Lucas de Oliveira Vieira

**Avaliação combinada de imagens de cintilografia de perfusão
miocárdica em posição prona e supina**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. José Claudio Meneghetti

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Vieira, Lucas de Oliveira
Avaliação combinada de imagens de cintilografia
de perfusão miocárdica em posição prona e supina /
Lucas de Oliveira Vieira. -- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: José Claudio Meneghetti.

Descritores: 1.Cintilografia 2.Imagem de
perfusão miocárdica 3.Doença da artéria coronariana
4.Isquemia miocárdica 5.Decúbio ventral 6.Posição
supina 7.Cateterismo cardíaco

USP/FM/DBD-144/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, Pedro e Graciete, exemplos de amor à família e à medicina.

Aos meus irmãos, Pedro e Tatiana, exemplos de cumplicidade e carinho.

Ao meu avô Vicente (in Memoriam) e minha madrinha Lucidalva, por sempre valorizarem o melhor de mim.

À minha esposa Larissa e filha Letícia, por me acompanharem nessa árdua jornada.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. José Claudio Meneghetti, pela oportunidade, apoio e orientação.

Aos professores da medicina nuclear da USP, pelos ensinamentos e formação de excelência.

Ao Monte Tabor e ao Hospital São Rafael, pelo apoio na realização da pesquisa.

À Dra. Liliana Ronzoni, grande estimuladora do meu crescimento científico e profissional.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, pelo fundamental apoio e compreensão dispensados.

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee 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 Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

	Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	
	Lista de figuras	
	Lista de gráficos	
	Lista de tabelas	
	Resumo	
	Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....	01
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Objetivo primário.....	15
2.2	Objetivos secundários.....	15
3	MÉTODOS.....	16
3.1	Desenho do Estudo.....	17
3.2	População.....	17
3.3	Métodos de testagem.....	19
3.4	Especificações técnicas.....	19
3.4.1	Aquisição de imagens.....	23
3.5	Tamanho amostral.....	24
3.6	Processamento, critérios de análise dos dados e interpretação de imagens.....	24
3.7	Nomenclatura dos grupos para análise estatística.....	29
4	RESULTADOS.....	31
4.1	Características sócio demográficas e clínicas dos pacientes.....	32
4.2	Valores e Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia por regiões.....	35

5	DISCUSSÃO.....	54
5.1	Avaliação de acurácia do método.....	55
5.2	Avaliação de acurácia por regiões - grandes artérias coronárias.....	60
5.3	Avaliação de subgrupos.....	61
5.4	Fenômeno “Gestalt” através de interpretação de imagens de forma intuitiva e sem informações clínicas.....	64
5.5	Avaliação de concordância entre os observadores cegos.....	66
6	CONCLUSÃO.....	68
7	ANEXOS.....	71
8	REFERÊNCIAS.....	79

Acurácia	A
Angiotomografia de Coronárias	Angio-TC
Artéria Circunflexa	CX
Artéria Coronária Direita	CD
Artéria Descendente Anterior	DA
Cineangiografia / Cateterismo cardíaco	CATE
Cintilografia de Perfusão Miocárdica	CPM
Diabetes Mellitus	DM
Doença artéria coronariana	DAC
Eletrocardiograma	ECG
Especificidade	E
Et ali (e colaboradores)	et al
Faculdade de Medicina	FM
Hipertensão arterial sistêmica	HAS
Hospital das Clínicas	HC
Hospital São Rafael	HSR
Índice de massa corpórea	IMC
Infarto agudo do miocárdio	IAM
Instituto do Coração	INCOR
Intervalo de Confiança	IC
Razão de Verossimilhança Negativa	RV-
Razão de Verossimilhança Positiva	RV+
Receiver Operator Characteristic Curve	ROC
Revascularização Miocárdica	RM
Sensibilidade	S

Somatória de escores de repouso	SRS
Somatória de escores de stress	SSS
Tomografia computadorizada de fóton único	SPECT
Universidade de São Paulo	USP
Valor Preditivo Negativo	VPN
Valor Preditivo Positivo	VPP
Ventrículo Esquerdo	VE

Maior que	>
Mais ou menos	±
Menor que	<
miliCurrie	mCi
Mililitro	mL
Porcentagem	%
Quilograma	Kg
Versus	vs

	Pág.
Figura 1 Fluxograma de Inclusão de Pacientes. Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	18

	Pág.
Tabela 1 Características sócio demográficas e clínicas dos pacientes participantes do estudo segundo o resultado do cateterismo, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	32
Tabela 2 Características clínicas dos pacientes participantes do estudo segundo o resultado do cateterismo, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	34
Tabela 3 Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso geral combinado, consenso geral supino, laudo geral impressão e laudo geral não-cego em relação ao padrão ouro (CATE), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	35
Tabela 4 Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso combinado e consenso supino para as localizações da artéria descendente anterior (DA), artéria circunflexa (CX) e artéria coronária direita (CD), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	36
Tabela 5 Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso combinado e consenso supino para as localizações da artéria descendente anterior (DA), artéria circunflexa (CX) e artéria coronária direita (CD) segundo sexo, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	38
Tabela 6 Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo,	

	valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso geral combinado, consenso geral supino, laudo geral impressão e laudo geral não-cego em relação ao padrão ouro (CATE) segundo sexo, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	39
Tabela 7	Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso combinado e consenso supino para as localizações da artéria descendente anterior (DA), artéria circunflexa (CX) e artéria coronária direita (CD) segundo diabetes mellitus, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	40
Tabela 8	Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso geral combinado, consenso geral supino, laudo geral impressão e laudo geral não-cego em relação ao padrão ouro (CATE) segundo diabetes mellitus, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017..	41
Tabela 9	Concordância entre avaliadores, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	43
Tabela 10	Fatores associados com Doença Arterial Coronariana (DAC) em uma ou mais das grandes artérias, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	44
Tabela 11	Fatores associados com Doença Arterial Coronariana (DAC) em uma ou mais das grandes artérias segundo a regressão logística múltipla, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	46
Tabela 12	Medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo dos métodos “consenso	47

	supino” e “consenso combinado” em relação ao cateterismo (padrão ouro), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	
Tabela 13	Medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo dos métodos “laudo geral cego” e “laudo geral não cego” em relação ao cateterismo (padrão ouro), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	48
Tabela 14	Medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso supino e consenso combinado para as localizações da artéria descendente anterior (DA), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	49
Tabela 15	Medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso supino e consenso combinado para as localizações da artéria circunflexa (CX), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	50
Tabela 16	Medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso supino e consenso combinado para as localizações da artéria coronária direita (CD), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.....	51

	Pág.
Gráfico 1 Sensibilidade Consenso supino e combinado, laudo cego e não cego.....	52
Gráfico 2 Especificidade Consenso supino e combinado, laudo cego e não cego.....	52
Gráfico 3 Sensibilidade DA, CX e CD vs. CATE.....	53
Gráfico 4 Especificidade DA, CX e CD vs. CATE.....	53

Resumo

Vieira LO. *Avaliação combinada de imagens de cintilografia de perfusão miocárdica em posição prona e supina* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Dentre os métodos que avaliam a repercussão funcional das lesões obstrutivas coronarianas destaca-se a Cintilografia de Perfusão Miocárdica. Este método possui grande acurácia para detectar isquemia miocárdica, além de ser uma poderosa ferramenta para prever o risco de eventos coronarianos futuros, possibilitando estratificar os pacientes e orientar para uma melhor conduta terapêutica. Atualmente é apropriada para todos os aspectos da detecção e manejo de doença isquêmica do coração, incluindo diagnóstico. Habitualmente executa-se imagem supina e diversos fatores podem interferir na qualidade da imagem, como os artefatos de atenuação e de movimento. O presente trabalho tem como objetivo avaliar o aumento da acurácia quando se adiciona a imagem em posição prona para realizarmos a avaliação combinada (posição supina e prona) em todos os pacientes (independente de sexo ou características físicas), além de avaliar se a análise combinada melhora a concordância entre os observadores “cegos” e se beneficia algum subgrupo. Foram selecionados 124 pacientes, 81 do sexo masculino e 43 do sexo feminino, que realizaram o exame no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital São Rafael, entre maio de 2015 a dezembro de 2017, que foram submetidos a angiografia (padrão-ouro) num período de 6 meses prévio ou posterior à realização da cintilografia. A coleta de dados foi feita de forma transversal, submetendo os pacientes aos dois tipos de imagem, sendo o grupo “teste” avaliando de forma conjunta as posições prona e supina e o grupo “padrão de referência” as imagens em posição supina. A concordância entre avaliadores foi avaliada através do cálculo do coeficiente de concordância kappa de Cohen. A comparação de acurácia entre método de teste e o padrão de referência foi feita através do teste de McNemar. A adoção de imagens combinadas (em posição prona e supina) na avaliação visual não trouxe impacto direto na Acurácia (71,8% vs 67,7%), mas determina aumento na Especificidade e no Valor Preditivo Positivo (75,4% vs 88,5% e 74,1% vs 81,1%), IC95%, $P < 0,005$), além de melhora relevante nos valores de Razão de Verossimilhança Positiva (2,78 para 4,15). Esses benefícios são identificados inclusive quando avaliamos por regiões de grandes artérias coronárias, população masculina e feminina e em subgrupos, exceto para o subgrupo de pacientes diabéticos. Comparando laudo “cego” e “não-cego”, a acurácia foi idêntica (73,4%). Entretanto, a especificidade “cego” se revelou superior ao laudo “não-cego” (75,4% vs 67,2%). A concordância entre os observadores melhorou quando avaliamos a imagens combinadas (IC95% 0,418–0,929 vs IC95% 0,658–0,986, $P < 0,001$) e no território das três grandes artérias coronárias, se mantendo com Concordância Substantiva ou Quase Perfeita quando avaliamos as imagens combinadas, em especial no território de artéria circunflexa, onde vemos apenas Concordância Quase Perfeita quando utilizamos as duas imagens. Em conclusão, considerando que a adoção de uma imagem em posição prona não traz grande impacto no tempo de exame, não determina custos adicionais e potencializa o método em relação a sua especificidade e concordância entre observadores, a imagem adicional em posição prona pode ser considerada na prática clínica, de forma rotineira.

Descritores: Cintilografia; Imagem de perfusão miocárdica; Doença da artéria coronariana; Isquemia miocárdica; Decúbio ventral; Posição supina; Cateterismo cardíaco.

