complementares. Secções transversais e curvas dos vasos coronarianos são definidos de forma automática pelo software, e ao menos, três vasos devem ser marcados, coronária direita, artéria descendente anterior e ramo circunflexo. Nestes vasos, o software ajusta o lúmen de forma automática e o usuário determina a região de estenose a ser avaliada. Nesta região definida como lesão, temos a informação da menor área luminal do cFFR e a estenose quantitativa medida em percentual da relação da área luminal mínima com a área de referência do vaso (cFFR-A ou estenose quantitativa em percentual baseada na área luminal mínima – ALM). A ALM é

expressa em percentual da relação da área luminal mínima e da área luminal, 1 cm distalmente, à área luminal mínima. Neste ponto, também marcamos o ponto de interesse para o cálculo do cFFR. O local marcado, como lesão nos fornece uma série de informações. Para nosso estudo, foram coletadas a estenose quantitativa baseada na área luminal mínima (ALM) e o próprio valor do cFFR, após a estenose. O valor do cFFR é fornecido pelo software ponto a ponto em toda a extensão do vaso, porém seguimos as recomendações da literatura e do fabricante, para realizar nosso estudo, (syngo via FRONTIER Manual v3.5 Copyright), que sugere 1 cm após a região de menor área luminal da lesão avaliada. De acordo com a literatura, o cFFR foi considerado alterado, quando menor ou igual a 0,80^{66, 67}.

A estenose quantitativa baseada na área luminal mínima (ALM) contém a estenose coronária em avaliação, e percentuais maiores que 70% foram considerados significativos. Como informação adicional áreas menores que 4 mm², em segmentos proximais das principais artérias coronárias, são consideradas como significativas^{64, 65}.

3.7 Cineangiocoronariografia (coronariografia invasiva)

Os pacientes que apresentaram lesões obstrutivas significativas pela ACTC foram encaminhados à coronariografia invasiva (CATE), após avaliação clínica e confirmação da indicação pelo médico assistente destes pacientes. Os CATE foram realizados por decisão clínica dos médicos responsáveis pelos pacientes, conforme a rotina padronizada de cada serviço e obedecendo as diretrizes vigentes ⁵².

Em geral, a realização da coronariografia invasiva foi realizada por meio de punção arterial pela técnica de Seldinger modificada, utilizando-se anestesia local com lidocaína 2%. Foram utilizados introdutores arteriais, conforme indicado pelo médico responsável pelo procedimento. Após a cateterização seletiva das artérias coronárias esquerda e direita e injeção de contraste iodado, foram obtidas imagens bidimensionais com o uso de radiação ionizante em equipamento de fluoroscopia.

As imagens obtidas por meio da coronariografia invasiva foram submetidas à análise visual por dois médicos, cardiologistas experientes, do serviço de hemodinâmica referido. As lesões obstrutivas coronárias foram graduadas conforme o percentual de redução no diâmetro luminal do vaso em relação à região de referência isenta de obstruções, após avaliação em, pelo menos, duas incidências. Os casos de discordância entre os observadores na graduação de obstruções coronárias foram resolvidos por consenso, com a participação de um terceiro observador, cardiologista intervencionista,

responsável pela realização do procedimento em questão ou médico assistente do paciente.

Como referência para comparação, definiu-se DAC obstrutiva significativa pela coronariografia invasiva a presença de lesão obstrutiva \geq 70% do diâmetro luminal do vaso ⁵³.

3.8 Decisão terapêutica, após exames de imagem

Após a realização dos exames de imagem para avaliação da perfusão miocárdica por cintilografia e tomografia, angiotomografia de coronárias e coronariografia invasiva nos pacientes com DAC significativa pela ACTC, os pacientes foram avaliados quanto à forma de tratamento das eventuais lesões obstrutivas encontradas. Para definição da conduta, avaliaram-se os dados clínicos dos métodos não invasivos realizados. Os dados da angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica, da cintilografia do miocárdio e do cFFR não foram analisados em conjunto com as demais informações, por tratar-se de método em investigação, seus resultados não foram considerados para a decisão terapêutica.

Todos os pacientes com diagnóstico de DAC receberam tratamento clínico, baseado nas diretrizes atuais de prevenção secundária para coronariopatia crônica ⁵⁴. A indicação de revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea foi baseada nas diretrizes vigentes para tratamento de DAC crônica ^{53, 54}.

3.9 Análise estatística

Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão para variáveis com distribuição normal, e mediana e intervalo interquartil caso contrário. Na análise descritiva, as variáveis foram expressas em frequências absolutas (N) e relativas (%). Teste de correlação de Spearman ou teste de Pearson foram usados para avaliar as correlações, de acordo com a distribuição das variáveis. As frequências foram comparadas, aplicando-se o teste do Qui-quadrado para grupos independentes e teste Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para dados não paramétricos.

O desempenho diagnóstico dos métodos foi avaliado calculando-se sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos, razão de verossimilhança (likelihood ratio) e área sob a curva característica de operação do receptor (ROC). O método utilizado para a estimativa de erro padrão da área sob a curva ROC, o modelo não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney, com um nível de confiança de 5% (intervalo de confiança de 95%).

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel 365 e submetidos à análise estatística, foram utilizadas medidas de tendência central para variáveis quantitativas, frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas. Foi usado o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, Inc. (SPSS) Chicago, USA, versão 26.0.

O nível de significância empregado como critério de aceitação ou rejeição nos testes estatísticos foi 5% ($p < 0,05$).

3.9.1 Tamanho da amostra

Diferença entre duas Proporções (Teste do Qui-quadrado)

Os primeiros 20 pacientes incluídos, consecutivamente, foram considerados uma amostra piloto e calculou-se o tamanho da amostra pela diferença de duas proporções (teste do Qui-quadrado). Assim, nesta amostra piloto, 15 (75%) cintilografias de perfusão do miocárdio (CPM) e 20 (100%) de perfusão miocárdica por tomografia computadorizada (PMTTC), tiveram resultado concordante com a presença ou não de lesão obstrutiva significativa pela angiotomografia de coronárias (ACTC), com indicação de cineangiocoronariografia (CATE). A CPM obteve uma concordância (acerto positivo e negativo) de 15 exames com resultados concordantes com a ACTC, dando um percentual de 75%. Na PMTTC, a concordância foi de 20 exames com resultados concordantes com a indicação ou não de CATE, após a ACTC, dando um percentual de 100%. Assim, tomando-se estas proporções da amostra piloto, calculou-se o tamanho amostral conforme os dados da tabela a seguir:

Tabela 1 - Cálculo amostral com base na diferença entre 2 proporções

Comparação p	Tamanho amostral	Poder Alvo	Poder Real
1,00	43	0,95	0,95
Proporção CPM (%)		75	
Proporção PMTC (%)		100	
Alfa (%)		5	
Beta (%)		5	
Efeito do desenho		1,5	
Perda de elementos (%)		22	

CPM= cintilografia do miocárdio, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada

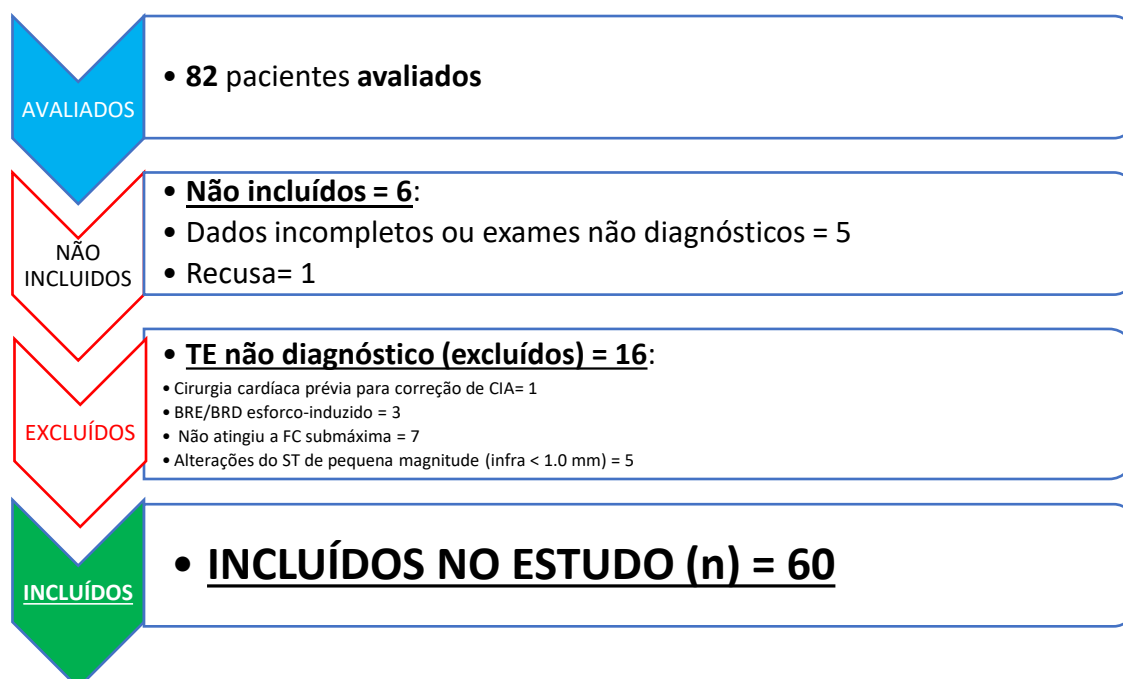
Conforme o teste para duas proporções, a amostra de dados em cada método na comparação CPM vs. PMTC deve ser, no mínimo, de 43 pacientes, considerando um poder de 95% e $\alpha=5\%$. No desenho deste estudo, todos os pacientes foram submetidos aos dois métodos, permitindo comparação pareada no mesmo indivíduo e gerando menor variabilidade.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 População estudada

Foram avaliados 82 pacientes consecutivos; destes, foram incluídos 60 pacientes, após análise por cardiologista clínico e especialista em ergometria. Dentre os pacientes avaliados, 22 foram excluídos ou não incluídos por apresentarem TE inconclusivo ou não diagnóstico para isquemia eletrocardiográfica (16 pacientes), por apresentarem dados incompletos ou exames não diagnósticos (cinco pacientes), ou por não concordarem em participar da pesquisa (um paciente).



TE=teste ergométrico; CIA= comunicação interatrial, BRE= bloqueio de ramo esquerdo; BRD= bloqueio de ramo direito; FC= frequência cardíaca, ST= segmento ST do eletrocardiograma de esforço.

Figura 2 - Seleção de pacientes para inclusão no estudo

A população estudada apresentava idade entre 33 e 71 anos (média de $58,4 \pm 9,2$ anos), sendo 37 (61,7%) pacientes do sexo masculino. O índice de massa corporal (IMC) médio de $27 \pm 3,9$ (na faixa de sobrepeso). Os dados referentes aos fatores de risco para DAC estão detalhados na tabela 2. Hipertensão arterial sistêmica, sedentarismo e história familiar para DAC foram os fatores de risco mais frequente. (80%). Nesta amostra, houve predominância de indivíduos sintomáticos, sendo a maioria com dor atípica ou dor não cardíaca. Pacientes com precordialgia típica anginosa corresponderam a apenas 15%, deste grupo.

As características clínicas da população estudada encontram-se nos dados da tabela 2.

Tabela 2 - Características clínicas da população estudada

	Resultado
Dados clínicos	
Idade	58,4 ± 9,2
IMC	27,0 ± 3,9
Sexo Masculino	37 (61,7)
HAS	50 (83,3)
Sedentarismo	48 (80)
Hist. familiar de DAC	48 (80)
Dislipidemia	42 (70)
Diabetes	14 (23,3)
Tabagismo	6 (10)
Dor torácica	
Assintomáticos	20 (33,3)
Dor não cardíaca ou atípica	31 (51,7)
Dor típica anginosa	9 (15)

Média ± desvio padrão, número absoluto (percentual), IMC= índice de massa corporal, HAS= hipertensão artéria sistêmica, DAC= doença arterial coronariana

Aplicando-se os escores de risco de Framingham ³⁷ e de risco global ACC/AHA ³⁸ que avaliam o risco de eventos cardiovasculares em menor que 10%, entre 10% e 20% e maior do que 10%, em 10 anos, encontramos os resultados expressos nos dados da tabela 3. Baseado nos dados do TE, destacamos a probabilidade pré-teste de DAC, pelo escore de Morise, o prognóstico de risco, pelo escore de Duke, e a probabilidade pós-teste de DAC pelo escore de Raxwall/ Morise, em tercis de risco baixo, médio ou alto. Dados de desempenho no TE com a frequência cardíaca máxima atingida e o MET, encontram-se na parte inferior dos dados da tabela 3.

Tabela 3 - Escores de risco clínico para eventos em 10 anos, e escores pré-teste e pós-teste para avaliar probabilidade de DAC na população estudada

	P*			
• Escore clínicos				
Risco de DAC em 10 anos	<10%	10-20%	>20%	
Framingham	14 (23,4)	23 (38,3)	23 (38,3)	0,259
Risco Global (ACC / AHA)	26 (43,3)	18 (30,0)	16 (26,7)	0,247
Probabilidade pré-teste de DAC	baixa	média	alta	
Morise	14 (23,3)	45 (75,0)	1 (1,7)	0,000
• Escores do TE				
Prognóstico de risco	baixo	médio	alto	
Duke	11 (18,3)	48 (80)	1 (1,7)	0,000
Probabilidade pós-teste de DAC	baixa	média	Alta	
Raxwall / Morise	21 (35)	37 (61,7)	2 (3,3)	0,000
• Variáveis do TE				
Percentual da FC máxima atingida (bpm)	99,6 ± 8,1			
MET(3,5ml O ₂ /Kg/min)	10,5 ± 2,4			

Número absoluto (percentual), média ± desvio padrão, p para comparação do >20% e risco alto, baixo e intermediário, MET= equivalente metabólico de esforço, DAC= doença arterial coronariana

Nota-se que a maioria dos pacientes incluídos apresentavam um risco de eventos cardiovasculares baixo ou intermediário, menor que 20%, em 10 anos, tanto pelo escore de Framingham (61,7%) como pelo escore de risco global ACC/AHA (73,3%). A grande maioria dos pacientes incluídos tinha uma probabilidade pré-teste de DAC baixa ou média (98,3%), prognóstico de risco baixo ou médio (98,3%) e uma probabilidade pós-teste de DAC baixa ou média (96,7%). Em média, os pacientes incluídos atingiram uma frequência cardíaca máxima durante o teste ergométrico de $99,6 \pm 8$ batimentos por minuto e um equivalente de esforço MET de $10,5 \pm 2,4$.

4.2 Resultados da tomografia computadorizada cardíaca

4.2.1 Escore de cálcio (EC) e doença coronariana significativa na ACTC

Avaliando-se a distribuição da população estudada pelo escore de cálcio obtido por TCMD, baseados nos percentis do estudo MESA ⁴⁹, encontramos os resultados, demonstrados nos dados da tabela 4.

Observou-se ausência de calcificação coronária ou calcificação leve coronária na maioria dos pacientes (37/62%), indicando predomínio de risco cardiovascular baixo nesta população. Calcificação coronária leve a moderada foi observada em 26 pacientes (43,4%) e calcificação intensa, indicando risco cardiovascular muito alto em apenas 13 pacientes (21,7%) ⁴⁹.

Avaliando-se a distribuição da população estudada pela angiotomografia de coronárias (ACTC) e classificando os resultados como DAC ausente (sem placas), DAC discreta (estenose luminal menor que 50% em, pelo menos um vaso epicárdico), DAC moderada (estenose luminal entre 50%-69%) ou DAC severa (estenose igual ou acima de 70%), obtivemos os seguintes resultados, também expressos nos dados da tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição da população estudada conforme os percentis do Escore de Cálcio (n=60) e presença de DAC na ACTC

Escore de cálcio	
0	21 (35)
1-100	16 (26,7)
101-400	10 (16,7)
>400	13 (21,7)
DAC	
Sem DAC	16 (26,6)
Leve (estenose <50)	20 (33,4)
Moderada (estenose 50-70)	11 (18,4)
Importante (estenose > 70)	13 (21,6)

Número absoluto (percentual), DAC= doença arterial coronariana, ACTC= angiotomografia de coronárias por tomografia computadorizada, >=maior, <=menor

Nota-se que a população do estudo se apresenta em sua maior proporção com DAC leve e moderada (31 pacientes/ 51,7%), seguidos de 26,6%/ 16 pacientes) sem DAC e uma menor proporção de DAC severa (21,6%/ 13 pacientes).

4.2.2 Achados anatômicos coronarianos pela ACTC

Na população estudada, considerando-se os achados pela ACTC de variações da anatomia mais comumente encontradas da circulação coronariana, definida como variante anatômica ⁵⁵, que pudesse potencialmente justificar as alterações eletrocardiográficas durante o teste ergométrico na ausência ou não de DAC, observamos que 21 pacientes incluídos (35% da amostra total) apresentavam achados anatômicos, descritos nos dados da tabela 5.

Tabela 5 - Resultados da ACTC considerando-se variações anatômicas

Achados anatômicos coronarianos	N (%)
Ponte miocárdica (DA)	10 (16,7)
Ponte miocárdica (CD)	3 (5,0)
Dominância esquerda	3 (5,0)
Cx hipoplásica	2 (3,3)
DA dupla com trajeto interarterial	1 (1,7)
Ponte miocárdica (Cx)	1 (1,7)
Dominância esquerda + ponte miocárdica (DA)	1 (1,7)
Total	21 (35,0)

Número absoluto (percentual), ACTC= angiotomografia de coronárias por tomografia computadorizada, DA= ramo descendente anterior da coronária esquerda, CD= coronária direita, Cx = ramo circunflexo da coronária esquerda

O estudo da anatomia coronariana pela ACTC detectou achados anatômicos (variantes da normalidade) que, hipoteticamente, poderiam explicar alterações eletrocardiográficas esforço-induzidas, sendo as mais comuns na população estudada, os trajetos intramiocárdicos (ponte miocárdica) da Coronária Descendente Anterior Esquerda (DA), com dez casos (16,7%), ponte miocárdica da Coronária Direita (CD) com três casos (5%), sendo ponte miocárdica da CX com um caso (1,7%). A dominância da circulação coronariana pela Coronária Esquerda, sabidamente menos frequente que a dominância direita, foi encontrada em três casos (5%) e isoladamente em um caso (1,7%) associada à ponte miocárdica da DA. Ainda foi encontrado um caso de DA com anomalia de origem, surgindo do seio de Valsava à direita, e trajeto (interarterial) entre o tronco da artéria pulmonar e a aorta, seguido do trajeto, caracterizando uma duplicação da DA ou DA dupla tipo 4^{55, 71} e dois casos de coronária circunflexa (CX) hipodesenvolvidas (hipoplásica)⁷². Ocorreram sete casos em que esteve associada alguma das variantes anatômicas acima descritas com DAC. Ainda, ocorreram 44 casos desta amostra onde detectou apenas DAC. Em toda amostra do estudo, apenas dois pacientes (3,3%) com teste ergométrico positivo para isquemia não apresentaram DAC nem variante anatômica, após a ACTC.

4.3 Desempenho diagnóstico da CPM, PMTC, cFFR e EC – análise comparativa entre os métodos, por paciente

4.3.1 Desempenho diagnóstico da CPM – análise por paciente

A Cintilografia do Miocárdio foi avaliada em todos os pacientes do estudo, considerando-se a angiotomografia de coronárias com lesão obstrutiva maior que 70%, como método de referência. Os resultados descritivos da CPM E e CPM S, como descritos nos métodos, estão expressos nos dados da tabela e figuras a seguir:

Tabela 6 - Resultados da CPM E e CPM S, tendo como referência ACTC com lesão obstrutiva coronariana maior que 70%

	ACTC < 70	ACTC >70
CPM E		
Positiva	3 (5,0)	1 (1,7)
Negativa	44 (73,3)	12 (20,0)
CPM S		
Positiva	7 (11,6)	5 (8,3)
Negativa	38 (63,3)	10 (16,7)

Número absoluto (percentual), CPM E= cintilografia do miocardia positiva por dois observadores, CPM S= cintilografia do miocardia positiva por um observador, ACTC 70= angiotomografia de coronárias com obstrução de 70%

4.3.2 Desempenho diagnóstico da PMTC, EC e cFFR – análise por paciente

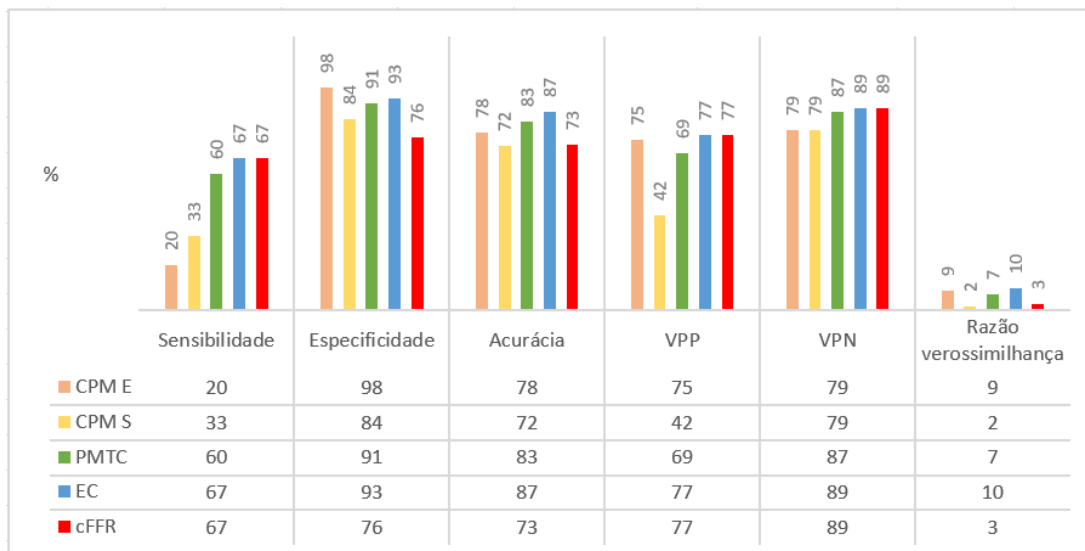
Os métodos derivados da tomografia computadorizada com multidetectores PMTC, EC e cFFR têm o desempenho diagnóstico demonstrado nos dados da tabela 7.

Tabela 7 - Resultados da PMTC tendo como referência lesão na ACTC maior que 70% de obstrução coronariana

	ACTC < 70	ACTC >70
PMTC		
Positiva	4 (6,7)	9 (15,0)
Negativa	41 (68,3)	6 (10,0)
EC		
Positivo	10 (16,7)	3 (5,0)
Negativo	42 (70,0)	5 (18,3)
cFFR		
Positiva	11 (18,3)	10 (16,7)
Negativa	34 (56,7)	5 (8,3)

Número absoluto (percentual), PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, EC= escore de cálcio coronariano, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano, ACTC 70= angiotomografia de coronárias com obstrução de 70%.

Calculou-se a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança da CPM E, CPM S, PMTC, EC e cFFR, comparados na figura 3.



PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, EC= escore de cálcio, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano, DAC= doença arterial coronariana, ACTC= angiogramografia de coronárias.

Figura 3 - Desempenho diagnóstico da CPM E, CPM S, PMTC, EC e cFFR na detecção DAC obstrutiva com lesão maior que 70% pela ACTC

Analisando os resultados por paciente pelos diferentes métodos, e considerando-se positiva uma variável em teste quando, pelo menos um território coronariano era alterado, foram adotadas as referências a seguir, para cálculo da área sob a curva ROC.

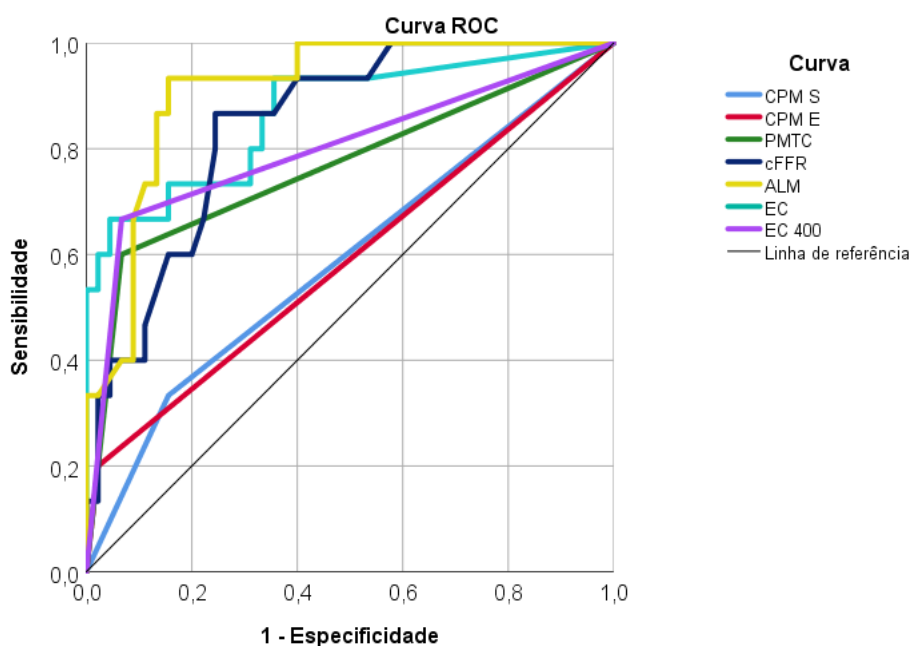
4.3.3 Referência anatômica: ACTC > 70%, análise por paciente

Analisando as cintilografias de perfusão do miocárdio, aplicando-se os critérios de sensibilidade (CPM S) e especificidade (CPM E), avaliando a perfusão miocárdica (PMTc) e a reserva de fluxo fracionada por tomografia computadorizada (cFFR e ALM), o escore de cálcio coronariano (EC) como variável contínua e dicotômica, considerando alterado valor ajustado de Agatston acima de 400^{49, 50} (EC 400), tendo como referência os dados anatômicos da angiotomografia de coronárias, considerando-se como critério a doença obstrutiva das lesões coronarianas com 70% ou mais de obstrução luminal (ACTC 70)⁵⁰, temos os seguintes resultados por paciente.