Abstract

Vieira LO. *Combined evaluation of prone and supine images in myocardial perfusion scintigraphy* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Myocardial perfusion scintigraphy stands out among the methods used to assess the functional repercussions of obstructive coronary lesions. It is a highly accurate method for detecting myocardial ischemia, in addition to being a powerful tool to predict the risk of future coronary events. This makes it possible to stratify patients and guide them towards a better therapeutic approach. Currently, this method is appropriate for all aspects related to the detection and management of ischemic heart disease, including diagnosis. Often, a supine image is obtained and several factors could interfere with the quality of the image, such as attenuation and movement devices. The present work aims to evaluate the increase in accuracy when adding an image in a prone position to perform a combined assessment (supine and prone position) in all patients (regardless of sex or physical characteristics). Additionally, we assessed whether the combined analysis improves agreement between "blind" observers and whether there were any subgroup benefits. 124 patients were selected, 81 males and 43 females, who underwent examination at the Nuclear Medicine Service of Hospital São Rafael between May 2015 and December 2017 and who underwent angiography (gold standard) within a period of 6 months before or after the scintigraphy. Data collection was conducted cross-sectionally, both types of images were obtained in all patients with the "test" group evaluated based on the prone and supine positions together and the "reference standard" group evaluated based on images in the supine position. Agreement between evaluators was assessed by calculating Cohen's kappa agreement coefficient. The accuracy comparison between the test method and the reference standard was performed using the McNemar test. The adoption of combined images (in a prone and supine position) in the visual evaluation did not have a direct impact on accuracy (71.8% vs 67.7%), but it did determine an increase in the specificity and positive predictive value (75.4% vs 88.5% and 74.1% vs 81.1%, 95% CI, $P < 0.005$), and a significant improvement in the positive likelihood ratio values (2.78 to 4.15). These benefits were identified even when evaluated in regions of large coronary arteries, males or females, and all subgroups, except for the diabetic patient subgroup. Comparing "blind" and "non-blind" reports, accuracy was identical (73.4%); however, the "blind" specificity proved to be superior to the "non-blind" report (75.4% vs 67.2%). The agreement between the observers improved when evaluating the combined images (95% CI 0.418–0.929 vs 95% CI 0.658–0.986, $P < 0.001$) and in the region of the three major coronary arteries, with substantive or almost perfect agreement when evaluating the combined images, especially in the circumflex artery territory, where we only observed almost perfect agreement when using the two images. In conclusion, given that the inclusion of an image in a prone position does not greatly impact the examination time, does not determine additional costs, and enhances the method in relation to its specificity and agreement among observers, an additional image in a prone position could be routinely considered in clinical practice.

Descriptors: Radionuclide imaging; Myocardial perfusion imaging; Coronary artery disease; Myocardial ischemia; Prone position; Supine position; Cardiac catheterization.

.

1 Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, dentre as quais, destaca-se a doença arterial coronária (DAC) (GODOY et al. 2007), cuja identificação precoce permite tratamento rápido e modificação do prognóstico.

De acordo com Siqueira et al (2011), as alterações da perfusão miocárdica são as primeiras a ocorrer durante episódios de isquemia, segundo os princípios fisiológicos da cascata isquêmica. Logo, revela-se a importância de métodos capazes de avaliar as alterações da perfusão (fluxo sanguíneo e a reserva de fluxo), através de informações provenientes de métodos não invasivos.

O principal objetivo dos métodos diagnósticos não invasivos é identificar o grupo de maior risco, onde a revascularização resulta em melhora dos sintomas e da sobrevida. (SHAW, 2008). A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) destaca-se por detectar alterações da perfusão miocárdica e da função ventricular esquerda, auxiliando no diagnóstico de DAC, sendo de grande valor no processo de decisão clínica (LIMA et al. 2003; LOONG et al. 2004).

Apesar da relevância dos avanços na compreensão da fisiopatologia das doenças cardiovasculares e no aperfeiçoamento de métodos diagnósticos, a Doença Arterial Coronariana (DAC) permanece ainda no século XXI como uma das principais causas de morte no Brasil e no mundo (GODOY et al. 2007; SUN, 2010). Apesar da prevenção primária ser prioridade para a medicina atual, também se faz essencial o desenvolvimento de métodos diagnósticos complementares que auxiliem na identificação precoce da DAC, uma vez que o

tratamento rápido é crucial para a modificação do prognóstico (AZEVEDO et al. 2013).

Atualmente, o cateterismo cardíaco (CATE), ou cineangiocoronariografia, é o procedimento padrão de referência para o diagnóstico de DAC; no entanto, novos métodos de imagem não invasivos, como a angiotomografia coronariana por tomógrafo com multidetectores (Angio-TC), têm se mostrado uma opção confiável para o diagnóstico dessa doença, sendo superior inclusive à CPM em subgrupos específicos. Desde que essa técnica passou a ser utilizada na prática clínica, houve uma rápida evolução na qualidade das imagens obtidas, 'permitindo a expansão da aplicação clínica desse método cujas acurácia, especificidade e sensibilidade para detectar estenose das artérias coronárias já estão bem estabelecidas na literatura (ABDULLA et al. 2007; BUDOFF et al. 2008, CHANG et al. 2011; CHAO et al. 2011; SUN et al. 2010 apud AZEVEDO et al. 2013). Contudo, é importante salientar que, assim como o CATE, a Angio-TC identifica a estenose anatômica das artérias coronarianas, mas não possibilita avaliação funcional das lesões, em técnicas atuais.

Dentre os métodos que avaliam a repercussão funcional das lesões obstrutivas coronarianas destaca-se a CPM. Este método, segundo Azevedo et al. 2013, "possui grande acurácia para detectar isquemia miocárdica, além de ser uma poderosa ferramenta para prever o risco de eventos coronarianos futuros, possibilitando estratificar os pacientes e orientar para uma melhor

conduta terapêutica”. Won e Song (2013) corroboram com Azevedo (2013) ao afirmarem que a CPM atualmente é apropriada para “todos os aspectos da detecção e gestão de doença isquêmica do coração, incluindo diagnóstico, avaliação de risco/estratificação, avaliação de viabilidade miocárdica, bem como a avaliação da função ventricular esquerda”.

A CPM foi originalmente desenvolvida como uma técnica de imagem planar bidimensional, mas a aquisição de imagens tomográficas (SPECT, do inglês: Single Photon Emission Computed Tomography) se tornou o padrão na prática clínica atual desde então (Medical Advisory Secretariat, 2010).

Neste prisma, a I Diretriz da Sociedade de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear (2002, p. 10) descreve os avanços trazidos pela aquisição do SPECT para a CPM: “As imagens tomográficas (SPECT) são superiores às imagens planares, facilitando a separação de regiões vizinhas, melhorando a resolução de contraste e permitindo uma melhor detecção das diferenças nas concentrações de atividade no miocárdio. O SPECT permite também que regiões isquêmicas, até mesmo de pequeno tamanho, sejam detectadas em meio a um tecido com concentração relativamente normal do traçador.”

O Medical Advisory Secretariat (2010) explana sobre a realização do exame de CPM: “A CPM para o diagnóstico de DAC utiliza um traçador radiofármaco administrado por via intravenosa para avaliar o fluxo sanguíneo coronariano regional, geralmente em repouso e após o estresse. Os marcadores radioativos tálio (Tl-201) ou de tecnécio-99m (99mTc), ou ambos, podem ser utilizados para visualizar a aquisição de imagens. Exercício ou um agente farmacológico é utilizado para alcançar o estresse. Após a

administração do marcador, a sua distribuição no interior do miocárdio (o qual é dependente do fluxo sanguíneo do miocárdio) é fotografada utilizando uma gama-câmara. Na modalidade SPECT, a gama-câmara gira em torno dos pacientes durante 10 a 20 minutos de modo que múltiplas projeções bidimensionais são adquiridas a partir de vários ângulos. Os dados brutos são então processados através de algoritmos computadorizadas para obter imagens tomográficas tridimensionais.”

O resultado da CPM é fundamental na estratificação de risco dos pacientes, acrescentando informações e sendo um preditor independente de ocorrência de eventos cardíacos futuros. A exemplo, caso a CPM seja normal, a chance de eventos cardíacos de origem coronária é menor que 1% ao ano. (MARCASSA et al, 2008)

Adicionalmente, há um incremento progressivo no risco da ocorrência de infarto agudo do miocárdio ou morte em função do grau das alterações perfusionais detectadas à cintilografia, demonstrado posteriormente a importância da dimensão da alteração isquêmica (carga isquêmica) na tomada de decisão clínica, demonstrando que pequenas alterações perfusionais se beneficiam mais quando é empregado o tratamento clínico, enquanto pacientes com grandes alterações cintilográficas se beneficiam mais do tratamento invasivo. (HACHAMOVITH et al, 1998 e 2003)

Em atualização recente, Meneghetti et al na Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020, avalia a Custo-Efetividade em Comparação ao Cateterismo Cardíaco, considerando que um dos maiores fundamentos da CPM é a sua boa capacidade de identificar pacientes de baixo

risco, em que não há necessidade de intervenção invasiva à despeito de doença coronariana estabelecida, como por exemplo, pacientes com lesões anatômicas no CATE. Estudos observacionais da década de 1990 demonstraram que a utilização da CPM foi capaz de identificar os grupos de alto risco e baixo risco, resultando em redução nos custos na avaliação e terapêutica dos pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e evitando procedimentos que não estão associados à melhora dos desfechos da saúde dos mesmos. Um grande estudo foi realizado nos Estados Unidos da América (EUA) e recrutou de modo prospectivo 11.372 pacientes com angina estável, que foram referidos para a realização de CPM ou cateterismo cardíaco. Os pacientes foram ajustados quanto ao risco clínico, sendo os custos da estratégia de cateterismo cardíaco direto (estratégia agressiva) comparados com a estratégia de cintilografia inicial, seguida de cateterismo seletivamente nos pacientes de alto risco (estratégia conservadora). Apesar de ambas as estratégias levarem a desfechos adversos como morte cardíaca e infarto não fatal similares, as taxas de revascularização miocárdica foram maiores (entre 13% e 50%) naqueles que se submeteram a cateterismo de modo direto. (Shaw LJ, et al. 1999) Esse reflexo de revascularizar lesões anatômicas que não determinaram isquemia levou a custos médicos associados desnecessários da ordem de até cinco mil dólares por pacientes neste estudo. Atualmente, a utilização de recursos médicos em condições que não causam consequências para os pacientes ou que poderiam ser manejadas de modo conservador é denominada de “overtreatment” (excesso de tratamento). O estudo do impacto da CPM na redução dos custos demonstra que a sua principal função é a de evitar que pacientes de risco baixo a moderado pela

técnica SPECT sejam tratados com cateterismo e revascularizações desnecessários. De modo similar ao estudo norte americano, Underwood et al. demonstraram que estratégias que incorporam a cintilografia miocárdica na avaliação de pacientes com doença coronariana estável são mais baratas e igualmente efetivas em comparação às estratégias que incorporam a avaliação anatômica invasiva coronariana. Cerci et al. avaliaram o impacto do uso de exames diagnósticos na trajetória de pacientes com DAC em diferentes cenários no Sistema Único de Saúde (SUS). O achado mais relevante do estudo é de que, apesar dos testes funcionais não invasivos serem os exames mais frequentemente solicitados na avaliação de pacientes com DAC suspeita ou conhecida, a maior parte dos custos da saúde para esse tipo de paciente está relacionada ao procedimento/tratamento invasivo. Ou seja, na realidade brasileira os custos dos exames diagnósticos continuam sendo significativamente menores do que os dos procedimentos invasivos e terapêuticos. Dessa maneira, parece lógica a afirmação de que ao disponibilizar o exame de cintilografia para pacientes do SUS, haverá o mesmo impacto de redução de custos, tal como ocorre nos Estados Unidos da América e em países da Europa. Outro dado de relevância se refere ao fato de que a maioria dos pacientes do estudo que foram revascularizados não realizou exames para a documentação da carga de isquemia, sendo utilizadas apenas técnicas diagnósticas anatômicas. (MENEGHETTI, JC. Et al, 2020. VOLSCHAN A, 2016. UNDERWOOD SR, et al, 1999. CERCI JJ, et al, 2014.)

Considerando a importância da CPM, é necessário avaliar fatores que podem interferir na qualidade de imagem e no seu poder diagnóstico. A acurácia do estudo pode ser afetada pela presença de artefatos, que podem

ser decorrentes de: falhas/limitações do equipamento, erros na reconstrução e processamento de imagens, falhas no preparo do radiofármaco ou relacionadas ao próprio paciente, como artefatos de atenuação e de movimento. Em mais de 40% de pacientes do sexo feminino, existe a atenuação das paredes ântero-septal e anterior pelo tecido mamário, muitas vezes com extensão até as porções apical e lateral do ventrículo esquerdo, dependendo do volume e inclusive densidade das mamas. Em paciente do sexo masculino pode ocorrer atenuação pelo diafragma (em até 25 % dos pacientes), que afeta a parede inferior, assim como em paciente com grande volume abdominal. (IBRAHIM, et al, 2006)

O exame da CPM tem sido tradicionalmente realizado com o paciente na posição supina. A posição supina foi adotada na rotina da prática clínica uma vez descoberto que imagens em prona podem causar defeitos falso-positivos da parede anterior cardíaca (HAYES et al. 2002), ou seja, podem gerar uma falsa imagem de perfusão não-preservada na parede anterior que, na realidade, não está sofrendo processo isquêmico.

As imagens supinas, entretanto, frequentemente estão associadas com atenuação diafragmática da parede inferior (geralmente em homem), logo, sujeitas a defeitos falso-positivo da parede inferior que reduzem a especificidade do teste. (ESQUERRE et al. 1989; KIAT et al. 1992 apud HAYES et al. 2003) Para esses efeitos de atenuação, principalmente na parede inferior de pacientes do sexo masculino, utilizamos a imagem em posição prona, para confirmar a perfusão dessa parede inferior.

A I Diretriz da Sociedade de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear (2002) afirma ainda, que a posição prona não deve ser utilizada de rotina em todos os pacientes, pois nesta posição além do detector estar a uma distância maior do coração do paciente (dificultando a captação da imagem), a própria mesa de estudo pode promover atenuação parcial dos raios gama provenientes da região ântero-septal, podendo também resultar em artefatos nesta outra região. A mesma Diretriz, ao se referir a posição supina como padrão, retifica: “Os raios gama emitidos pelos traçadores podem sofrer atenuação significativa em tecidos do próprio paciente, o que ocorre, notadamente no diafragma e em mamas volumosas, podendo, infelizmente, resultar no aparecimento de alguns artefatos nas imagens finais reconstruídas. (...) Na prática clínica, a aquisição de imagens tomográficas sincronizadas com o ECG diminui significativamente os falso-positivos causados pela atenuação diafragmática, no sexo masculino, ou das mamas, no sexo feminino. (...) Em relação à posição supina, a contagem na parede inferior pode aumentar na posição prona, às vezes auxiliando na diferenciação entre artefatos e isquemia.”

Sendo assim, é comum na prática clínica realizar a CPM apenas na posição supina, “com a aquisição adicional de imagem prona em caso de imagens supinas interpretadas como anormais, mas as quais os defeitos poderiam representar atenuação ou outro artefato” (HAYES et al. 2003).

Adicionalmente, aspectos externos podem interferir na interpretação do exame, caso o avaliador considere aspectos próprios do paciente (como comorbidades, idade, gênero, história familiar e de doença arterial coronariana

prévia) e do exame. Essa interferência pode ser explicada pelo fenômeno de “GESTALT” e pensamento heurístico.

A palavra “Gestalt” traduz-se por “um todo significativo” e deu nome à teoria psicológica fundada por Max Wertheimer que contrapunha o Atomismo, buscando examinar e explicar os fenômenos perceptuais. A psicologia do Gestalt, por sua vez, apresenta a ideia de que ao conhecer as partes, inferimos um contexto, ou seja, interpretamos imagens separadas como uma só imagem a depender da sua organização, por exemplo. Ao observar o comportamento do cérebro humano diante de algumas situações, foram estabelecidas leis que demonstram como esse fenômeno ocorre. São essas as leis de: pregnância, semelhança, proximidade, fechamento, continuidade e unidade. A lei da pregnância é o fundamento do Gestalt e exprime a ideia de que uma ilustração é vista da maneira mais simples, equilibrada, homogênea e regular possível. Portanto, a mente humana irá utilizar as demais leis como artifício para interpretar uma imagem dessa forma. (FILHO, JG et al, 2008)

As leis da Gestalt apresentam-se como tendências, a exemplo de: unidade, que é responsável por fazer um elemento ser percebido como um só, distinguindo-o daquilo que o cerca, mesmo quando esse é composto por mais de uma parte; fechamento que promove o preenchimento de lacunas, concedendo à imagem um significado; continuidade, o qual produz interpretação da imagem a partir das linhas retas, deixando as formas circulares ou diagonais como secundárias. A proximidade, por sua vez, indica que elementos ópticos separados pela menor distância uns dos outros tendem a ser vistos juntos, e conseqüentemente constituem uma unidade. No entanto,

a lei da proximidade é sobreposta quando há semelhança, ou seja, no momento em que os elementos apresentam qualidades em comum, formando com mais facilidade agrupamentos. (FILHO, JG et al, 2008)

Nos últimos tempos, essa terminologia vem sendo utilizada para indicar a “intuição clínica” gerada por uma análise generalizada e superficial das informações sobre o paciente e sua doença, de modo que poderíamos entender o gestalt em questão como uma “primeira impressão”. O pensamento heurístico, entretanto, é o processo cognitivo pelo qual o gestalt é concebido, o que nos permite acessar probabilidades e prever valores. Estudos descrevem alguns tipos de heurística, como por exemplo a representatividade e a ancoragem, e revelam como na prática médica essas técnicas podem ser eficazes, porém repletas de vieses.

A representatividade diz respeito a questionamentos como “qual a probabilidade do evento A ser originado de um processo B?” ou “qual a probabilidade de a hipertensão ter originado a DAC em determinado paciente?”. Essas perguntas evidenciam o interesse de definirmos como causa e consequência eventos que se assemelham. Em diversas situações, somos expostos a um valor inicial ou ponto de partida e fazemos ajustes ao longo da análise das informações que nos conduzirá a uma determinada respostas. Portanto, diferentes pontos de partida irão produzir diferentes estimativas, o que nos indica a presença de vieses, e a esse fenômeno damos o nome de ancoragem. A heurística é um modo de julgar eventos e tomar decisões de maneira eficaz e barata, mas por se tratar de pensamentos automatizados em

nossas mentes, sua complexidade não é avaliada e erros sistemáticos são cometidos a partir dessa metodologia. (TVERSKY, A. et al, 1985)

Ao utilizarmos o pensamento heurístico, estamos sujeitos a ignorar a probabilidade à priori e nos basear num conceito distorcido de chance ou de fixarmos nosso ponto de partida numa informação que irá insuflar ou minimizar nosso laudo. Para ilustrar essa ideia, Amos Tversky e Daniel Kahneman, irá indagar sobre um indivíduo hipotético chamado de Steve. O personagem é caracterizado como tímido e recluso, sempre prestativo, porém pouco interessado por pessoas, manso, arrumado e apegado aos detalhes. Qual profissão pensamos ser mais provável para Steve? Fazendeiro, vendedor, bibliotecário ou médico? Em geral, pensaremos que bibliotecário, visto que estamos associando os estereótipos que se assemelham. No entanto, ao priorizarmos a teoria da representatividade, estamos negando a probabilidade à priori, ou seja, estamos ignorando o fato de que existem mais fazendeiros ou vendedores que bibliotecários na população geral. (TVERSKY, A. et al, 1985)

Além dos fatores que interferem na interpretação (como o “Gestalt”), temos que considerar todas as possibilidades de interferência na qualidade de imagem e de interpretação da CPM, sendo que entre eles os artefatos de atenuação são os mais previsíveis e passíveis de serem corrigidos. Tais artefatos podem determinar uma interpretação errônea pelo avaliador e a formação de imagem em diferentes posições podem ajudar nessa avaliação. Os artefatos podem ser previstos baseados em peso e altura do paciente, sexo e identificação de possíveis barreiras que geram atenuação. Na prática clínica diária, esses fatores são observados e considerados mas a interpretação pode

variar conforme a experiência do avaliador. Dúvidas recorrentes são comuns, gerando variabilidade de interpretação e busca de resposta consistente na literatura. Questiona-se se é correto inferir que uma paciente do sexo feminino pode ter a parede inferior do ventrículo esquerdo atenuada (artefato habitualmente descrito no sexo masculino), se uma perfusão normal evidenciada apenas em imagem na posição prona deve ser considerada, independente da região e das características dos pacientes. Questiona-se ainda se existem subgrupos (por gênero, características antropométricas ou clínicas) podem se beneficiar ou não de alguma técnica de imagem adicional, principalmente para a população feminina.

O presente trabalho procura identificar formas de interpretação da CPM e determinar a realização ou não de realização de imagens adicionais que possam reduzir a interferência da atenuação na formação de imagens cintilográficas, trazendo benefícios para a condução do paciente com DAC, sem aumento de exposição à radiação ou de custo para o paciente.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Primário

Avaliar o aumento da acurácia de imagens combinadas (posição supina e prona) de CPM, quando comparada a imagem padrão (posição supina apenas), aperfeiçoando a análise de imagens de CPM e, consequentemente, o prognóstico do paciente.

2.2 Objetivos secundários

a) Observar se a análise conjunta melhora a concordância entre os observadores cegos.

b) Avaliar subgrupos que possam se beneficiar da análise de imagens combinadas, segundo comorbidades e dados de história clínica, visando identificar subgrupos que se beneficie dessa prática clínica.

c) Avaliar aumento de acurácia de imagens combinadas (posição supina e prona) de CPM, quando comparada a imagem padrão (posição supina apenas) em regiões de grandes artérias (descendente anterior, coronária direita e circunflexa).

d) Avaliar interferência do fenômeno de “Gestalt” no laudo, através de interpretação de imagens de forma intuitiva e sem informações clínicas.

3.1 Desenho do Estudo

Estudo transversal para avaliação de acurácia diagnóstica, comparando a imagens na posição supina (padrão) e na avaliação combinada (prona/supina). O CATE foi considerado padrão-ouro, sendo aceito quando realizado em período prévio ou posterior ao exame com intervalo máximo entre os exames de 6 meses. O projeto foi submetido e aprovado e, Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Rafael e do Instituto do Coração (InCor-FMUSP).