Tabela 8- Área sob Curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR, ALM e EC, tendo como referência lesão obstrutiva grave (>70%) na angiotomografia de coronárias por paciente

Variável	Área sob a curva	Sig. assintótico ^b (valor p)	Valor p comparação com PMTc
CPM S	0,59	0,31	0,04
CPM E	0,59	0,31	0,01
PMTc	0,76	<0,01	-
cFFR	0,84	<0,01	0,28
ALM	0,91	<0,01	0,06
EC	0,87	<0,01	0,27
EC 400	0,80	<0,01	0,68

CPM_S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM_E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, cFFR-V= reserva fracionada de fluxo coronariano, ALM= estenose quantitativa baseada na área luminal mínima, EC=escore de cálcio coronariano, EC 400= escore de cálcio maior de 400



CPM S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por 1 examinador, CPM E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por 2 examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano computacional, ALM= estenose quantitativa baseada na área luminal mínima, EC=escore de cálcio coronariano, EC 400= escore de cálcio maior de 400

Figura 4 – Curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR, ALM e EC, tendo como referência lesão obstrutiva grave (>70%) na angiotomografia de coronárias por paciente

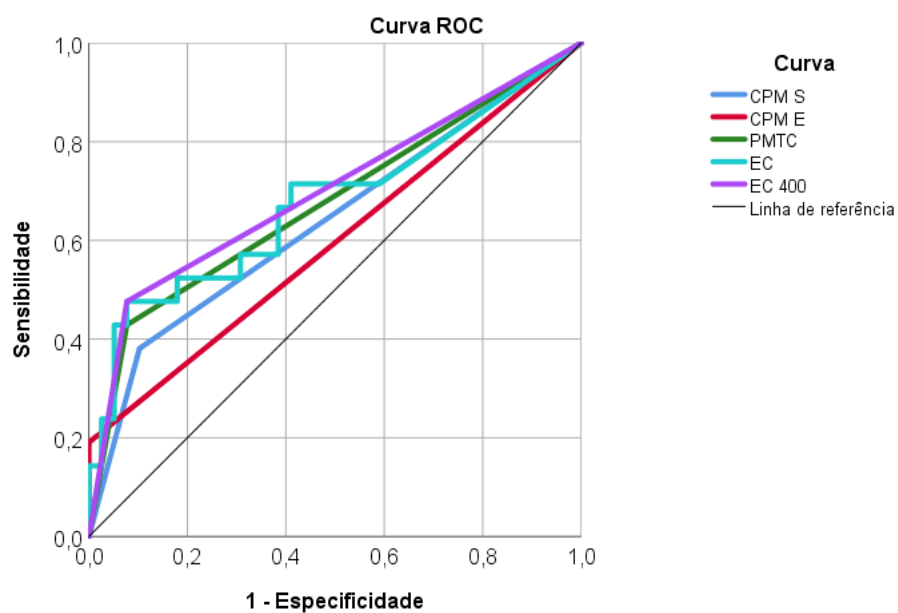
4.3.4 Reserva de fluxo fracionada: referência funcional, por paciente

Avaliando CPM S e CPM E, a PMTC, o EC, e considerando alterado o valor ajustado de Agatston acima de 400^{49, 50} (EC 400), tendo como referência os dados funcionais da reserva de fluxo fracionada por tomografia computadorizada menor ou igual a 0,80^{66, 67} (cFFR \leq 0,80), temos os seguintes resultados:

Tabela 9 - Área sob Curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, EC e EC 400, tendo como referência cFFR \leq 0,80, por paciente

Variável	Área sob a curva	Sig. assintótico ^b (valor p)	Valor p comparação com PMTC
CPM S	0,63	0,08	0,43
CPM E	0,59	0,23	0,06
PMTC	0,68	0,03	-
EC	0,68	0,02	0,81
EC 400	0,70	<0,01	1,00

CPM_S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM_E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, EC=escore de cálcio coronariano, EC 400= escore de cálcio maior de 400, cFFR = reserva fracionada de fluxo coronariano



CPM S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano, EC=escore de cálcio coronariano, EC 400= escore de cálcio maior de 400.

Figura 5 - Curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, EC e EC 400, tendo como referência cFFR \leq 0,80, por paciente

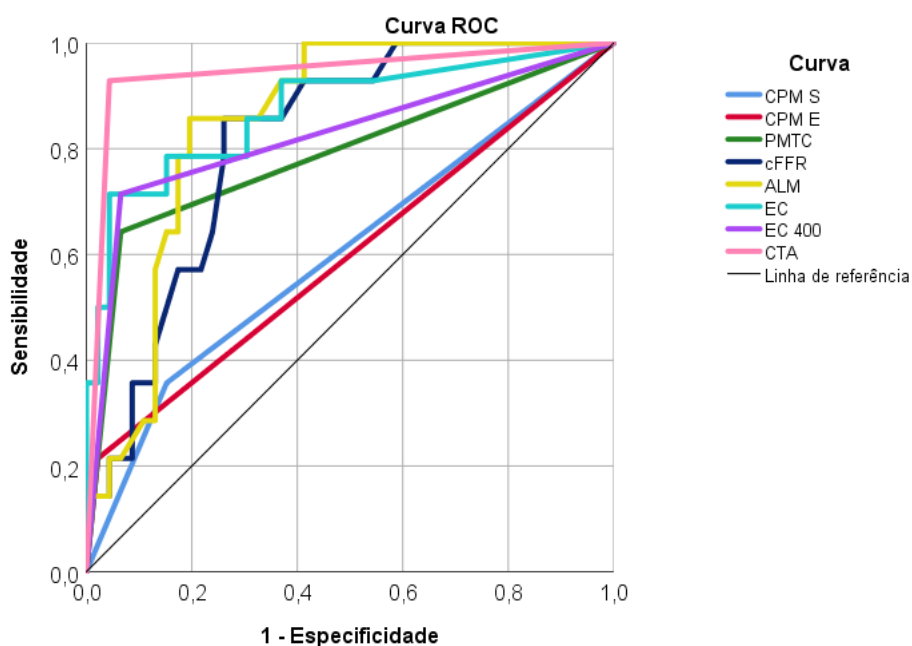
4.3.5 Revascularização: desfecho clínico por paciente

Avaliando as CPM S e CPM E, a PMTC, a cFFR e a ALM, os EC e EC 400, a ACTC 70 e considerando, como referência, o desfecho clínico revascularização, temos os seguintes resultados por paciente, conforme os dados da tabela 10:

Tabela 10 - Área sob a curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR, ALM, EC, EC 400 e ACTC 70, tendo como referência a revascularização por paciente

Variável	Área sob a curva	Sig. assintótico ^b (valor p)	Valor p comparação com PMTC
CPM S	0,60	0,25	0,04
CPM E	0,60	0,28	0,01
PMTC	0,79	<0,01	-
cFFR	0,81	<0,01	0,65
ALM	0,85	<0,01	0,41
EC	0,87	<0,01	0,34
EC 400	0,82	<0,01	0,65
ACTC 70	0,94	<0,01	>0,05

CPM S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano, ALM= estenose quantitativa baseada na área luminal mínima, EC=escore de cálcio coronariano, EC 400= escore de cálcio maior de 400, ACTC 70=estenose coronária igual ou maior que 70% na angiotomografia de coronárias.



CPM S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, CFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano, ALM= estenose quantitativa baseada na área luminal mínima, EC=score de cálcio coronariano, EC 400= score de cálcio maior de 400, ACTC 70=estenose coronária igual ou maior que 70% na angiotomografia de coronárias.

Figura 6 - Curvas ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR, ALM, EC, EC 400 e ACTC 70, tendo como referência a revascularização, por paciente

4.4 Análise por território miocárdico

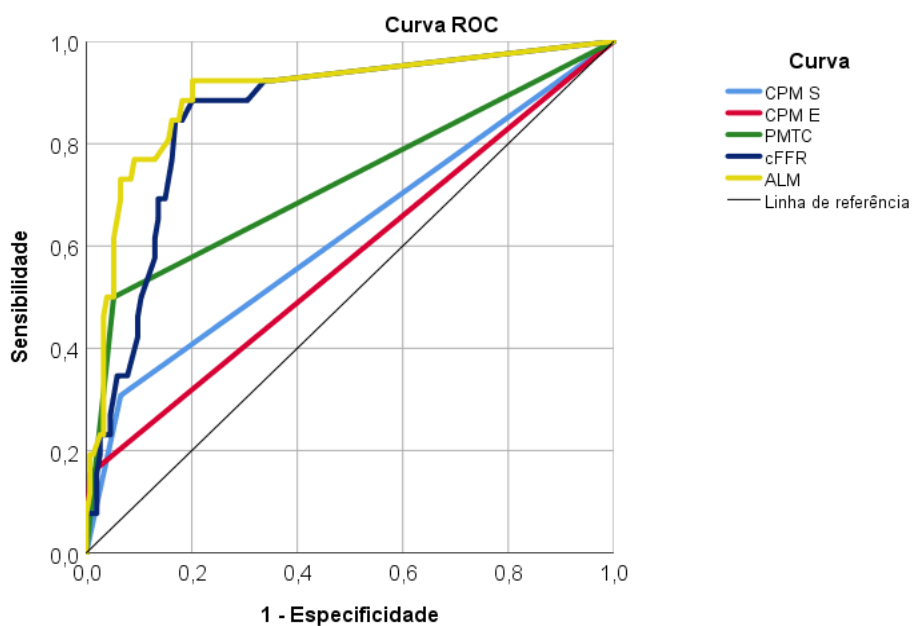
4.4.1 Referência anatômica: ACTC > 70% e análise por território

Na análise de 180 territórios coronarianos, avaliou-se a acurácia pela área sob a curva ROC e foram explorados os conceitos de CPM S e CPM E, previamente definidos, nos métodos e limiar para a definição de DAC significativa, como estenose acima de 70% de redução luminal. Também foram analisados o cFFR e a ALM derivados da técnica de cFFR. Nos dados da tabela e figura a seguir são apresentadas as AUC de todos os métodos. A AUC da PMTC foi, significativamente, maior que a da CPM S e CPM E ($p=0,04$ e $<0,01$, respectivamente). As melhores AUC foram da ALM e da cFFR.

Tabela 11 - Área sob a curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC e cFFR e ALM, tendo como referência a estenose coronariana >70% na angiotomografia de coronárias

Variável	Área sob a curva	Sig. assintótico ^b (Valor p)	Valor p comparação com PMTC
CPM S	0,62	0,05	0,04
CPM E	0,57	0,23	< 0,01
PMTC	0,72	<0,01	-
cFFR	0,86	<0,01	0,03
ALM	0,90	<0,01	<0,01

CPM S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano, ALM= estenose quantitativa baseada na área luminal mínima.



CPM S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano, ALM= estenose quantitativa baseada na área luminal mínima.