3.2 População

Foram avaliados 129 pacientes que realizaram CPM no serviço de Medicina Nuclear do Hospital São Rafael, Salvador, Bahia, Brasil, no período entre maio de 2015 a dezembro de 2017. Cinco (5) foram excluídos ao total, três (3) por não terem condições clínicas de realizar imagem em decúbito dorsal (prona – grupo teste), um (1) por solicitar saída da pesquisa e um (1) devido inconsistência na data de nascimento registrada no TCLE e no arquivo de imagem. Restaram então 124 pares de imagens para análise estatística (o número de pacientes esperado era de 111 pares), sendo 81 do sexo masculino e 43 do sexo feminino. Como critérios de inclusão, foram considerados pacientes submetidos a CPM com CATE prévio ou posterior com tempo entre estes eventos menor que 6 meses e como critérios de exclusão, pacientes com limitações que impossibilitaram a realização de imagens em posição prona ou não aceitaram fazer parte do estudo. De forma prospectiva, os pacientes

realizaram os dois tipos de imagem, sendo estas alocadas nos grupos “teste” e “padrão de referência”. O grupo “teste” é a avaliação conjunta da posição prona e supina e ou “padrão de referência” as imagens em posição supina. Ambos foram comparados com o padrão-ouro (CATE). Todos os dados clínicos que possam ser relacionados a doença coronariana foram coletados e registrados em prontuário do paciente.

Figura 1. Fluxograma de Inclusão de Pacientes. Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

3.3 Métodos de testagem

Os pacientes com critério de inclusão foram submetidos à Cintilografia de Perfusão Miocárdica. O estudo foi realizado segundo protocolo do Hospital São Rafael, com aquisição de imagens nas posições supina, em equipamento Siemens E-CAM DUAL HEAD, com posterior avaliação por três médicos nucleares, todos experientes e com título de especialista, cegos quanto aos dados clínicos dos pacientes e ao resultado do CATE. As imagens foram avaliadas de forma isolada, em momentos diferentes.

3.4 Especificações técnicas

Ao chegar à unidade o paciente foi recepcionado por recepcionista ou secretária, que checou a solicitação médica do exame e documento de identificação com foto, realizando cadastrado e encaminhado à enfermagem do Serviço de Medicina Nuclear (SMN). No SMN foi acolhido pela equipe de enfermagem, com obrigação de checagem das seguintes informações: nome, idade, data do nascimento, telefone de contato, medicações em uso, alergias, asma brônquica pré-existente, peso e altura. Foi nessa oportunidade apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido, e colhida assinatura. O preparo do paciente foi realizado pela técnica de enfermagem ou biomédico: obtenção de acesso venoso em membro superior e colocação dos eletrodos torácicos para realização de eletrocardiograma (ECG).

Posteriormente, foi realizada uma entrevista com médico. O médico colheu as seguintes informações: indicação do exame, quadro clínico atual, fatores de risco (FR) para doença arterial coronariana (DAC), histórico de angioplastia e/ou cirurgia de revascularização miocárdica (data e relatório), além de anotação dos resultados de exames trazidos pelo paciente. O médico registrou as informações em formulário específico/apropriado.

Ainda em consulta, foi definido o tipo de estresse cardíaco a que o paciente será submetido, que pode ser por Esforço Físico, Farmacológico (Dipiridamol) ou Combinado, descritos a seguir:

- **Estresse com Teste de Esforço Físico:** O teste de esforço é conduzido conforme as recomendações publicadas e regularmente atualizadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia em sua Diretriz.

As principais Contraindicações ao Teste de Esforço são hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) não controlada; suspeita de embolia pulmonar; suspeita de dissecção aguda de aorta; suspeita de lesão significativa em tronco de coronária esquerda; hipertensão pulmonar; cardiopatia hipertrófica obstrutiva; miocardite/pericardite; insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada; arritmias mal controladas; estenoses valvares moderadas a severas mesmo em assintomáticos; insuficiências valvares severas mesmo em assintomáticos; limitação física ou psicológica; distúrbios hidroeletrolíticos e metabólicos não corrigidos.

Os principais critérios para interrupção do Teste de Esforço serão a solicitação do paciente, elevação da pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 120 mmHg em normotensos, elevação da pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 140 mmHg em hipertensos, queda sustentada da pressão arterial sistólica (PAS) $\geq$

10 mmHg com o incremento da carga, elevação acentuada da PAS $\geq$ 260 mmHg, manifestação clínica de desconforto torácico exacerbado com o incremento da carga especialmente se acompanhado de alterações eletrocardiográficas de isquemia, ataxia, tontura, palidez, cianose ou pré-síncope, dispneia desproporcional à intensidade do esforço, infradesnívelamento do segmento ST de 3 mm adicional aos valores de repouso na presença ou suspeita de DAC, supradesnívelamento do segmento ST de 2 mm em derivação sem a presença de onda Q, surgimento de taquicardia supraventricular sustentada ou não, surgimento de taquicardia atrial/ fibrilação atrial, surgimento de bloqueios atrioventriculares de 2º e 3º ou sinais sugestivos de insuficiência ventricular esquerda.

- Estresse Farmacológico – Dipyridamol: As principais indicações de realização do teste farmacológico em detrimento do teste de esforço físico são o uso de β -bloqueadores ou qualquer outra medicação cronotrópica negativa, incompetência cronotrópica, distúrbios neurológicos, ortopédicos ou vasculares, baixa capacidade aeróbica, bloqueio de ramo esquerdo ou ritmo de marcapasso.

As contraindicações ao uso do dipyridamol são doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com componente de hiper-reatividade brônquica, asma brônquica, Bloqueio AV de 2º (Mobitz tipo II, 2:1) ou 3º grau sem marcapasso normofuncionante, síndrome coronariana aguda instável ou com duração inferior a 24 horas, PAS < 90 mmHg, hipersensibilidade ao dipyridamol, uso de substâncias que contenham xantinas nas últimas 24 horas (café, chocolate, chá, banana, refrigerante).

Os principais critérios para interrupção ou antecipação do protocolo do dipiridamol são efeitos colaterais intensos, causando risco iminente ao paciente, segundo a definição do médico-executante, hipotensão arterial < 90 mmHg sintomática, bloqueio AV de 2º ou 3º grau sintomáticos.

Na realização do esforço com dipiridamol o paciente é examinado, momento em que será realizada a aferição da P.A. e ECG (repouso). No tempo ZERO inicia-se a infusão do dipiridamol (dose: 0,56 mg/kg), cuja duração é de 04 minutos. No 6º minuto, aferir novamente a PA e registrar novo ECG (pós dipiridamol) e realizar a injeção do radiofármaco. No 7º minuto, mesmo em pacientes assintomáticos, inicia-se a infusão lenta (pelo menos 90 segundos) de aminofilina 120 mg (05 ml) diluído em 05 ml de SF 0,9%, com possível realização de outro ECG (pós-aminofilina, caso tenha havido alguma alteração eletrocardiográfica importante. Se for evidenciado sintomas permanentes após a primeira injeção da aminofilina, realizar nova infusão lenta (pelo menos 90 segundos) de aminofilina 120 mg (05 ml) diluído em 05 ml de SF 0,9% e realizar novo ECG. Caso o paciente permaneça sintomático, considerar o uso de beta bloqueador venoso, oxigenioterapia e encaminhamento para a Emergência.

As provas farmacológicas realizadas na cardiologia nuclear representam boas alternativas para a avaliação de pacientes com limitação física ou impedimento clínico para se submeterem a testes ergométricos eficazes e compreendem em torno de 20% a 30% de todos os casos encaminhados à cintilografia e aproximadamente 50% dos idosos, sendo os fármacos empregados nessas circunstâncias o dipiridamol, adenosina e o

regadenoson. No nosso estudo o teste farmacológico foi realizado exclusivamente com dipiridamol.

- **Estresse Combinado:** As principais indicações de realização do teste combinado em detrimento dos outros dois é o uso de β -bloqueadores ou qualquer outra medicação cronotrópica negativa, incompetência cronotrópica, distúrbios neurológicos, ortopédicos ou vasculares, que não impeçam o paciente de se movimentar com segurança na esteira ergométrica em baixa velocidade.

A aplicação do dipiridamol ocorre conforme protocolo anterior, porém com paciente se movimentando em esteira ergométrica em velocidade confortável, sem inclinação. (BOKHARI S, et al, 2007; NICOLAU JC, 2002; GUPTA NC, 1992; DEPUYEG, et al 2006; THOMPSON RC et al. 2013).

3.4.1 Aquisição de imagens

A aquisição das imagens foram feitas cerca de 1 hora após injeção em repouso e a outra série de imagens 1 hora após injeção sob stress, sendo injetado o radiofármaco MIBI-99mTc, na dose total de 30 mCi, 7-10 mCi para etapa de repouso e 20 – 25 mCi para etapa de estresse, considerando que as duas fases foram realizadas no mesmo dia e 15mCi para cada fase quando foram realizadas em dias diferentes, por via de administração intravenosa. A fase do estresse foi realizada sob monitoração cardíaca e supervisão por cardiologista. A aquisição foi realizada com colimador alta resolução, janela de 15% em 140 keV, em decúbito dorsal horizontal, com braços elevados e

posteriormente, somente na etapa de “stress”, em posição prona. O Padrão do SPECT foi 64 passos (“steps”) de 20 segundos, detectores a 90°, matriz 64x64, zoom 1,45.

3.5 Tamanho amostral

O cálculo amostral foi realizado para o teste de McNemar, considerando $\alpha = 0,05$; Poder estatístico = 0,80 ($1 - \beta$; $\beta = 0,20$); acurácia estimada de 0.7 no padrão de referência e acurácia esperada de 0.8 no método teste. O tamanho estimado foi de 111 pares de observações (sujeitos)

Os valores foram estimados com base em estudo que comparam a cintilografia de perfusão miocárdica com angiografia (cateterismo cardíaco), mostram sensibilidade e especificidade de 75% e 79%, respectivamente com estimativa de acurácia de 70%. (JOHANSEN et al., 2005)

3.6 Processamento, critérios de análise dos dados e interpretação de imagens

Os dados foram tabulados de maneira independente pelos profissionais responsáveis pela coleta em banco de dados online.

O banco de dados foi exportado da plataforma online e adaptado para uso nos softwares IBM SPSS *Statistics* e linguagem de programação e ambiente de desenvolvimento R (*R programming language*). Dados perdidos

foram imputados através de imputação simples ou múltipla, de acordo com seu percentual de perdas.

Análises descritivas da amostra foram conduzidas para todas as variáveis coletadas.

A concordância entre avaliadores foi avaliada através do cálculo do coeficiente de concordância kappa de Cohen. A comparação de acurácia entre método de teste e o padrão de referência foi feita através do teste de McNemar.

Foram avaliados defeitos perfusionais em todas as paredes do ventrículo esquerdo, nas imagens em prona e supina, durante a etapa de “stress”, com avaliação de intensidade (grau 0 a 4) e extensão (números de segmentos, utilizando análise semi-quantitativa baseado em 17 segmentos - Anexo 2).

O consenso da interpretação visual semiquantitativa foi realizada. O grau de concentração do radiofármaco foi graduado numa escala de 5 pontos (0, normal; 1, discreto; 2, moderado; 3, acentuado e 4, ausência de captação detectável de traçador em um segmento). As imagens foram interpretadas separadamente por três observadores experientes cegos para todos os dados clínicos, tipo de estresse e resultado da angiografia coronariana. Em caso de resultados ambíguos, houve reavaliação conjunta e determinação de resultado de consenso entre os observadores, ainda de forma cega em relação aos outros resultados. A partir da somatória das pontuações da etapa de estresse se obteve o SSS (“summed stress score”) e da etapa de repouso o SRS (“summed rest score”). Considerando a divisão do de 100% do ventrículo

esquerdo m 17 segmentos, cada segmento corresponde a 5,88% do ventrículo esquerdo e considerando a possibilidade de 4 pontos por segmento, cada ponto significa 1,44% de ventrículo esquerdo.