Figura 7 – Curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC e cFFR e ALM, tendo como referência estenose coronariana >70% na angiotomografia de coronárias

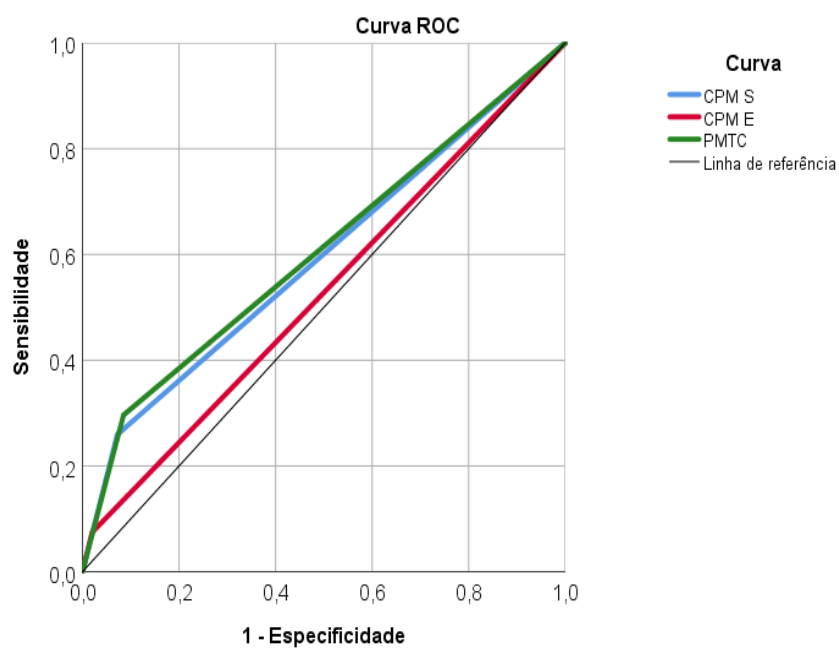
4.4.2 cFFR $\leq 0,80$ como: referência funcional e análise por território

Comparamos o desempenho diagnóstico da CPM S, CPM E e PMTC, utilizando, como referência, um método funcional (cFFR $\leq 0,80$). Os resultados da AUC estão descritos nos dados da tabela e figura a seguir. Utilizando a cFFR como o método de referência, considerado um método funcional, assim como a CPM e PMTC, a AUC tendeu a ser maior para PMTC que a da CPM S e CPM E, mas sem significância estatística ($p = 0,82$ e $0,06$, respectivamente).

Tabela 12 - Área sob a curva ROC da CPM S, CPM E e PMTC, tendo como referência cFFR $\leq 0,80$

Variável	Área sob a curva	Sig. assintótico ^b (valor p)	Valor p comparação com PMTC
CPM S	0,59	0,12	0,82
CPM E	0,53	0,65	0,06
PMTC	0,61	0,08	-

CPM S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano.



CPM S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano.

Figura 8 - Curva ROC da CPM S, CPM E e PMTC, tendo como referência cFFR \leq 0,80

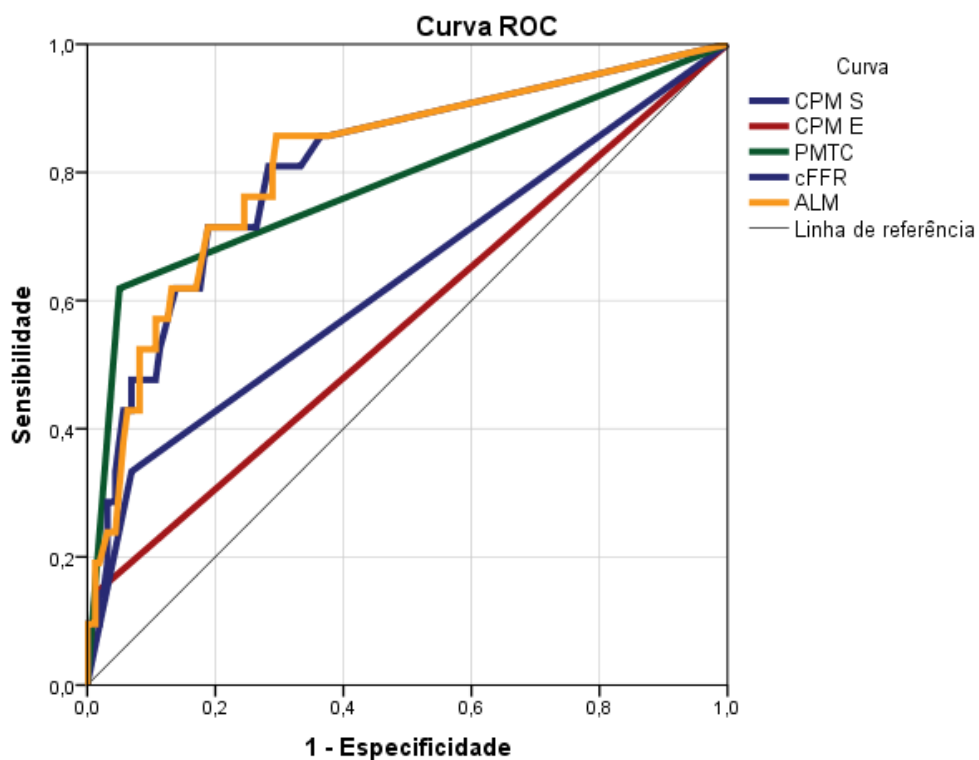
4.4.3 Revascularização: desfecho clínico, análise por território

Avaliando a CPM S e CPM E, a PMTC, cFFR e ALM, tendo como referência o desfecho clínico de revascularização, temos os seguintes resultados:

Tabela 13 - Área sob a curva ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR e ALM, como referência revascularização

Variável(eis)	Área sob a curva	Sig. assintótico ^b (valor p)	Valor p comparação com PMTC
CPM S	0,63	0,49	0,02
CPM E	0,57	0,33	<0,01
PMTC	0,78	<0,01	-
cFFR	0,81	<0,01	0,72
ALM	0,81	<0,01	0,67

CPM-S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM-E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano, ALM= estenose quantitativa baseada na área luminal mínima.



CPM-S= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por um examinador, CPM-E= cintilografia de perfusão do miocárdio positivo por dois examinadores, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano computacional, ALM= estenose quantitativa baseada na área luminal mínima.

Figura 9 - Curvas ROC da CPM S, CPM E, PMTC, cFFR e ALM, tendo como referência o desfecho clínico revascularização

4.5 Indicação de cateterismo cardíaco a partir dos métodos não invasivos

A partir dos resultados dos métodos diagnósticos não-invasivos apresentados, dos 60 pacientes incluídos, 26,7% (16) dos pacientes foram submetidos à cineangiocoronariografia (CATE) e à decisão de tratamento invasivo ou clínico tomada pela discussão entre a equipe de hemodinâmica, médico assistente e equipe de cirurgia cardíaca, contempladas nas diretrizes vigentes^{53,54}. Os dados da tabela 14 abaixo sintetizam o tratamento realizado para cada caso destes 16 pacientes que foram referenciados ao CATE.

Tabela 14 - Decisão terapêutica baseada na angiotomografia de coronárias em pacientes com TE positivo para isquemia e submetidos à coronariografia invasiva

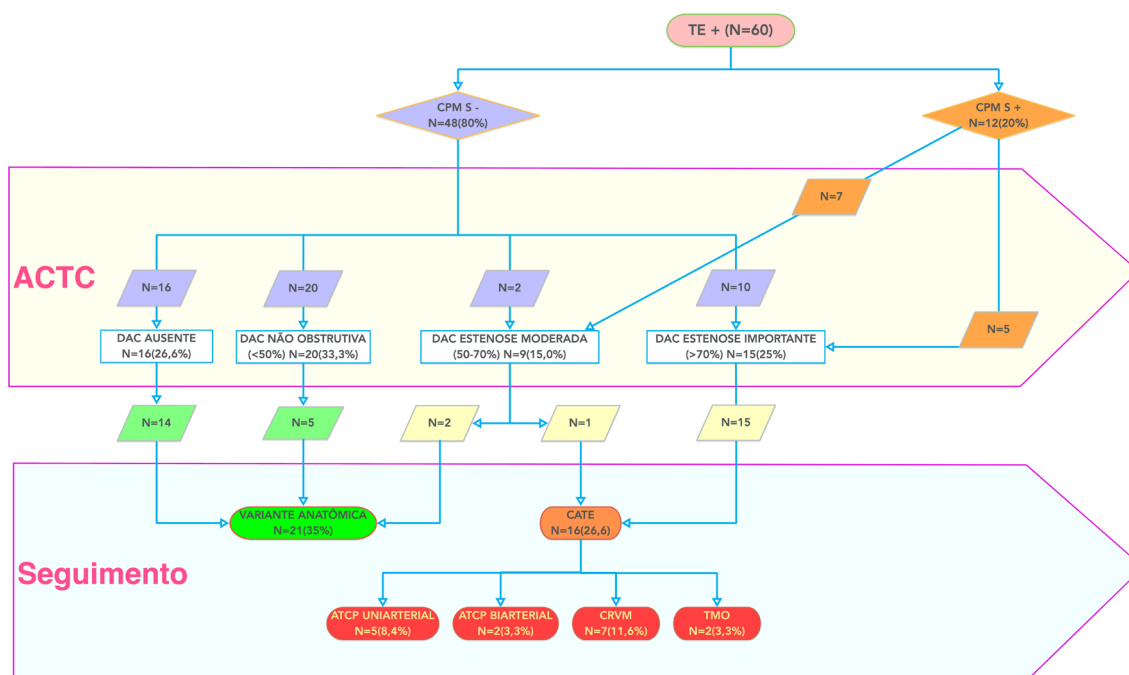
Decisão terapêutica após CATE	n= 16 (26,7)
ATCP (1 vaso)	5 (8,4)
ATCP (2 vasos)	2 (3,3)
CRVM	7 (11,6)
Tratamento clínico*	2 (3,3)

Número absoluto (percentual), TE= teste ergométrico, CATE= coronariografia invasiva, ATCP= angioplastia transluminal coronária percutânea, CRVM= cirurgia de revascularização do miocárdio.

Na população estudada, nota-se que 16 (26,7%) pacientes foram referenciados ao CATE, e destes sete (11,7%) foram submetidos à ATCP de um ou dois vasos coronarianos e sete (11,6%) foram submetidos à CRVM. Apenas dois pacientes com DAC e indicação de CATE, após a ACTC tiveram

indicação apenas de tratamento clínico, após o estudo anatômico das coronárias pela angiografia invasiva.

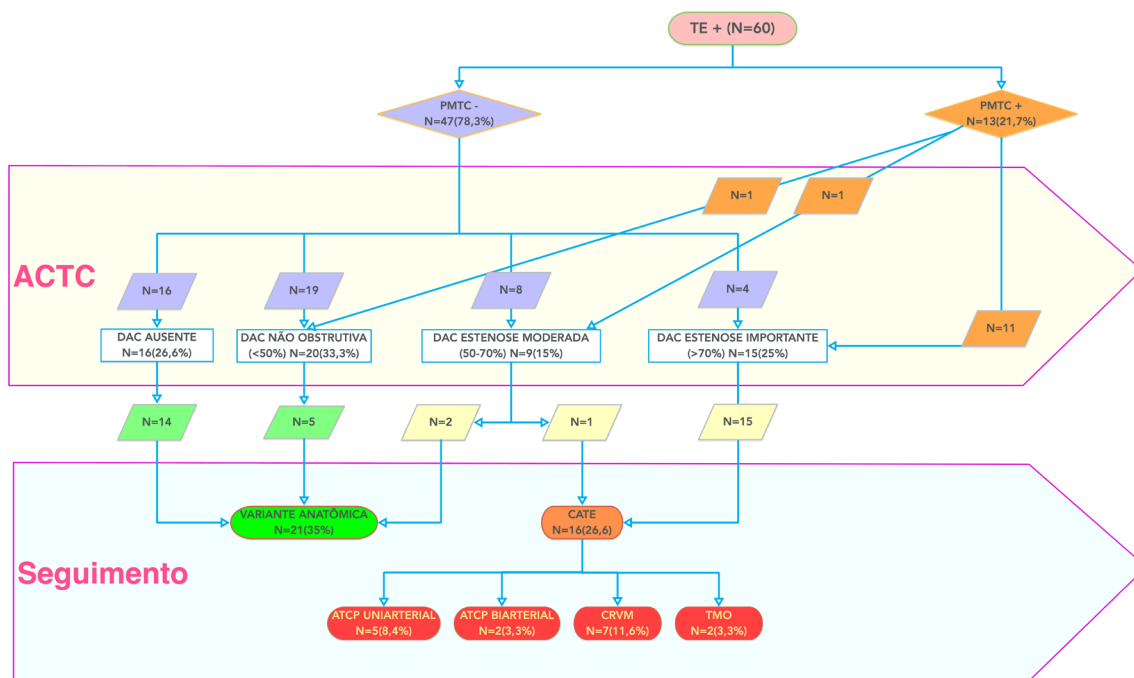
A seguir, o fluxograma (Figura 10) mostra os resultados dos métodos de diagnóstico na população estudada e a decisão terapêutica tomada, sendo a amostra, inicialmente, distribuída, conforme resultado da CPM.



Número absoluto (percentual), TE += teste ergométrico positivo para isquemia; CPM S- = cintilografia de perfusão do miocárdio com concordância entre dois observadores; ACTC= angiotomografia de coronárias; DAC = doença aterosclerótica coronariana; CATE = coronariografia invasiva; ATCP = angioplastia coronariana percutânea; CRVM= cirurgia de revascularização do miocárdio, TMO= tratamento medicamentoso otimizado.

Figura 10 - Fluxograma dos pacientes submetidos aos métodos não-invasivos (TE, CPM e ACTC) e decisão terapêutica, após CATE

A seguir, o fluxograma (Figura 11) mostra os resultados dos métodos de diagnóstico não-invasivos e invasivos, na população estudada e a decisão terapêutica tomada, sendo a amostra inicialmente distribuída, conforme o resultado da PMTC.



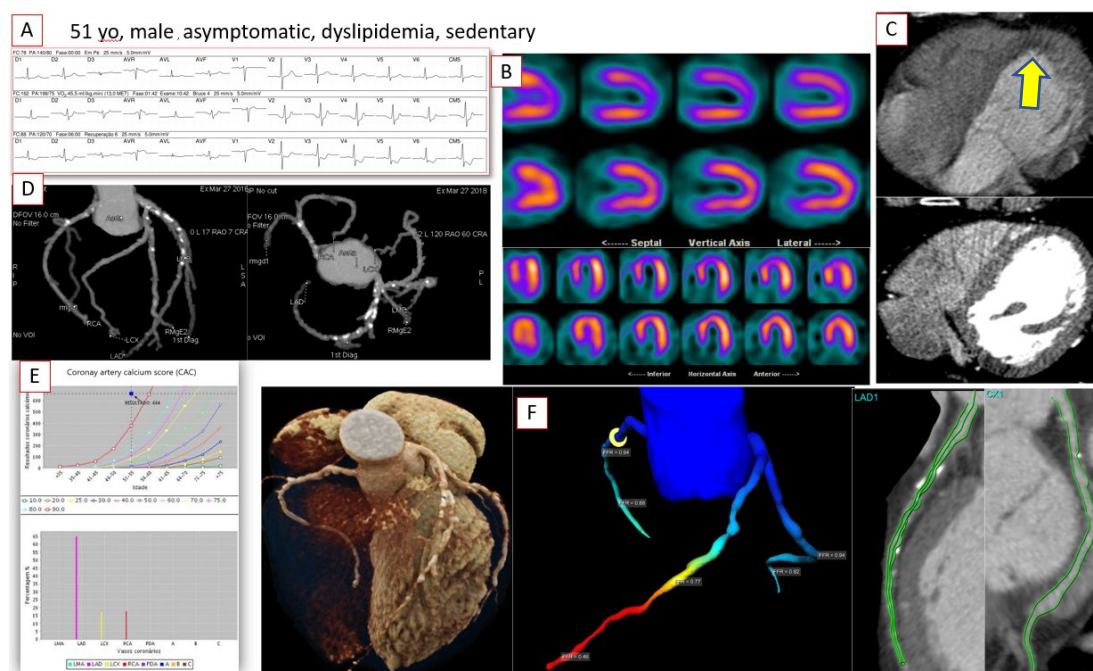
Número absoluto (percentual), TE + = teste ergométrico positivo para isquemia; PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada; ACTC= angiotomografia de coronárias; DAC = doença aterosclerótica coronariana; CATE = coronariografia invasiva; ATCP = angioplastia coronariana percutânea; CRVM= cirurgia de revascularização do miocárdio, TMO= tratamento medicamentoso otimizado

Figura 11 - Fluxograma dos pacientes submetidos aos métodos não-invasivos (TE, PMTC e ACTC) e decisão terapêutica, após CATE

4.6 Casos ilustrativos

4.6.1 Caso 1

Paciente do sexo masculino, 51 anos de idade, assintomático, dislipidêmico e sedentário. Realizou os exames documentados abaixo.

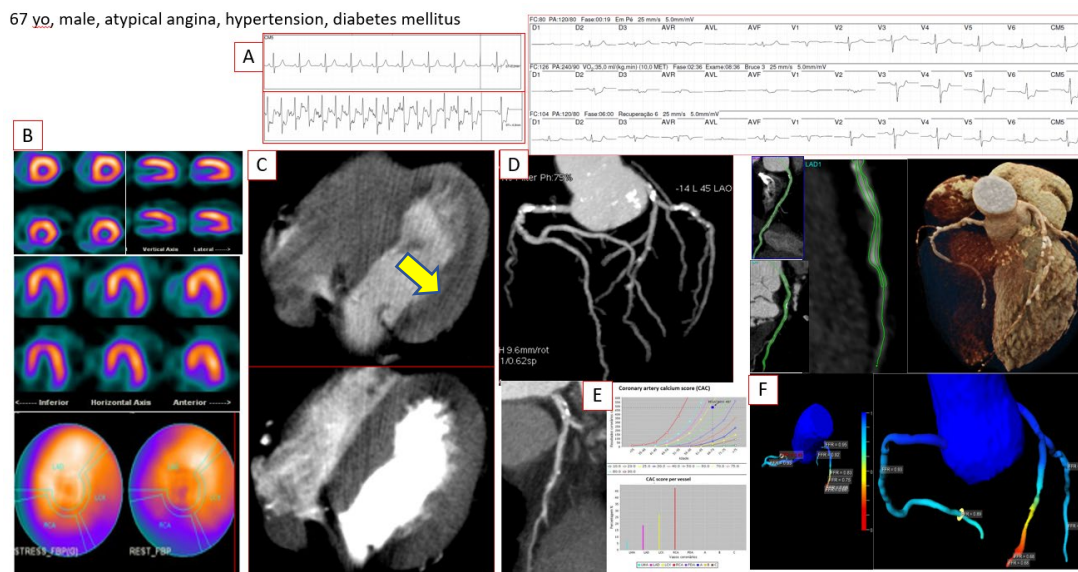


CPM= cintilografia de perfusão do miocárdio, PMTCT= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, ACTC= angiografia de coronárias por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano por tomografia computadorizada, DA= coronária descendente anterior esquerda.

Figura 12 - Caso de concordância entre CPM e PMTCT em paciente de 51 anos, assintomático, com teste ergométrico positivo. Observa-se depressão no segmento ST 1.0 mm na fase de recuperação. (A), CPM (B) estresse e repouso apresentando defeito perfusional transitório na parede anterior apical e septal, PMTCT (C) estresse e repouso apresentando defeito perfusional subendocárdico reversível na parede anterior apical e septal (seta amarela), ACTC (D) exibindo doença coronariana triarterial e escore de cálcio (E) com valor 664 Agatston, cFFR (F) apresentando estenose significativa (<0,80) na DA distal

4.6.2 Caso 2

Paciente do sexo masculino, 67 anos de idade, referindo angina atípica, hipertenso e diabético. Realizou os exames documentados abaixo.



CPM= cintilografia de perfusão do miocárdio, PMTC= perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, ACTC= angiografia de coronárias por tomografia computadorizada, cFFR= reserva fracionada de fluxo coronariano por tomografia computadorizada, DA= coronária descendente anterior

Figura 13 - Caso de discordância entre CPM e PMTC em paciente de 67 anos, dor precordial atípica, com teste ergométrico positivo. Observe a depressão no segmento significativo na fase de esforço (A), CPM (B) estresse e repouso sem evidência de isquemia, PMTC (C) estresse e repouso apresentando defeito perfusional subendocárdico reversível na parede lateral (seta amarela), ACTC (D) exibindo doença coronariana triarterial com lesão de tronco de coronária esquerda e escore de cálcio (E) com valor 457 Agatston, cFFR (F) apresentando estenose significativa (<0,80) na DA distal

4.7 Segurança e efeitos adversos: dose de contraste e radiação

Durante a aquisição das imagens da ACTC+ PMTC, já incluindo o EC e foram consideradas as variáveis de segurança e efeitos adversos, expostas nos dados da tabela 15.

Tabela 15 - Dose de contraste, radiação e betabloqueadores durante a angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica

Variáveis	Média + DP
Contraste total ml/350	161,5 ± 19,92
Radiação total (mSv)	12,01 ± 3,79
Metoprolol injetável (mg)	12,2 ± 6,54
Sintomas intensos	0
Efeitos adversos	0

Média ± desvio padrão, ml/350= volume de contraste em mililitros/ osmolaridade a 37°Celsius, mSv= milisievert, mg= miligramas.

Nos exames de cintilografia do miocárdio, a dose média em millicurie foi 32 mCi, que equivale a 1.184 MBq, e que se converte em 10 mSv.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

5.1 Desempenho diagnóstico com a referência anatômica (ACTC>70%)

O achado mais relevante e original deste estudo, inclui os dados da acurácia diagnóstica comparativa da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) e da perfusão miocárdica por tomografia computadorizada (PMTc), neste grupo de pacientes com teste ergométrico (TE) positivo para isquemia. Observou-se que, na análise por paciente, a PMTC apresenta acurácia diagnóstica significativamente superior à da CPM (AUC= 76% vs. 59%, $p=0,04$). Este dado sugere que, neste grupo de pacientes, a realização de uma PMTC pode ser indicada, como alternativa a CPM, hoje comumente indicada, na função de método subsequente de investigação diagnóstica neste cenário clínico. Soma-se o fato de que do ponto de vista logístico a PMTC será, em geral, realizada em combinação com a ACTC, fornecendo ainda a informação anatômica de forma simultânea, o que não ocorre com a realização da CPM.

Na avaliação da doença arterial coronariana (DAC), tanto a análise anatômica como a funcional pelas técnicas de perfusão miocárdica apresentam valor diagnóstico e prognóstico. A avaliação multimodal com a combinação destas técnicas pode fornecer informações adicionais quanto ao diagnóstico anatômico e funcional de DAC obstrutiva, auxiliando o planejamento clínico e terapêutico de forma mais eficiente⁶⁸. A possibilidade

de obtenção das informações anatômicas e funcionais em um único exame pode facilitar o processo da melhor estratificação da DAC obstrutiva e garantir um melhor manejo do paciente ⁶⁹.

Neste estudo, todos os pacientes incluídos apresentavam teste ergométrico com alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica, porém com baixo ou intermediário risco de DAC, pelos escores clínicos e do teste ergométrico. Esta casuística deu-se ao acaso, uma vez que os pacientes eram consecutivos e não houve seleção de teste ergométrico com baixo e intermediário risco por escores clínicos e derivados da ergométrica. A maioria (85%), apresentava-se assintomático ou com dor torácica considerada atípica ou não cardíaca. Este cenário, comum e desafiante, em geral, leva a outros exames complementares na prática clínica. Na população estudada, com teste ergométrico positivo e intermediário-baixo risco cardiovascular, mas com baixa prevalência de DAC significativa (apenas 21,6% com estenose maior que 70%), a CPM teve baixa sensibilidade (33% para CPM S e 20% para CPM E) e alta especificidade (84% para CPM S e 98% para CPM E). Já, a PMTC apresentou sensibilidade maior que (60%) e especificidade (91%) maior que a CPM S e menor que a CPM E. Os valores de sensibilidade baixos para ambos os métodos funcionais devem-se fundamentalmente, à população de probabilidade baixa intermediária e com baixa prevalência de DAC obstrutiva. Apesar de baixos, estes valores de sensibilidade estão alinhados com a publicação de Nakinishi R et al.⁷⁵, que obtiveram sensibilidade de 31,3% para a CPM em pacientes com baixa probabilidade pré-teste de DAC, e mesmo usando um teste funcional, como

teste de referência (FFR e FFR-CT). Quando analisamos os valores preditivos negativos (VPN) e positivos (VPP), que incluem efeitos da prevalência de DAC, observamos valores mais altos e alinhados com a literatura para este grupo de pacientes. Os VPN foram 79% e 87% e os VPP de 75% e 69%, para CPM E e PMTC, respectivamente.

Os resultados da análise por paciente foram paralelos aos resultados da análise por território. Considerando o aspecto qualitativo da análise das técnicas de perfusão e objetivando favorecer à CPM, avaliamos a CPM sob dois critérios, um mais sensível e um mais específico. A melhor acurácia da CPM no critério sensível foi 72% e, significativamente, menor que a de 83% da PMTC ($p < 0,001$).