Um estudo SPECT com um escore de estresse somado (Summed Stress Score -SSS) (a soma dos pontos de estresse para todos os segmentos) de 4 ou mais e pelo menos 1 segmento com um escore de estresse de 2 ou maior foi considerado anormal (estudo positivo). No caso de um estudo positivo, os defeitos segmentares podem ser definidos como fixos / irreversíveis (stress / repouso: 2/2, 3/3, 4/4), minimamente reversíveis (3/2, 4/3), achado misto/parcialmente reversíveis (2/1, 3/1, 4/2), ou reversível (2/0, 3/0, 4/1, 4/0). (JOHANSEN et al., 2005)

Em relação à angiografia coronária foi realizada com técnica padronizada e analisada sem conhecimento dos resultados do CPM DAC significativa foi definida como a presença de pelo menos 1 estenose de artéria coronária de 70% ou mais em uma artéria epicárdica maior. Para fins de comparação, os critérios do “National Heart, Lung, and Blood Surgery Clinical Surgery Study” (50% esquerda principal ou 70% em outras grandes artérias coronárias) também foram considerados. (JOHANSEN et al., 2005)

Posteriormente foram comparados os dados, buscando incongruência na avaliação, além de identificar relação com medidas antropométricas e comorbidades, visando a indicação de um subgrupo que se beneficie da realização de imagens em prona na prática clínica.

Foram avaliados os fatores de risco para DAC, entre eles: HAS, arritmias, IAM Antigo, doença renal crônica, asma, marca-passo, IAM atual,

incapacidade física, dislipidemia, história familiar, diabetes, angioplastia, revascularização miocárdica, tabagismo, ex-tabagista, exame pré-operatório, exame de viabilidade. Além desses fatores de risco, foram avaliados os antecedentes/sintomas referidos, como: assintomática, palpitações, dispneia, dor atípica, síncope, dor típica e tontura.

Tratamento e outras avaliações pertinentes aos achados da Cintilografia de Perfusão Miocárdica foram avaliados e conduzidos conforme a decisão do médico solicitante, não constituindo objetivo deste estudo (estudo sem intervenção), embora o resultado do exame sabidamente contribua para o manejo dos pacientes.

Para avaliação do fenômeno de “Gestalt”, os exames foram submetidos a nova análise visual, de forma intuitiva, onde o avaliador apenas determinava se era positivo para DAC ou negativo para DAC. Informações clínicas ou antropométricas não foram fornecidas ao paciente, sendo uma avaliação intuitiva “cega”.

Valores de sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RV+) e razão de verossimilhança negativa (RV-) assim como acurácia foram calculados para os dois métodos. Gráficos apresentando os valores de sensibilidade e especificidade com seus respectivos intervalos de confiança foram construídos.

Foram comparados os valores de sensibilidade e especificidade pelo teste de comparação de proporções. Três testes de hipóteses alternativas foram considerados: menor ($<$), maior ($>$) e diferente ($\neq$). O nível de significância adotado foi de 5%.

As análises foram realizadas nos softwares estatísticos SPSS v.25 for Windows, Stata v.14 for Windows e MedCalc.

As características dos participantes do estudo foram apresentadas pelas estatísticas descritivas segundo o tipo de variável analisada. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências e porcentagens. As variáveis quantitativas foram apresentadas pela média, mediana, desvio padrão, valor mínimo e valor máximo.

Na associação entre variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher de acordo com o número de valores esperados. Quando comparados dois grupos em relação a uma variável quantitativa foi utilizado o teste t de Student.

Avaliação dos métodos diagnósticos foi realizada com o cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, assim como a acurácia (porcentagem total de acertos entre os verdadeiros positivos e verdadeiros negativos).

A concordância entre avaliadores foi medida pelo coeficiente de concordância kappa (κ) e apresentado com seu respectivo intervalo de confiança de 95%.

Os fatores associados com a doença arterial coronariana foram avaliados pela regressão logística. Inicialmente foram calculados os valores de odds ratio (OR) e seus intervalos de confiança de 95% para as variáveis de forma univariada. As variáveis que resultaram significativas na análise univariada foram consideradas como candidatas para a construção do modelo de regressão múltiplo, incluindo também possíveis fatores de confusão. Além dos valores de OR também foram calculados os coeficientes de regressão,

permitindo o cálculo da probabilidade de DAC no grupo de indivíduos estudados.

O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes de hipóteses. As análises estatísticas foram realizadas no software estatístico SPSS v.25 for Windows.

3.7 Nomenclatura dos grupos para análise estatística

Os grupos da análise estatística foram definidos conforme modelo de avaliação pelos observadores. Sendo:

- a) Consenso Geral Combinado: É o consenso entre os três observadores, de forma “cega”, avaliando as imagens em posições supina e prona, em conjunto. Grupo Teste.
- b) Consenso Geral Supino: É o consenso entre os três observadores, de forma “cega”, avaliando as imagens em posição supina apenas. Grupo Padrão de Referência.
- c) Laudo Geral Impressão: É a avaliação de um único observador, de forma “cega”, onde se define apenas estudo positivo ou negativo, de forma relativamente rápida, sem avaliação de regiões ou extensão das alterações perfusionais. Grupo para análise de “*Gestalt*”.
- d) Laudo geral não-cego impresso: É o laudo emitido pelo SMN, de forma não “cega”, realizada por dois observadores em consenso,

que além das características clínicas, possuíam acesso a imagens em posições prona e supina.

4 Resultados

4.1 Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes

Foram coletados 129 pacientes no total. Cinco (5) foram excluídos no total, sendo três (3) por não terem condições clínicas de realizar imagem em decúbito dorsal (prona – grupo teste), um (1) por solicitar saída da pesquisa e um (1) devido inconsistência na data de nascimento registrada no TCLE e no arquivo de imagem. Restaram então 124 pares de imagens para análise estatística (o número de pacientes esperado era de 111 pares).

Dos 124 pacientes a serem analisados, temos 43 mulheres e 81 homens, com idade entre 25 e 88 anos (média 60,5 anos). As comorbidades mais comuns são hipertensão arterial sistêmica (95 pacientes), diabetes tipo II (40 pacientes) e tabagismo (26 pacientes).

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes participantes do estudo segundo o resultado do cateterismo, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Característica		CATE		Total	Valor de p
		Negativo	Positivo		
		n = 61	n = 63	n = 124	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Idade (anos)	Média (DP)	60,1 (11,1)	60,9 (11,2)	60,5 (11,1)	0,700 ¹
	Mediana (mín-máx)	61 (25-83)	59 (31-88)	60 (25-88)	
Sexo	Masculino	33 (54,1)	48 (76,2)	81 (65,3)	0,010 ²
	Feminino	28 (45,9)	15 (23,8)	43 (34,7)	
Raça	Branco	5 (10,4)	9 (20,5)	14 (15,2)	0,430 ³
	Negro	8 (16,7)	8 (18,2)	16 (17,4)	
	Pardo	34 (70,8)	27 (61,4)	61 (66,3)	
	Amarelo	1 (2,1)	0	1 (1,1)	
Tabagismo	Não fuma	51 (83,6)	47 (74,6)	98 (79,0)	0,360 ³
	Ex-tabagista	8 (13,1)	11 (17,5)	19 (15,3)	
	Tabagista atual	2 (3,3)	5 (7,9)	7 (5,6)	
Histórico familiar	Não	41 (67,2)	45 (71,4)	86 (69,4)	0,611 ²

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes participantes do estudo segundo o resultado do cateterismo, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.(continuação)

Característica		CATE		Total	Valor de p
		Negativo	Positivo	n = 124	
		n = 61	n = 63	n (%)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Hipertensão arterial	Sim	20 (32,8)	18 (28,6)	38 (30,6)	0,246 ²
	Não	17 (27,9)	12 (19,0)	29 (23,4)	
Diabetes	Sim	44 (72,1)	51 (81,0)	95 (76,6)	<0,001 ²
	Não	51 (83,6)	33 (52,4)	84 (67,7)	
Arritmias	Sim	10 (16,4)	30 (47,6)	40 (32,3)	0,112 ³
	Não	56 (91,8)	62 (98,4)	118 (95,2)	
Asma	Sim	5 (8,2)	1 (1,6)	6 (4,8)	0,496 ³
	Não	61 (100)	61 (96,8)	122 (98,4)	
Dislipidemia	Sim	0	2 (3,2)	2 (1,6)	0,072 ²
	Não	29 (47,5)	20 (31,7)	49 (39,5)	
	Sim	32 (52,5)	43 (68,3)	75 (60,5)	

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo. ¹ Teste t de Student; ² Teste qui-quadrado de Pearson; ³ Teste exato de Fisher.

As características sociodemográficas, hábitos de vida e clínicas dos 124 participantes são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. Houve associação significativa entre sexo e a presença de DAC ($p=0,010$). Pessoas com diabetes também foram associadas com a presença de DAC ($p<0,001$) (Tabela 1). A ocorrência de infarto agudo do miocárdio prévio e antigo também foi associada com DAC ($p<0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes participantes do estudo segundo o resultado do cateterismo, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Característica		CATE		Total n = 124	Valor de p
		Negativo n = 61	Positivo n = 63		
		n (%)	n (%)	n (%)	
IAM prévio	Não	58 (95,1)	44 (69,8)	102 (82,3)	<0,001 ¹
	Sim	3 (4,9)	19 (30,2)	22 (17,7)	
IAM antigo	Não	57 (93,4)	43 (68,3)	100 (80,6)	<0,001 ¹
	Sim	4 (6,6)	20 (31,7)	24 (19,4)	
IAM atual	Não	61 (100)	62 (98,4)	123 (99,2)	1 ²
	Sim	0	1 (1,6)	1 (0,8)	
Angioplastia	Não	51 (83,6)	46 (73,0)	97 (78,2)	0,153 ¹
	Sim	10 (16,4)	17 (27,0)	27 (21,8)	
Doença renal crônica	Não	60 (98,4)	61 (96,8)	121 (97,6)	1 ¹
	Sim	1 (1,6)	2 (3,2)	3 (2,4)	
Marca passo	Não	61 (100)	62 (98,4)	123 (99,2)	1 ²
	Sim	0	1 (1,6)	1 (0,8)	
Pré-operatório	Não	59 (96,7)	60 (95,2)	119 (96,0)	1 ²
	Sim	2 (3,3)	3 (4,8)	5 (4,0)	
Viabilidade	Não	61 (100)	63 (100)	124 (100)	NA
Incapacidade física	Não	61 (100)	57 (90,5)	118 (95,2)	0,028 ²
	Sim	0	6 (9,5)	6 (4,8)	
Revascularização miocárdica	Não	57 (93,4)	53 (84,1)	110 (88,7)	0,101 ¹
	Sim	4 (6,6)	10 (15,9)	14 (11,3)	
Assintomática	Não	47 (77,0)	45 (71,4)	92 (74,2)	0,475 ¹
	Sim	14 (23,0)	18 (28,6)	32 (25,8)	
Sincope	Não	60 (98,4)	63 (100)	123 (99,2)	0,492 ²
	Sim	1 (1,6)	0	1 (0,8)	
Palpitações	Não	56 (91,8)	63 (100)	119 (96,0)	0,026 ²
	Sim	5 (8,2)	0	5 (4,0)	
Dor típica	Não	53 (86,9)	53 (84,1)	106 (85,5)	0,663 ¹
	Sim	8 (13,1)	10 (15,9)	18 (14,5)	
Dispneia	Não	51 (83,6)	55 (87,3)	106 (85,5)	0,559 ¹
	Sim	10 (16,4)	8 (12,7)	18 (14,5)	
Tontura	Não	60 (98,4)	63 (100)	123 (99,2)	0,492 ²
	Sim	1 (1,6)	0	1 (0,8)	
Dor atípica	Não	45 (73,8)	46 (73,0)	91 (73,4)	0,924 ¹
	Sim	16 (26,2)	17 (27,0)	33 (26,6)	
Outros sintomas	Não	61 (100)	63 (100)	124 (100)	NA
Dor não anginosa	Não	61 (100)	63 (100)	124 (100)	NA
Ecocardiograma	Não	21 (34,4)	20 (31,7)	41 (33,1)	0,751 ¹
	Sim	40 (65,6)	43 (68,3)	83 (66,9)	
CPM prévia	Não	60 (98,4)	63 (100)	123 (99,2)	0,492 ²
	Sim	1 (1,6)	0	1 (0,8)	

IAM: infarto agudo do miocárdio; NA: não avaliável. ¹ Teste qui-quadrado de Pearson; ² Teste exato de Fisher.

4.2 Valores e Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia por regiões

Na Tabela 3 são apresentados os resultados considerando o padrão ouro (CATE) e as avaliações de consenso geral combinado e supino, laudo geral impressão e não-cego. A sensibilidade variou entre 47,6% e 79,4%. A especificidade se mostrou superior à sensibilidade sendo o valor mínimo de 67,2% e o máximo de 88,5%. Salienta-se que os valores de acurácia são avaliados num grupo de pacientes onde o resultado da CPM não interferiu na decisão de realizar ou não a angiografia coronariana, sendo uma medida sem viés de referência.

Tabela 3. Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso geral combinado, consenso geral supino, laudo geral impressão e laudo geral não-cego em relação ao padrão ouro (CATE), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Geral CATE	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
<i>Consenso geral combinado</i>	47,6%	88,5%	81,1%	62,1%	67,7%
<i>Consenso geral supino</i>	68,3%	75,4%	74,1%	69,7%	71,8%
<i>Laudo geral impressão</i>	71,4%	75,4%	75,0%	71,9%	73,4%
<i>Laudo geral não-cego impresso</i>	79,4%	67,2%	71,4%	75,9%	73,4%

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Na Tabela 4 são apresentados os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia para as medidas de consenso combinado (prona/supino) e supino em relação a cada uma das artérias.

A sensibilidade variou entre 15,4% a 42,1%. Por outro lado, o menor valor de especificidade foi de 77,9% para o consenso supino em CD, e a maior especificidade foi encontrada para o consenso combinado em DA (94,1%).

Tabela 4. Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso combinado e consenso supino para as localizações da artéria descendente anterior (DA), artéria circunflexa (CX) e artéria coronária direita (CD), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
<i>DA</i>					
<i>Consenso combinado</i>	15,4%	94,1%	54,5%	70,8%	69,3%
<i>Consenso supino</i>	17,9%	89,4%	43,8%	70,4%	66,9%
<i>CX</i>					
<i>Consenso combinado</i>	22,6%	92,5%	50,0%	78,2%	75,0%
<i>Consenso supino</i>	29,0%	89,2%	47,4%	79,0%	74,2%
<i>CD</i>					
<i>Consenso combinado</i>	28,9%	89,5%	55,0%	74,0%	71,0%
<i>Consenso supino</i>	42,1%	77,9%	45,7%	75,3%	66,9%

DA: artéria descendente anterior; CX: artéria circunflexa; CD: artéria coronária direita; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Valores de acurácia foram calculados de forma estratificada para as categorias das variáveis: sexo, idade, histórico familiar, diabetes mellitus, hipertensão arterial, angioplastia, dislipidemia, assintomática, dor atípica e positividade em ecocardiograma. Os resultados dos subgrupos de sexo e presença ou não de diabetes mellitus são apresentados nas tabelas 5 a 8. Os demais subgrupos se comportaram de forma semelhante ao grupo geral do estudo e não foram apresentados.

Tabela 5. Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso combinado e consenso supino para as localizações da artéria descendente anterior (DA), artéria circunflexa (CX) e artéria coronária direita (CD) segundo sexo, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Sexo	Homens					Mulheres				
	S	E	VPP	VPN	Acurácia	S	E	VPP	VPN	Acurácia
<i>DA</i>										
<i>Consenso combinado</i>	14,7%	95,7%	71,4%	60,8%	61,8%	20,0%	92,1%	25,0%	89,7%	83,7%
<i>Consenso supino</i>	17,6%	89,4%	54,5%	60,0%	59,3%	20,0%	89,5%	20,0%	80,0%	81,4%
<i>CX</i>										
<i>Consenso combinado</i>	19,2%	92,7%	55,6%	70,8%	69,2%	40,0%	92,1%	40,0%	92,1%	86,1%
<i>Consenso supino</i>	26,9%	89,1%	53,8%	72,1%	69,1%	40,0%	89,5%	33,3%	91,9%	83,8%
<i>CD</i>										
<i>Consenso combinado</i>	32,1%	84,9%	52,9%	70,3%	66,7%	20,0%	97,0%	66,7%	80,0%	79,1%
<i>Consenso supino</i>	46,4%	67,9%	43,3%	70,6%	60,4%	30,0%	93,9%	60,0%	81,6%	79,1%

DA: artéria descendente anterior; CX: artéria circunflexa; CD: artéria coronária direita; S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Tabela 6. Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso geral combinado, consenso geral supino, laudo geral impressão e laudo geral não-cego em relação ao padrão ouro (CATE) segundo sexo, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Sexo	Homens					Mulheres				
	S	E	VPP	VPN	Acurácia	S	E	VPP	VPN	Acurácia
<i>Geral CATE</i>										
<i>Consenso geral combinado</i>	54,2%	90,9%	89,7%	57,7%	69,1%	26,7%	85,7%	50%	68,6%	65,1%
<i>Consenso geral supino</i>	79,2%	72,7%	80,9%	70,6%	76,5%	33,3%	78,6%	45,5%	68,8%	62,8%
<i>Laudo geral impressão</i>	81,3%	78,8%	84,8%	74,3%	80,2%	40,0%	71,4%	42,9%	69,0%	60,5%
<i>Laudo geral não-cego impresso</i>	83,3%	69,7%	80,0%	74,2%	77,8%	66,7%	64,3%	50,0%	78,3%	65,2%

S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Tabela 7. Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso combinado e consenso supino para as localizações da artéria descendente anterior (DA), artéria circunflexa (CX) e artéria coronária direita (CD) segundo diabetes mellitus, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Diabetes	Não					Sim				
	S	E	VPP	VPN	Acurácia	S	E	VPP	VPN	Acurácia
<i>DA</i>										
<i>Consenso combinado</i>	14,3%	96,8%	60,0%	77,2%	76,2%	16,7%	86,4%	50,0%	55,9%	55,0%
<i>Consenso supino</i>	19,0%	90,5%	40,0%	77,0%	72,7%	16,7%	86,4%	50,0%	55,9%	55,0%
<i>CX</i>										
<i>Consenso combinado</i>	15,4%	91,5%	25,0%	85,5%	79,8%	27,8%	95,5%	83,3%	61,8%	65,0%
<i>Consenso supino</i>	23,1%	88,7%	27,3%	86,3%	78,6%	33,3%	90,9%	75,0%	62,5%	65,0%
<i>CD</i>										
<i>Consenso combinado</i>	38,9%	89,4%	50,0%	84,3%	78,5%	20,0%	90,0%	66,7%	52,9%	55,0%
<i>Consenso supino</i>	50,0%	80,3%	40,9%	85,5%	73,8%	35,0%	70,0%	53,8%	51,9%	52,5%

DA: artéria descendente anterior; CX: artéria circunflexa; CD: artéria coronária direita; S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Tabela 8. Medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso geral combinado, consenso geral supino, laudo geral impressão e laudo geral não-cego em relação ao padrão ouro (CATE) segundo diabetes mellitus, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Diabetes	Não					Sim				
	S	E	VPP	VPN	Acurácia	S	E	VPP	VPN	Acurácia
<i>Geral CATE</i>										
<i>Consenso geral combinado</i>	42,4%	92,2%	82,6%	77,0%	78,6%	36,7%	30,0%	78,6%	26,9%	45,0%
<i>Consenso geral supino</i>	72,7%	78,4%	68,6%	81,6%	76,2%	63,3%	60,0%	82,6%	35,3%	62,5%
<i>Laudo geral impressão</i>	75,8%	76,5%	67,6%	83,0%	76,2%	66,7%	70,0%	87,0%	42,2%	67,5%
<i>Laudo geral não-cego impresso</i>	81,8%	68,6%	62,8%	85,4%	73,8%	76,7%	60,0%	85,2%	46,2%	72,5%

S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Três avaliadores independentes revisaram os exames dos pacientes do estudo. Foi calculado o coeficiente de concordância kappa (κ), quanto mais próximo de 1 indica uma maior concordância. Ressalta-se que embora essas divisões sejam claramente arbitrárias, elas podem fornecer uma referência útil para a discussão. Para auxiliar na interpretação do resultado, utiliza-se um teste de hipóteses que avalia se a concordância entre os dois médicos seja puramente aleatória.

Na tabela 09, os resultados são apresentados para cada uma das artérias incluindo os intervalos de confiança e o valor de p sob a hipótese nula que não existe concordância. Pobre concordância foi observada para o DA supino entre os avaliadores 1 e 2 ($\kappa=0,190$) e concordância leve entre os avaliadores 1 e 3 na mesma medida ($\kappa=0,287$); todavia, concordância moderada foi observada entre o observador 1 e 2 na medida de CD supino ($\kappa=0,593$). Em geral, observamos concordância substantiva e quase perfeita ($\kappa>0,61$).