Outro fato que contribui para a baixa sensibilidade dos testes perfusionais foi a utilização de um teste anatômico, como referência, mas esta é uma limitação inerente ao desenho do estudo. Neste estudo, foram considerados os dados anatômicos da tomografia computadorizada de artérias coronárias (ACTC), como referência para avaliar a perfusão miocárdica de pacientes com teste ergométrico isquêmico. Estudos anteriores tinham como referência anatômica a cineangiocoronariografia (cateterismo cardíaco)⁸⁻¹³. A CPM é um teste funcional relevante, disponível e acessível, já consagrada como um método não invasivo que fornece informações com alto valor prognóstico, podendo evitar cateterismos desnecessários. Por outro lado, testes funcionais como a CPM e a PMTC podem apresentar algumas limitações em razão de artefatos de atenuação (mama, diafragma na CPM e endurecimento de feixe da aorta na PMTC) que podem levar a resultados

falsos-positivos e negativos. Em pacientes com isquemia, balanceada na presença de DAC multiarterial, pode limitar o desempenho diagnóstico da CPM, de forma mais evidente que a PMTC; por ter maior resolução espacial, pode detectar diferentes graus da extensão transmural do defeito perfusional, minimizando o efeito da isquemia balanceada na imagem de perfusão. Ainda, considerando-se que a população apresenta risco cardiovascular intermediário pelos diversos escores clínicos e eletrocardiográficos aplicados, e pelas imagens da ACTC, evidenciando escore de cálcio de moderado risco e lesões ateroscleróticas coronarianas que causavam, na maioria das vezes, estenose moderada, era de se esperar que a CPM, de fato, não evidenciaria isquemia, sendo ainda um marcador de bom prognóstico ^{7, 15}.

Por meio do estudo computadorizado da reserva de fluxo coronariano por *machine learning* (cFFR), podemos avaliar, tantos dados funcionais (cFFR menor valor encontrado) como dados derivados anatômicos (estenose quantitativa baseada na área luminal mínima derivada do cFFR, ou ALM) de territórios com possível estenoses coronarianas, identificados pela ACTC. Após a avaliação da perfusão miocárdica e da anatomia coronariana, as imagens fontes das tomografias computadorizadas destes pacientes foram submetidos a estudo computacional por *machine learning*, que avaliou o cFFR, que é um dado funcional, e a ALM. Ambos os parâmetros não invasivos e inovadores, derivados do cFFR, foram comparados à CPM e PMTC, seja por território ou por paciente. Além disso, o EC (como variável contínua) e o EC maior que 400 também foram analisados.

A cFFR, a ALM, o EC (como variável contínua) e o EC maior que 400 apresentaram acurácia superior a CPM e semelhantes à PMTC. Na análise por paciente, a acurácia foi 84%, 91%, 87% e 80%, respectivamente, confirmam a hipótese de que o uso destes parâmetros derivados da ACTC aumenta ainda mais o poder diagnóstico nos pacientes com TE positivo. Na análise por território, resultados semelhantes foram observados. Este é outro achado original deste estudo, que, no melhor de nosso conhecimento, não encontramos dados da literatura semelhantes para comparação.

5.2 Desempenho diagnóstico com a referência funcional (cFFR)

Em uma análise *ad hoc*, adotamos como referência, os dados do cFFR menor que 0,80, ou seja, quando o paciente tinha alguma artéria coronária epicárdica principal com valor de cFFR menor que 0,8, foi considerado positivo ao método. O objetivo desta análise foi comparar os dois testes funcionais perfusionais CPM e PMTC, tendo como método de referência um outro teste funcional, eliminando assim a limitação da comparação com um teste anatômico de referência. Na análise por paciente, a CPM com critério sensível aproximou-se em acurácia da PMTC, 0,63 e 0,68, respectivamente, não havendo mais diferença significativa ($p=0,65$). Resultados semelhantes foram observados na análise por território.

Analisando ainda parâmetros da ACTC avançados, que poderiam contribuir para melhora do desempenho diagnóstico, usando a cFFR como referência. Observamos acurácia diagnóstica do EC e do EC acima de 400

(pelo método de Agatston) que, respectivamente, foram 68% e 70%, na análise por paciente. Considerando o escore de cálcio como um método mais disponível que os outros não invasivos por tomografia (PMTC e cFFR), mais barato e com menos radiação, destaca-se como uma alternativa a cintilografia de perfusão do miocárdio na detecção de DAC significativa em pacientes com teste ergométrico positivo e intermediário risco de DAC, no cenário atual.

Dados recentes mostram que a adição do escore de cálcio melhora a acurácia diagnóstica de DAC obstrutiva, quando adicionados ao escore de Duke e ao teste ergométrico isolado, com um potencial de ser um teste rápido para refinar a estratificação de risco em testes ergométricos de risco intermediários ou não diagnósticos ⁷³. No estudo PROMISE ⁷⁴, entre os pacientes ambulatoriais estáveis com suspeita de doença arterial coronariana, a maioria dos pacientes com eventos clínicos teve o EC mensurável no início do estudo e menos da metade apresentou alguma anormalidade no teste funcional. No entanto, um teste funcional anormal foi mais específico para eventos cardiovasculares, levando a habilidades discriminatórias gerais igualmente modestas de ambos os testes.

5.3 Predição para revascularização como desfecho clínico

Os pacientes deste estudo que apresentaram lesões ateroscleróticas significativas na angiotomografia de coronárias, com mais de 70% de estenose, e a critério do cardiologista clínico assistente do paciente, foram submetidos a cateterismo cardíaco (CATE), sendo 16 em 60 pacientes (26,6%). Após o CATE, estes pacientes foram submetidos à revascularização miocárdica, considerando a indicação sob as diretrizes vigentes^{53, 54}, seja percutânea ou cirurgicamente. Considerando o desfecho clínico, indicação de revascularização como referência para cálculo da área sobre a curva ROC, observamos que a cintilografia do miocárdio apresentou novamente acurácia diagnóstica inferior à perfusão miocárdica por tomografia computadorizada, tanto por território como por paciente ($p=0,04$ e $P=0,02$ respectivamente). Considerando revascularização como referência, a cFFR mostrou acurácia semelhante à PMTC, na análise por paciente e por território (0,81 vs. 0,79, $p=0,75$; e 0,81 vs. 0,78, $p=0,72$, respectivamente).

Na análise por paciente, acrescentamos a informação do escore de cálcio coronariano (EC) e EC maior que 400, e ambos apresentaram alta acurácia (87% e 82%, respectivamente). Considerando que o EC estratifica o risco cardiovascular⁴⁹, é um exame sem contraste iodado, com baixa dose de radiação, custo-efetivo, que fornece importantes dados sobre a presença de doença aterosclerótica calcificada em pacientes sob estratificação de risco para DAC⁷⁰, nesta análise, sua alta acurácia, tendo como referência um

desfecho clínico (revascularização) reforça ainda mais o potencial de sua utilização na prática clínica.

5.4 Aspectos peculiares da anatomia coronária

Quando as alterações eletrocardiográficas do teste ergométrico não eram compatíveis com DAC que as justificasse, seja pelos testes anatômicos ou funcionais como referência, ou mesmo ausência de placas ateroscleróticas pela ACTC, foi conduzida uma análise mais detalhada da anatomia coronária no sentido de se encontrar alguma peculiaridade anatômica que pudesse ainda que, de forma teórica, explicar as alterações eletrocardiográficas durante o esforço físico. Dos 60 pacientes incluídos neste estudo, 21 (35% da amostra) apresentaram algum achado na anatomia coronariana, chamado por Angelini et al.⁵⁵ de variante anatômica, que mesmo com relevância clínica considerada questionável, hipoteticamente, poderiam explicar tais alterações eletrocardiográficas que positivaram o teste ergométrico. Entre estas alterações, destacaram-se pontes miocárdicas, anomalia e hipoplasia coronária. Apenas dois pacientes (3,3%) da população total não apresentavam DAC ou variante anatômica.

5.5 Aspectos de segurança e de dosimetria de radiação

Avaliando a segurança e os efeitos adversos dos exames não invasivos estudados, nota-se que a dose de contraste e radiação durante os exames de tomografia computadorizada para aquisição das imagens da ACTC combinada à PMTC encontravam-se dentro dos limites aceitáveis pelas diretrizes vigentes ⁴⁶, já incluindo o EC, que é adquirido com baixa dose adicional de radiação e sem uso de contraste iodado, portanto, não conferindo risco ou efeito colateral considerável.

A dose de betabloqueador injetável (tartarato de metoprolol) endovenoso utilizada no protocolo da tomografia deste estudo foi segura, 12 mg, em média, (dose máxima recomendada= 20 mg) ^{46, 50}. Nenhum paciente apresentou sintomatologia que fosse limitante da reprodutibilidade do método e não foram observados efeitos adversos precoces e/ou tardios atribuíveis aos exames.

Nos exames de cintilografia, a dose média em millicurie foi 32 mCi, que equivale a 1.184 MBq, ou seja, a 10 mSv. Portanto, a dose de radiação equivalente para os exames de cintilografia de perfusão do miocárdio foi semelhante às doses de radiação dos exames de tomografia computadorizada, incluindo o escore de cálcio, perfusão do miocárdio e angiotomografia de coronárias.

A análise do cFFR não acrescenta dose de radiação total dos exames de ACTC e PMTC ou efeito adverso adicional, pois são técnicas de pós-processamento, não envolvendo aquisição de imagem adicional. Para as

reconstruções computacionais do cFFR e ALM foram usadas imagens axiais adquiridas no exame de angiotomografia de coronárias.

5.6 Limitações e considerações finais

Destacamos a limitação técnica inerente a todos os exames complementares em cardiologia, que é o fato de considerarmos estes exames, como examinador-dependente. Para minimizar isso, todos os exames foram avaliados, de maneira cega por, pelo menos, dois examinadores independentes e experientes. O teste ergométrico, critério de inclusão na pesquisa, inicialmente foi avaliado pelo médico assistente do paciente, pelo pesquisador principal, responsável pela inclusão do paciente na pesquisa, pelo cardiologista responsável pelo estresse físico da cintilografia de miocárdico e, posteriormente, por médico do departamento de ergometria do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que, em consenso, validaram a positividade ou não do teste ergométrico. A cintilografia de perfusão do miocárdio foi avaliada por três médicos nucleares independentes e experientes, adotou-se o critério descrito nos métodos de maior sensibilidade ou especificidade. As imagens da angiotomografia de coronárias e perfusão miocárdica por tomografia, bem como o escore de cálcio e cFFR, foram avaliadas por dois coorientadores deste estudo, todos com experiência de mais de 10 anos em tomografia computadorizada cardíaca, sempre decididas em consenso.

Outras limitações a considerar para a aplicação clínica destas novas tecnologias, seriam a segurança e o custo desses métodos. Cabe destacar que, neste estudo, usou-se contraste iodado não-iônico, menos alergênico e menos nefrotóxico, modulação da dose de radiação e comparação entre os métodos, além do uso otimizado das medicações na fase de estresse do miocárdico, seja para CPM ou PMTC, inotrópicas negativas, e vasodilatadoras durante a aquisição das imagens da ACTC.

Embora ainda de custo mais elevado que o TE, mas semelhante ao da CPM, os métodos de diagnóstico não invasivos derivados da ACTC encontram-se cada vez mais acessíveis à população fora dos grandes centros urbanos, no que este estudo é a testemunha evidente, onde a aquisição de imagem ocorreu em centro não acadêmico, privado e centro urbano de médio porte. A utilização de métodos avançados na DAC vem demonstrando uma boa relação custo-efetividade no diagnóstico e na avaliação prognóstica, visto que podem estimular a mudança no estilo de vida e o tratamento otimizado precocemente, em fases subclínicas da doença aterosclerótica coronariana (DAC), levando à redução de eventos cardiovasculares maiores ⁷⁶.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

Concluiu-se que, nesta população de baixa ou intermediária probabilidade de DAC e com TE positivo para isquemia, uma situação clínica frequente, na qual se considera adequada a progressão da investigação de DAC não invasiva com imagem, a PMTC apresentou acurácia superior à CPM para diagnóstico de DAC significativa. Adicionando os dados do cFFR e do escore de cálcio, aumenta-se a acurácia diagnóstica por tomografia computadorizada.

Estes resultados podem sugerir a utilização de PMTC, do cFFR e do escore de cálcio na prática clínica com alternativa adequada à CPM, para a investigação sequencial de pacientes com TE positivo de baixa ou intermediária probabilidade de DAC.