Tabela 09. Concordância entre avaliadores, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

		Coefficiente kappa (κ)	IC95%	Valor de p	Concordância¹
DA combinado	A1 vs. A2	0,783	0,579-0,987	<0,001	Concordância substantiva
	A1 vs. A3	0,783	0,579-0,987	<0,001	Concordância substantiva
	A2 vs. A3	1		<0,001	Quase perfeita
CD combinado	A1 vs. A2	0,641	0,437-0,845	<0,001	Concordância substantiva
	A1 vs. A3	0,900	0,788-1	<0,001	Quase perfeita
	A2 vs. A3	0,756	0,584-0,928	<0,001	Concordância substantiva
CX combinado	A1 vs. A2	0,883	0,752-1	<0,001	Quase perfeita
	A1 vs. A3	0,883	0,752-1	<0,001	Quase perfeita
	A2 vs. A3	1		<0,001	Quase perfeita
Geral combinado	A1 vs. A2	0,785	0,658-0,912	<0,001	Concordância substantiva
	A1 vs. A3	0,898	0,810-0,986	<0,001	Quase perfeita
	A2 vs. A3	0,894	0,804-0,984	<0,001	Quase perfeita
DA supino	A1 vs. A2	0,190	-0,055-0,435	0,003	Concordância pobre
	A1 vs. A3	0,287	0,030-0,544	<0,001	Concordância leve
	A2 vs. A3	0,889	0,766-1	<0,001	Quase perfeita
CD supino	A1 vs. A2	0,593	0,407-0,779	<0,001	Concordância moderada
	A1 vs. A3	0,671	0,514-0,828	<0,001	Concordância substantiva
	A2 vs. A3	0,786	0,655-0,917	<0,001	Concordância substantiva
CX supino	A1 vs. A2	0,778	0,418-0,728	<0,001	Concordância substantiva
	A1 vs. A3	0,778	0,418-0,728	<0,001	Concordância substantiva
	A2 vs. A3	1		<0,001	Quase perfeita
Geral supino	A1 vs. A2	0,573	0,418-0,728	<0,001	Concordância moderada
	A1 vs. A3	0,630	0,489-0,771	<0,001	Concordância substantiva
	A2 vs. A3	0,825	0,721-0,929	<0,001	Quase perfeita

A1: avaliador 1; A2: avaliador 2; A3: avaliador 3. IC95%: intervalo de 95% para kappa.

Fatores associados com doença arterial coronariana

Considerou-se como variável dependente (desfecho) o resultado do CATE geral (presença de doença arterial coronariana – DAC). As variáveis foram analisadas no modelo de regressão logística e valores de odds ratio e

intervalos de confiança de 95% foram calculados tanto para modelo não ajustado como para o modelo final ajustado.

Pacientes do sexo masculino apresentaram maior chance de DAC que as mulheres. Também, pacientes com diabetes tiveram 4,64 vezes chance de DAC comparado com pacientes sem diabetes. A presença de infarto agudo do miocárdio (IAM) antigo e prévio aumentaram também as chances de DAC comparado com pessoas que não tiveram IAM (OR 6,63 e 8,35 respectivamente) (Tabela 10).

Tabela 10. Fatores associados com Doença Arterial Coronariana (DAC) em uma ou mais das grandes artérias, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Característica		OR (IC95%)	Valor de p
<i>Idade (anos)</i>	<60 anos	1	
	≥60 anos	0,68 (0,33-1,37)	0,277
<i>Sexo</i>	Feminino	1	
	Masculino	2,72 (1,26-5,85)	0,011
<i>Raça</i>	Negro/ Pardo	1	
	Branco/ Amarelo	1,80 (0,58-5,55)	0,306
<i>Tabagismo</i>	Não fuma	1	
	Ex-tabagista	1,49 (0,55-4,03)	0,430
	Tabagista atual	2,71 (0,50-14,66)	0,246
<i>Histórico familiar</i>	Não	1	
	Sim	0,82 (0,38-1,76)	0,611
<i>Hipertensão arterial</i>	Não	1	
	Sim	1,64 (0,71-3,81)	0,248
<i>Diabetes</i>	Não	1	
	Sim	4,64 (2,00-10,73)	<0,001
<i>Arritmias</i>	Não	1	
	Sim	0,18 (0,02-1,59)	0,123
<i>IAM antigo</i>	Não	1	
	Sim	6,63 (2,11-20,81)	0,001
<i>IAM prévio</i>	Não	1	
	Sim	8,35 (2,32-30,00)	0,001
<i>Angioplastia</i>	Não	1	
	Sim	1,89 (0,78-4,53)	0,157
<i>Doença renal crônica</i>	Não	1	

Característica		OR (IC95%)	Valor de p
<i>Pré-operatório</i>	Não	1	
	Sim	1,48 (0,24-9,15)	0,676
<i>Revascularização miocárdica</i>	Não	1	
	Sim	2,69 (0,80-9,09)	0,112
<i>Dislipidemia</i>	Não	1	
	Sim	1,95 (0,94-4,05)	0,074
<i>Assintomática</i>	Não	1	
	Sim	1,34 (0,60-3,02)	0,475
<i>Dor típica</i>	Não	1	
	Sim	1,25 (0,46-3,41)	0,663
<i>Dispneia</i>	Não	1	
	Sim	0,74 (0,27-2,03)	0,560
<i>Dor atípica</i>	Não	1	
	Sim	1,04 (0,47-2,31)	0,924
<i>Ecocardiograma</i>	Não	1	
	Sim	1,13 (0,53-2,39)	0,751
<i>Teste de esforço</i>	Negativo	1	
	Positivo	1,49 (0,73-3,05)	0,270

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

A partir das variáveis que resultaram significativas na regressão univariada foram construídos dois modelos de regressão múltiplos. O modelo 1 incluiu as variáveis sexo, diabetes e IAM prévio como fatores independentes associados com a ocorrência de DAC. No modelo 2, as mesmas variáveis foram ajustadas pela idade (variável contínua) como fator de confusão (Tabela 11).

Tabela 11. Fatores associados com Doença Arterial Coronariana (DAC) em uma ou mais das grandes artérias segundo a regressão logística múltipla, Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Característica		DAC	OR (IC95%)	Valor de p	Hosmer-Lemeshow ¹	
		n = 63 n (%)				
Modelo 1					0,482	
Sexo	Feminino	15 (34,9)	1	0,008		
	Masculino	48 (59,3)	3,37 (1,37-8,31)			
Diabetes	Não	33 (39,3)	1	0,001		
	Sim	30 (75,0)	5,00 (1,95-12,86)			
IAM prévio	Não	44 (43,1)	1	0,009		
	Sim	19 (86,4)	5,89 (1,55-22,35)			
Modelo 2						0,251
Sexo	Feminino	15 (34,9)	1	0,007		
	Masculino	48 (59,3)	3,60 (1,41-9,17)			
Diabetes	Não	33 (39,3)	1	0,002		
	Sim	30 (75,0)	4,67 (1,76-12,37)			
IAM prévio	Não	44 (43,1)	1	0,008		
	Sim	19 (86,4)	6,10 (1,60-23,21)			
Idade (anos)	Média (DP)	60,9 (11,2)	1,01 (0,97-1,05)	0,577		

DP: desvio padrão; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%. ¹ Valor de p do teste de ajuste do modelo Hosmer-Lemeshow sob a hipótese nula que o modelo é bom.

Considerando as medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, foram avaliados os valores de razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, dos métodos “consenso supino” e “consenso combinado” (Tabela 12), “laudo geral cego” e “laudo geral não cego” (Tabela 13), além de divisão por regiões de grandes artérias coronárias (Tabelas 14, 15 e 16), todos em relação ao cateterismo (padrão-ouro).

Tabela 12. Medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo dos métodos “consenso supino” e “consenso combinado” em relação ao cateterismo (padrão ouro), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Método	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	Acurácia %	RV+ (IC95%)	RV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
<i>Consenso geral supino</i>	68,3 (55,3-79,4)	75,4 (62,7-85,5)	71,8	2,78 (1,73-4,44)	0,42 (0,29-0,62)	74,1 (61,0-84,7)	69,7 (57,2-80,4)
<i>Consenso geral combinado</i>	47,6 (34,9-60,6)	88,5 (77,8-95,3)	67,7	4,15 (1,97-8,73)	0,59 (0,46-0,76)	81,1 (64,8-92,0)	62,1 (51,0-72,3)
<i>Valor de p</i>							
<i>Supino<Combinado</i>	0,9905	0,0298					
<i>Supino≠Combinado</i>	0,0190	0,0596					
<i>Supino>Combinado</i>	0,0095	0,9702					

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RV+: razão de verossimilhança positivo; RV-: razão de verossimilhança negativo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Tabela 13. Medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo dos métodos “laudo geral cego” e “laudo geral não cego” em relação ao cateterismo (padrão ouro), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Método	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	Acurácia %	RV+ (IC95%)	RV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
<i>Laudo geral cego impressão</i>	71,4 (58,7-82,1)	75,4 (62,7-85,4)	73,4	2,90 (1,82-4,63)	0,38 (0,25-0,57)	75,0 (62,1-85,3)	71,9 (59,2-82,4)
<i>Laudo geral não-cego impressão</i>	79,4 (67,3-88,5)	67,2 (54,0-78,7)	73,4	2,42 (1,65-3,54)	0,31 (0,18-0,51)	71,4 (59,4-81,6)	75,9 (62,4-86,5)
<i>Valor de p</i>							
<i>Laudo cego < Laudo não cego</i>	0,1505	0,8415					
<i>Laudo cego ≠ Laudo não cego</i>	0,3010	0,3169					
<i>Laudo cego > Laudo não cego</i>	0,8495	0,1585					

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RV+: razão de verossimilhança positivo; RV-: razão de verossimilhança negativo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Tabela 14. Medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso supino e consenso combinado para as localizações da artéria descendente anterior (DA), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Método	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	Acurácia %	RV+ (IC95%)	RV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
DA							
<i>Consenso geral supino</i>	18,0 (7,5-33,5)	89,4 (80,9-95,0)	66,9	1,70 (0,68-4,22)	0,92 (0,78-1,08)	43,8 (19,8-70,1)	70,4 (60,8-78,8)
<i>Consenso geral combinado</i>	15,4 (5,9-30,5)	94,1 (86,8-98,1)	79,3	2,62 (0,85-8,05)	0,90 (0,78-1,04)	54,6 (23,4-83,3)	70,8 (61,5-79,0)
Valor de p							
<i>Supino<Combinado</i>	0,6194	0,1322					
<i>Supino≠Combinado</i>	0,7613	0,2644					
<i>Supino>Combinado</i>	0,3806	0,8678					

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RV+: razão de verossimilhança positivo; RV-: razão de verossimilhança negativo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Tabela 15. Medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso supino e consenso combinado para as localizações da artéria circunflexa (CX), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Método	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	Acurácia %	RV+ (IC95%)	RV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
CX							
<i>Consenso geral supino</i>	29,0 (14,2-48,0)	89,3 (81,1-94,7)	74,2	2,70 (1,21-6,03)	0,80 (0,63-1,01)	47,4 (24,5-71,1)	79,1 (70,0-86,4)
<i>Consenso geral combinado</i>	22,6 (9,6-41,1)	92,5 (85,1-96,9)	75,0	3,00 (1,14-7,88)	0,84 (0,69-1,02)	50,0 (23,0-77,0)	78,2 (69,3-85,5)
Valor de p							
<i>Supino<Combinado</i>	0,7192	0,2226					
<i>Supino≠Combinado</i>	0,5616	0,4453					
<i>Supino>Combinado</i>	0,2808	0,7774					

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RV+: razão de verossimilhança positivo; RV-: razão de verossimilhança negativo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Tabela 16. Medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica em relação do consenso supino e consenso combinado para as localizações da artéria coronária direita (CD), Hospital São Rafael, Salvador-Bahia, 2015-2017.