O escore de cálcio destaca-se pelo baixo custo e alta disponibilidade, o cFFR como a mais alta acurácia e a PMTC, como o teste com real hiperemia, com o estresse vasodilatador real, que reproduz a fisiologia de forma mais confiável, robusta e amplamente validada por décadas de prática clínica cardiológica. Ambos, cFFR e PMTC, destacam-se como métodos funcionais com igualmente alta acurácia para predição de revascularização.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, Levitz CE, Lopez AD, Murray CJ. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2071-94.
2. Global Burden Disease 2017 SDG Collaborators. Measuring progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(1059):2091-138.
3. Gaziano TA, Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed Philadelphia: Elsevier; 2012. p.1-20.
4. Duncan BB, Stevens A, Schmidt MI. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2010. In: Brasil. Ministério da Saúde. *Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher*. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde; 2012. p.93-104.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Mapa da população. IBGE. [Online] [Cited in 2016 abr 10]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>

6. Duncan BB, Stevens A, Iser BPM, Malta DC, Azevedo e Silva G, Schmidt MI. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2009 e tendência de 1991 a 2009. In: Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2010.
7. Gosling OE, Morgan-Hughes G, Bellenger NG. Cardiac imaging to investigate suspected cardiac pain in the post-treadmill era. *Clin Med (Lond)*. 2014;14(5):475-81.
8. Meneghelo RS, Araujo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al./ Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95 (5 supl. 1):1-26.
9. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;32(3):173-206.
10. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989;80(1):87-98.
11. Ladenheim ML, Kotler TS, Pollock BH, Berman DS, Diamond GA. Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):270-7.
12. Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation*. 1975;51(2):363-9.

13. Schwaiger M, Melin J. Cardiological applications of nuclear medicine *Lancet*. 1999;354(9179):661-5.
14. Marin-Neto JA, Dilsizian V, Arrighi JA, Freedman NM, Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Bonow RO. Thallium reinjection demonstrates viable myocardium in regions with reverse redistribution *Circulation*. 1993;88(4Pt1):1736-45.
15. Van Waardhuizen CN, Langhout M, Ly F, Braun L, Genders TS, Petersen SE, Fleischmann KE, Nieman K, Hunink MG. Diagnostic performance and comparative cost-effectiveness of non-invasive imaging tests in patients presenting with chronic stable chest pain with suspected coronary artery disease: a systematic overview. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(10):537.
16. Khan M, Cummings KW, Gutierrez FR, Bhalla S, Woodard PK, Saeed IM. Contraindications and side effects of commonly used medications in coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(3):441-9.
17. Prazeres CE, Cury RC, Carneiro AC, Rochitte CE. Coronary computed tomography angiography in the assessment of acute chest pain in the emergency room. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6):562-9.
18. Tashakkor AY, Nicolaou S, Leipsic J, Mancini GB. The emerging role of cardiac computed tomography for the assessment of coronary perfusion: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2012;28(4):413-22.
19. Cury RC, Magalhães TA, Borges AC, Shiozaki AA, Lemos PA, Júnior JS, Meneghetti JC, Cury RC, Rochitte CE. Dipyridamole stress and rest myocardial perfusion by 64-detector row computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;106(3):310-5.

20. George RT, Arbab-Zadeh A, Cerci RJ, Vavere AL, Kitagawa K, Dewey M, Rochitte CE, Arai AE, Paul N, Rybicki FJ, Lardo AC, Clouse ME, Lima JA. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320-MDCT: the CT angiography and perfusion methods of the CORE320 multicenter multinational diagnostic study. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(4):829-37.
21. Rocha-Filho JA, Blankstein R, Shturman LD, Bezerra HG, Okada DR, Rogers IS, Ghoshhajra B, Hoffmann U, Feuchtner G, Mamuya WS, Brady TJ, Cury RC. Incremental value of adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT at cardiac CT angiography. *Radiology.* 2010;254(2):410-9.
22. Magalhães TA, Cury RC, Pereira AC, Moreira V de M, Lemos PA, Kalil-Filho R, Rochitte CE. Additional value of dipyridamole stress myocardial perfusion by 64-row computed tomography in patients with coronary stents. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2011;5(6):449-58.
23. George RT, Mehra VC, Chen MY, Kitagawa K, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Matheson MB, Vavere AL, Kofoed KF, Rochitte CE, Dewey M, Yaw TS, Niinuma H, Brenner W, Cox C, Clouse ME, Lima JA, Di Carli M. Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 multicenter diagnostic performance study. *Radiology.* 2014;272(2):407-16.
24. Stochkendahl MJ, Mickley H, Vach W, Aziz A, Christensen HW, Hartvigsen J, Høilund-Carlsen PF. Clinical characteristics, myocardial perfusion deficits, and clinical outcomes of patients with non-specific chest pain hospitalized for suspected acute coronary syndrome: A 4-year prospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2014;182:126-31.

25. Martin W, Tweddel AC, Hutton I. Balanced triple-vessel disease: enhanced detection by estimated myocardial thallium uptake. *Nucl Med Commun.* 1992;13(3):149-53.
26. Health Quality Ontario, Medical Advisory Secretariat. Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10(8):1-64.
27. Nasis A, Ko BS, Leung MC, Antonis PR, Nandurkar D, Wong DT, Kyi L, Cameron JD, Troupis JM, Meredith IT, Seneviratne SK. Diagnostic accuracy of combined coronary angiography and adenosine stress myocardial perfusion imaging using 320-detector computed tomography: pilot study. *Eur Radiol.* 2013;23(7):1812-21.
28. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, Niinuma H, Yoshioka K, Kitagawa K, Nakamori S, Laham R, Vavere AL, Cerci RJ, Mehra VC, Nomura C, Kofoed KF, Jinzaki M, Kuribayashi S, de Roos A, Laule M, Tan SY, Hoe J, Paul N, Rybicki FJ, Brinker JA, Arai AE, Cox C, Clouse ME, Di Carli MF, Lima JA. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1120-30.
29. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TL, Diament J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas AC, Coelho OR, Ramires JA. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(4 Supl. 1):1-20.

-
30. Ortiz J, Ortiz ST, Monaco CG, Yamashita CH, Moreira MC, Monaco CA. Erectile dysfunction: a marker for myocardial perfusion impairment? *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(4):241-6.
31. O’Kane PD, Jackson G. Erectile dysfunction: is there silent obstructive coronary artery disease? *Int J Clin Pract.* 2001;55(3):219-20.
32. Campos OAM de, Nazário NO, Fialho SC de MS, Fialho GL, Oliveira FJS de, Castro GRW de, Pereira IA. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes com artrite reumatoide utilizando o índice SCORE. *Rev Bras Reumatol. Enf Ed.* 2016;56(2):138-44.
33. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(2):118-24.
34. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
35. Malachias MVB, Neves MFT, Mion Júnior D, Silva GV, Lopes HF, Oigman W. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 4 - Estratificação de Risco Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3, Suppl. 3):18-24.
36. Cifu AS, Davis AM. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *JAMA.* 2017;318(21):2132-4.
37. D’Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
38. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O’Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PWF. 2013

ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):S49-S73.

39. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300(24):1350-8.

40. Strauss HW. Stress myocardial perfusion imaging— the beginning *JACC: Cardiovasc Imaging*, 2008;1(2):238-40.

41. Amorim BJ, Mesquita CT, Araujo EB, Kubo R, Nogueira S, Rivera M. Diretriz para cintilografia de perfusão miocárdica de repouso e estresse (Guideline for rest and stress myocardial perfusion scintigraphy). *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(3):243-7.

42. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med*. 1997;102(4):350-6.

43. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325(12):849-53.

44. Raxwal V, Shetler K, Morise A, Do D, Myers J, Atwood JE, Froelicher VF. Simple treadmill score to diagnose coronary disease. *Chest*. 2001;119(6):1933-40.

45. Uchida AH, Moffa P, Riera AR. Exercise testing score for myocardial ischemia gradation. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2007; 7(1):61-72.

46. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, de Albuquerque AS, Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo CF, Jasinowodolinski D, Tassi EM, Medeiros Fde M, Kay FU, Junqueira FP, Azevedo GS, Monte GU, Pinto IM, Gottlieb I, Andrade J, Lima JA, Parga Filho JR, Kelendjian J, Fernandes JL, Iquizli L, Correia LC, Quaglia LA, Gonçalves LF, Ávila LF, Zapparoli M, Hadlich M, Nacif MS, Barbosa Mde M, Minami MH, Bittencourt MS, Siqueira MH, Silva MC, Lopes MM, Marques MD, Vieira ML, Coelho Filho OR, Schwartzman PR, Santos RD, Cury RC, Loureiro R, Cury RC, Sasdelli Neto R, Macedo R, Cerci RJ, de Faria Filho RA, Cardoso S, Naves T, Magalhães TA, Senra T, Burgos UM, Moreira Vde M, Ishikawa WY; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. II Diretriz de ressonância magnética e tomografia computadorizada cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
47. Mehra VC, Valdiviezo C, Arbab-Zadeh A, Ko BS, Seneviratne SK, Cerci R, Lima JA, George RT. A stepwise approach to the visual interpretation of CT-based myocardial perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2011;5(6):357-69.
48. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(4):539-42.
49. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, Ouyang P, Jackson S, Saad MF. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2005;111(10):1313-20.

50. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, Nieman K, Pontone G, Raff GL. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2014;8(5):342-58.
51. Cerci RJ, Arbab-Zadeh A, George RT, Miller JM, Vavere AL, Mehra V, Yoneyama K, Texter J, Foster C, Guo W, Cox C, Brinker J, Di Carli M, Lima JA. Aligning coronary anatomy and myocardial perfusion territories: an algorithm for the CORE320 multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):587-95.
52. Gubolino LA, Lopes MACQ, Pedra CAC, Caramori PRA, Mangione JA, Silva SS, Salvadori Junior D, Marin-Neto JA, Castello Junior HJ, Cantarelli MJC, Ferreira MCM, Pimentel Filho WA, Oliveira ADD, Barbosa MR. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Qualidade Profissional e Institucional, Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (III Edição - 2013). *Arq. Bras. Cardiol.* 2013;101(6 Supl. 4):1-58.
53. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa Jr JR, Chamié D, Staico R, Chaves AJ, Abizaid A, Marin-Neto JA, Rassi Jr A, Botelho R, Alves CMR, Saad JA, Mangione JA, Lemos PA, Quadros AS, Queiroga MAC, Cantarelli MJC, Figueira HR. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(1 Supl.1):1-81.
54. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, Sposito A, Sousa AC, Chaves AJ, Markman B, Caramelli B, Vianna CB, Oliveira CC, Meneghetti C, Albuquerque DC, Stefanini E, Nagib E, Pinto IMF, Castro I, Saad JA, Schneider JC, Tsutsui JM, Carneiro JKR, Torres K, Piegas LS, Dallan LA, Lisboa LAF, Sampaio MF, Moretti MA, Lopes

NH, Coelho OR, Lemos P, Santos RD, Botelho R, Staico R, Meneghello R, Montenegro ST, Vaz VD. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2Suppl 2):1-56.

55. Angelini P. Coronary artery anomalies: an entity in search of an identity. *Circulation.* 2007;115(10):1296-305.

56. Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, Cerqueira MD, Garcia EV, Iskandrian AS, Schelbert HR, Wackers FJ, Balon HR, Lang O, Machac J. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging 3.3. *J Nucl Med Technol.* 2008;36(3):155-61.

57. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, Smith PK. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(5):1759-92.

58. Coenen A, Kim YH, Kruk M, Tesche C, De Geer J, Kurata A, Lubbers ML, Daemen J, Itu L, Rapaka S, Sharma P, Schwemmer C, Persson A, Schoepf UJ, Kepka C, Hyun Yang D, Nieman K. Diagnostic accuracy of a machine-learning approach to coronary computed tomographic angiography-based fractional flow reserve: result from the MACHINE Consortium. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(6):e007217.

59. Conte E, Sonck J, Mushtaq S, Collet C, Mizukami T, Barbato E, Tanzilli A, Nicoli F, De Bruyne B, Andreini D. FFR_{CT} and CT perfusion: A review on

the evaluation of functional impact of coronary artery stenosis by cardiac CT. *Int J Cardiol.* 2020;300:289-96.

60. Seitun S, Clemente A, De Lorenzi C, Benenati S, Chiappino D, Mantini C, Sakellarios AI, Cademartiri F, Bezante GP, Porto I. Cardiac CT perfusion and FFR_{CTA} : pathophysiological features in ischemic heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(6):1954-78.

61. Mangiacapra F, Bressi E, Sticchi A, Morisco C, Barbato E. Fractional flow reserve (FFR) as a guide to treat coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(7):465-77.

62. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-55.

63. Itu L, Rapaka S, Passerini T, Georgescu B, Schwemmer C, Schoebinger M, Iohr T, Sharma P, Comaniciu D. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *J Appl Physiol (1985).* 2016;121(1):42-52.

64. Kruk M, Wardziak Ł, Demkow M, Pleban W, Pręgowski J, Dzielińska Z, Witulski M, Witkowski A, Rużyłło W, Kępką C. Workstation-based calculation of CTA-Based FFR for intermediate stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(6):690-9.

-
65. Baumann S, Hirt M, Rott C, Özdemir GH, Tesche C, Becher T, Weiss C, Hetjens S, Akin I, Schoenberg SO, Borggrefe M, Janssen S, Overhoff D, Lossnitzer D. Comparison of machine learning computed tomography-based fractional flow reserve and coronary CT angiography-derived plaque characteristics with invasive resting full-cycle ratio. *J Clin Med*. 2020;9(3):714.
66. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, Dunning A, DeFrance T, Lansky A, Leipsic J, Min JK. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1989-97.
67. Min JK, Berman DS, Budoff MJ, Jaffer FA, Leipsic J, Leon MB, Mancini GB, Mauri L, Schwartz RS, Shaw LJ. Rationale and design of the DeFACTO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography) study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(5):301-9.
68. Oliveira GB, Avezum A, Roever L. Cardiovascular disease burden: evolving knowledge of risk factors in myocardial infarction and stroke through population-based research and perspectives in global prevention. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:32.
69. Gottlieb I, Bittencourt MS, Rochitte CE, Cavalcante JL. Coronary computed tomography angiography takes the center stage and here is why. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(1):104-6.
70. Yeboah J. Coronary artery calcium score as a decision aid may be cost-effective. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):1218-20.


-
71. Ruhela M, Pathak V, Jain A. Dual left anterior descending coronary artery (type IV): a rare coronary artery anomaly. *Oxf Med Case Reports*. 2014;(3):46-48.
72. Sayit AT, Celenk C. Hypoplastic left circumflex coronary artery: imaging findings with coronary computed tomography angiography - a case report. *Curr Med Imaging Rev*. 2019;15(4):427-9.
73. Huang W, Huang Z, Koh NSY, Ho JS, Chua TSJ, Tan SY. Adding coronary calcium score to exercise treadmill test: an alternative to refine coronary artery disease risk stratification in patients with intermediate risk chest pain. *Glob Heart*. 2020;15(1):22.
74. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, Coles A, Jang J, Krishnam M, Douglas PS, Hoffmann U; PROMISE Investigators. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017;136(21):1993-2005.
75. Nakanishi R, Osawa K, Ceponiene I, Huth G, Cole J, Kim M, Nezarat N, Rahmani S, Li D, Gupta S, Rogers C, Dailing C, Budoff MJ. The diagnostic performance of SPECT-MPI to predict functional significant coronary artery disease by fractional flow reserve derived from CCTA (FFR_{CT}): sub-analysis from ACCURACY and VCT001 studies. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(12):2067-72.
76. SCOT-HEART Investigators; Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJ, Williams MC. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018;379(10):924-33.

Apêndice

8 APÊNDICE

8.1 Documentação dos comitês de ética em pesquisa (CEP) e registros

8.1.1 Parecer consubstanciado do CEP Univas

<p>FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DR. JOSÉ ANTÔNIO GARCIA COUTINHO -</p> 
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA
Título da Pesquisa: Avaliação da Perfusão Miocárdica por Tomografia e Cintilografia em pacientes com Teste Ergométrico com isquemia - ESTUDO PERFUSÃO
Pesquisador: Sergio Rodrigo Beraldo
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 44585715.9.1001.5102
Instituição Proponente: FUNDACAO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
DADOS DO PARECER
Número do Parecer: 1.071.075
Data da Relatoria: 11/05/2015

8.1.2 Parecer consubstanciado do CEP-FMUSP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP
CEP-FMUSP

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Registro (uso reservado à Secretaria)

Nº do Protocolo:	Tipo: Humanos	Instituto: INCOR
Registro on-line nº: 14038	Data de Entrada: 04/08/2015	

8.1.3 Registro no *Clinical Trials*

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: February 22, 2022

ClinicalTrials.gov ID: NCT02810106

Study Identification

Unique Protocol ID: PERFUSÃO
 Brief Title: Assessment of Myocardial Perfusion by Tomography and Scintigraphy in Patients With Cardiac Stress Test With Ischemia (Perfusão)
 Official Title: Assessment of Myocardial Perfusion by Tomography and Scintigraphy in Patients With Cardiac Stress Test With Ischemia
 Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: June 2018
 Overall Status: Completed
 Study Start: July 1, 2017 [Actual]
 Primary Completion: February 1, 2020 [Actual]
 Study Completion: November 1, 2020 [Actual]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: University of Sao Paulo General Hospital
 Responsible Party: Sponsor

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

Contact ClinicalTrials.gov PRS
Org: USaoPauloGH User: Beraldo Logout

[Home](#) > Record Summary

ID: PERFUSÃO Assessment of Myocardial Perfusion by Tomography and Scintigraphy in Patients With Cardiac Stress Test With Ischemia NCT02810106

Record Summary

[Home](#) [Help](#)

Record Status

In Progress → Entry Completed → Approved → Released → PRS Review → Public

Next Step: Read [Review Comments](#) [Entry Complete](#)

Record Owner: Beraldo

Access List: [Edit](#)

Last Update: 02/21/2022 22:27 by Beraldo

Upload: Allowed [Edit](#)

Initial Release: 06/20/2016

PRS Review: Record Reset [Review Comments](#) Corrections Expected: 06/04/2022 [Review History](#)

Initial Results Release: 02/22/2022

Public Site: Last Public Release: 11/03/2020 [View on ClinicalTrials.gov](#)

Last Release: 02/22/2022 [Receipt \(PDF\)](#)

FDAAA: Non-ACT (Not interventional)

[Spelling](#) [Preview](#) [Draft Receipt \(PDF RTF\)](#) [Download XML](#)

Open Protocol Section

Identifiers: NCT02810106 Unique Protocol ID: PERFUSÃO

Brief Title: Assessment of Myocardial Perfusion by Tomography and Scintigraphy in Patients With Cardiac Stress Test With Ischemia (Perfusão)

Module Status:

- Study Identification: ✓
- Study Status: ✓
- Sponsor/Collaborators: ✓
- Oversight: ✓
- Study Description: ✓
- Conditions: ✓

8.2 Termo de consentimento livre e esclarecido

ANEXO A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INCOR / HCFMUSP
CLÍNICA MAGSUL / CORPUS IMAGENS

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTARIO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL

1. PACIENTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE No:
SEXO: .M () F ()
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO
No.....APTO:.....BAIRRO:
CIDADE CEP:.....
TELEFONE: DDD: (.....).
FIXO 2:.....
CELULAR 1:

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:
NoAPTO:BAIRRO:
CIDADE:CEP:.....
TELEFONE: DDD (.....).

3. DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Avaliação da Perfusão Miocárdica por Tomografia e Cintilografia em pacientes
com Teste Ergométrico com isquemia – ESTUDO PERFUSAO

PESQUISADOR: Sergio Rodrigo Beraldo

CARGO/FUNÇÃO: Médico cardiologista do setor de Tomografia e Medicina
Nuclear da Clínica Magsul/Corpus Imagens

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL de Medicina Minas Gerais No 34591

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

3.1) Desenho do estudo e objetivo(s):

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. Pretendemos avaliar se a tomografia é capaz de diagnosticar se existe ou não isquemia cardíaca (defeito da circulação do sangue no musculo do coração) em pacientes que tem um teste ergométrico (esteira) com alterações sugerindo isquemia, usando uma técnica de tomografia computadorizada e comparando com a cintilografia, solicitada pelo seu médico. O (A) senhor(a) participará de uma pesquisa e foi selecionado para participar do estudo porque fez recentemente um teste ergométrico que apresentou esta alteração (isquemia). O objetivo deste formulário é esclarecer as razões da pesquisa e explicar em detalhes tudo que será realizado durante o estudo. A sua participação neste estudo é voluntária e caso deseje desistir de participar, basta informar-nos a qualquer momento. Isto não trará nenhum problema para o seu acompanhamento ou resultado dos exames.

3.2) Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

Para a realização do exame é necessário jejum de quaisquer substâncias que contenham cafeína (café, chás, refrigerantes, chocolate, chimarrão, etc.) nas 24 horas que antecedem a realização do exame, tanto da Cintilografia, quanto da Tomografia. No dia do exame é necessário jejum absoluto de pelo menos 4 horas. Na ocasião do exame será realizada a punção de uma veia no braço para a infusão de contraste e medicamentos. Depois o (a) senhor(a) ficará deitado(a) numa maca que entrará dentro de um tubo aberto para fazer o exame. Durante todo o exame o (a) senhor(a) terá acompanhamento de um médico.

3.2.1) Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados □ – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço e exames radiológicos; Punção venosa: pegaremos uma veia do braço para a injeção de medicamentos e do contraste para o exame. Esse procedimento é realizado por pessoal treinado, com chances mínimas de complicações. Tomografia: o procedimento terá duração total de aproximadamente 20 minutos. Neste período, o Senhor(a) precisará apenas ficar imóvel, enquanto o aparelho registra as imagens.

Contraste: o contraste é um líquido que injetamos na veia do paciente para melhorar ainda mais a imagem do coração feita pela tomografia, Outras medicações: será aplicada uma medicação (chamada dipiridamol) para “acelerar” o coração, e em seguida será usado o contraste para avaliar o coração. Após isto, o efeito do dipiridamol é revertido por meio da infusão de outro medicamento chamado aminofilina. Posteriormente, será utilizada uma medicação para deixar o ritmo do coração mais lento (chamada metoprolol) para avaliar as coronárias.

3.2.2) – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Punção venosa: apesar de muito incomum, são raramente descritas reações como dor local, formação de hematomas, vazamento do líquido infundido para a pele, sendo mais remota ainda a chance de infecção.

Tomografia: a tomografia é um exame que requer a utilização de raios X (radiação ionizante) e a dose empregada é de 15 - 18 mSV (unidade de radiação) semelhante a dose estimada para uma cintilografia com tálio (um “contraste” usado na cintilografia), portanto trata-se de uma dose de radiação segura.

Contraste: é comum a ocorrência de ondas de calor e mal-estar durante injeção do contraste, mas esses sintomas duram somente alguns segundos. Reações alérgicas como vermelhidão na pele e coceiras ocorrem raramente e são passageiras. Piora da função renal é muito incomum e pode ocorrer sobretudo em quem tem problemas renais prévios. Reações como choque anafiláticos são extremamente improváveis (1 em 10.000 pessoas). No caso de mesmo assim ocorrer alguma reação, haverá uma equipe médica treinada presente para fornecer o tratamento adequado. Usaremos um contraste de melhor qualidade disponível (iodado nao-iônico), que causa menos reações para seu rim ou alérgicas.

Outras medicações: as medicações anteriormente descritas (metoprolol e dipiridamol) podem ocasionar durante o exame: queda dos batimentos cardíacos, queda da pressão, dor no peito passageira, dor de cabeça, tonturas e enjoos. Vale lembrar que esses efeitos são passageiros e que existem condutas bem definidas caso ocorram reações indesejadas. Esses medicamentos são usados rotineiramente em nosso serviço, com casos de reação praticamente inexistentes.

4)– Benefícios para o participante:

Haverá o benefício direto para o (a) senhor(a) por participar deste estudo conhecer melhor o seu coração, tanto a estrutura anatômica (artérias coronárias), quanto a circulação (perfusão do coração, fazendo um exame moderno, que já é realizado rotineiramente, e complementa o resultado da Cintilografia do Miocárdio solicitada pelo seu médico. Se algum achado incidental for detectado nas imagens da tomografia, iremos informar os resultados a você e ao seu médico, se você desejar.

5) Relação de procedimentos alternativos que podem ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar:

Atualmente, não existe nenhum exame que reúna a avaliação da anatomia das coronárias e a chegada de sangue ao músculo cardíaco (o que chamamos de perfusão miocárdica) usado rotineiramente. Desta forma, a única maneira possível de se obter a mesma informação que fazendo este exame de perfusão por tomografia, é realizar juntamente com o cateterismo cardíaco outro exame como a cintilografia ou a ressonância magnética.

6)– Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Sergio Rodrigo Beraldo que pode ser encontrado no endereço Av. Cel. Alfredo Custodio de Paula, 333, tel. (35)3449 2222.

O orientador principal do estudo e o Dr. Carlos Eduardo Rochitte que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Telefone (11)3069-5587. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) □– Rua Ovídio Pires de Campos, 225 □– 5o andar □– tel.: (11)3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: (11)3069-6442 ramal 26 □– E-mail: cappelq@hcnet.usp.br.

7) É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e sua desistência do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seus exames na Instituição;

8)– Direito de confidencialidade: as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

9)– Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10)– Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim descrevendo o estudo “Avaliação da Perfusão Miocárdica por Tomografia e Cintilografia em pacientes com Teste Ergométrico com isquemia” – ESTUDO PERFUSAO

Eu discuti com o Dr. Sergio Rodrigo Beraldo sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem

penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente/representante legal
Data / /

Assinatura da testemunha
Data / /
Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo
Data / /