Método	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	Acurácia %	RV+ (IC95%)	RV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
CD							
<i>Consenso geral supino</i>	42,1 (26,3-59,2)	77,9 (67,7-86,1)	76,9	1,91 (1,11-3,29)	0,74 (0,55-1,00)	45,7 (28,8-63,4)	75,3 (65,0-83,8)
<i>Consenso geral combinado</i>	29,0 (15,4-45,9)	89,5 (81,1-95,1)	71,0	2,77 (1,25-6,12)	0,79 (0,64-0,98)	55,0 (31,5-76,9)	74,0 (64,5-82,1)
Valor de p							
<i>Supino<Combinado</i>	0,8846	0,0194					
<i>Supino≠Combinado</i>	0,2308	0,0389					
<i>Supino>Combinado</i>	0,1154	0,9806					

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RV+: razão de verossimilhança positivo; RV-: razão de verossimilhança negativo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Gráfico1. Sensibilidade Consenso supino e combinado, laudo cego e não cego. **Gráfico 2.** Especificidade Consenso supino e combinado, laudo cego e não cego.

Gráfico 3. Sensibilidade DA, CX e CD vs. CATE. **Gráfico 4.** Especificidade DA, CX e CD vs. CATE.

5 Discussão

5.1 Avaliação de acurácia do método

A CPM é um método bastante difundido no Brasil, mesmo com toda a extensão territorial do país. A sua disponibilidade em larga escala, inclusive para pacientes do sistema público de saúde (SUS), permite que seja largamente utilizado na avaliação de DAC. Trata-se de um método não invasivo, que permite a estratificação de DAC em pacientes de baixo risco que não necessitam inicialmente de intervenção invasiva, selecionando aqueles que se beneficiariam de procedimentos adicionais, levando a melhor gestão dos custos de saúde (principalmente do sistema público). Considerando que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e respondem por cerca de 8% do custo total da saúde em nosso país (valor que vem aumentando ano a ano em paralelo com o envelhecimento populacional) e que a gestão de custos de saúde contribui para a redução do desfecho “morte cardiovascular”, se faz necessário identificação de métodos e mudança de protocolos que não envolve o aumento de custos e determinam melhores resultados na avaliação dos pacientes. Potencializar métodos e ferramentas que permitam o diagnóstico acurado de determinada condição sem aumento de custos auxiliam os médicos a guiar a conduta a partir dos seus resultados. A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) tem papel relevante na racionalização dos recursos financeiros para o atendimento do paciente com doença cardiovascular estabelecida ou potencial.

Na literatura, é comum a busca por técnicas que potencializem a COM corrigindo seus possíveis artefatos. Esse estudo avaliar a adição de um posição, mas é possível usar outras técnicas de correção de imagens para esse fim. Kortelainen et al. Por exemplo, estudou dois algoritmos de correção movimento respiratório na COM, demonstrando melhora na qualidade da imagem, apesar de efeitos menores nos volumes do ventrículo esquerdo, movimento da parede, e espessamento da parede. (Kortelainen et al.2021)

O estudo de Johansen et al avaliou a precisão do diagnóstico da Cintilografia de Perfusão Miocárdica em uma população de estudo sem viés de referência pós-teste, em estudo prospectivo de 357 pacientes encaminhados para angiografia coronária, mas sem DAC conhecida. Neste estudo prospectivo sem viés de referência pós-teste, foram observadas uma acurácia e uma sensibilidade inferior à largamente divulgada na literatura indicando que a maior parte dos estudos podem estar influenciados por viés de referência pós-teste. A sensibilidade e especificidade imperfeitas podem refletir diferenças entre anatomia e fisiologia, bem como limitações técnicas do CPM. (Johansen et al 2005)

No nosso estudo, as avaliações da CPM e da Angiografia Coronária foram feitas de forma que os responsáveis pela avaliação não tiveram acesso ao resultado do outro exame. O resultado da CPM não interferiu na decisão de realizar ou não a angiografia coronariana, que já eram referenciados com a devida indicação. Tal conduta determina que os valores de Acurácia, Sensibilidade e Especificidade sejam inferiores aos habitualmente encontrados na literatura, mas compatíveis com dados de estudos que avaliam o método

sem viés de referência pós-teste. Vale observar que no nosso estudo, a taxa de estudos negativos na CPM foi de 54,8% na análise padrão e 63,7% na análise combinada, não sendo o exame, portanto, o motivo para realização de CATE. Diferença entre a positividade do teste “padrão-ouro” também interferem no resultado apresentado, sendo que foi considerando com DAC significativa a presença de pelo menos 1 estenose de artéria coronária de 70% ou mais em uma artéria epicárdica maior. Para fins de comparação, os critérios do “National Heart, Lung, and Blood Surgery Clinical Surgery Study” (50% esquerda principal ou 70% em outras grandes artérias coronárias) também foram considerados. (JOHANSEN et al., 2005, National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study, 1981)

De forma categórica, Miller TD et al avaliou os efeitos do ajuste do viés de referência na sensibilidade e especificidade da CPM para o diagnóstico de doença arterial coronariana. Os autores definem viés de referência quando o resultado de um teste diagnóstico afeta o encaminhamento subsequente para um teste mais definitivo, e portanto influencia a acurácia de testes não invasivos para doença arterial coronariana. Poucos estudo antes desse avaliaram a interferência de tal fator. (Diamond GA. Et al, 1986; Diamond GA. 1990; Schwartz RS, 1993; Morise AP et al. 1995; Cecil MP et al. 1996; Roger VL 1997; Santana-Boado et al. 1998)

No estudo, Miller TD avaliou, em um período de 10 anos, 14.273 pacientes sem doença arterial coronariana conhecida foram submetidos a SPECT de estresse. A angiografia coronária foi realizada dentro de 3 meses após o teste de estresse em 1.853 pacientes (13%). A sensibilidade aparente, especificidade e razão de verossimilhança de SPECT foram determinadas

nesses pacientes e, em seguida, ajustadas para viés de encaminhamento usando duas fórmulas diferentes. A grande maioria (95%) dos pacientes submetidos à angiografia apresentava imagens SPECT anormais. Os valores aparentes para os índices de teste foram uma sensibilidade de 98%, uma especificidade de 13%, uma razão de verossimilhança para um teste positivo de 1,1 e uma razão de verossimilhança para um teste negativo de 0,15. Considerando os índices de teste ajustados para viés de referência (usando os dois métodos) determinaram uma sensibilidade de 65% a 67%, uma especificidade de 67% a 75%, uma razão de verossimilhança para um teste positivo de 2,0 a 2,7 e uma razão de verossimilhança para um negativo teste de 0,44 a 0,52, valores comparáveis ao encontrado no nosso estudo. Concluiu-se que o viés de referência tem um efeito marcante na aparente precisão do SPECT de estresse para o diagnóstico de doença coronariana. (MILLER TD, 2002)

Realizar estudos com desenho que evite esse viés de referência pós-teste produz estimativas de sensibilidade e especificidade e taxas de probabilidade que refletem melhor a precisão da técnica.

No nos estudo, avaliando as medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre os resultados de cintilografia de perfusão miocárdica, considerando os diferentes métodos de interpretação de imagens, percebe-se que não há relevante diferença entre a acurácia do grupo onde foram avaliadas apenas imagens em posição supina e do grupo que avaliamos imagens combinadas (prona e supina), de forma que os avaliadores não tem acesso a informações clínicas (cego”), sendo a acurácia de 71,8% e 67,7%, respectivamente. Entretanto, observa-se variação

positiva e estatisticamente relevante nos valores de Especificidade e Valor Preditivo Positivo (75,4% e 74,1% no supino e 88,5% e 81,1% na avaliação combinada, respectivamente). Esses resultados demonstram que o método utilizado pode ser útil, considerando que na avaliação de uma doença tão prevalente com a DAC, a escolhas de testes diagnósticos não-invasivos, que geram custos e determinarão impacto na condução do paciente, deve apresentar uma maior especificidade, maximizando o VPP, que é mais influenciado por esta. Observa-se que existe uma queda nos valores de Sensibilidade e VPN (68,3% e 69,7% no supino e 47,6% e 62,1% na avaliação combinada, respectivamente), o que determina que o CPM não é um teste indicado para Triagem, considerando que o risco de perder um caso (doente) é alto, afinal os testes de triagem habitualmente minimizam falsos negativos e consequentemente possui alta sensibilidade.

A Razão de Verossimilhança é uma medida muito útil na precisão diagnóstica, sendo definida como a razão entre resultado do teste esperado em indivíduos com uma determinada doença para os indivíduos sem a doença. Diz o quanto é mais provável ter o resultado do teste em particular em indivíduos com a doença do que naqueles sem a doença. Considerando a Razão de Verossimilhança positiva (RV +), que aponta como mais provável que um teste com um resultado positivo possa ocorrer em indivíduos com a doença. Percebe-se um incremento na RV+ de 2,78 para 4,15 quando comparamos a imagem em Supina com a Imagem combinada. Quanto maior for a RV+, mais o teste é indicativo da doença e o seu resultado positivo tem contribuição significativa para o diagnóstico. Trata-se de uma avaliação que independem da prevalência da doença nos grupos examinados.

Salienta-se que a adição de uma imagem em posição prona não traz grande impacto no tempo de exame, não determina custos adicionais e potencializa o método em especificidade e VPP, quando o resultado é avaliado de forma “cega”.

5.2 Avaliação de acurácia por regiões - grandes artérias coronárias

A avaliação da CPM é feita por áreas do mapa polar que determinam a provável artéria coronariana acometida, conforme sua região. A artéria descendente anterior (DA) inicialmente, passa atrás do tronco pulmonar, tendo trajeto anterior entre este vaso e a aurícula atrial esquerda, para alcançar o sulco interventricular, suprimindo a parte mais anterior do ventrículo esquerdo. A artéria circunflexa (CX) se dirige posteriormente, para passar abaixo da aurícula atrial esquerda e atingir o sulco atrioventricular esquerdo e suprir a área mais lateral do ventrículo esquerdo. A artéria coronária direita (CD) se origina do seio coronário direito, transita entre a via de saída do ventrículo direito e a aurícula direita e então segue no sulco atrioventricular direito, suprimindo a parte mais inferior do ventrículo esquerdo. Em análises das regiões correspondentes a cada uma dessas artérias coronárias, observa-se aumento da Especificidade, Valor Preditivo Positivo e acurácia em todas as regiões, demonstrando que a análise combinada é útil também na avaliação da parede anterior e lateral do ventrículo esquerdo. Trata-se de um dado que potencialmente modifica a prática clínica, que habitualmente adiciona a imagem em posição prona para defeito na parede inferior (território de CD) e

em homens. Salienta-se que no subgrupo de homens e a avaliação de território de CD, a especificidade evoluiu de 67,9% para 84,9% quando adicionamos a imagem prona, com diferença superior à observada em territórios de DA e CX que também variaram positivamente de 89,4% para 95,7% e 89,1% para 92,7%, respectivamente. Em mulheres, a atenuação que pode mimetizar defeito de perfusão cardíaca é habitualmente encontrada em parede ântero-septal, relacionada a atenuação mamária, em território de DA e a especificidade variou de 89,5% para 92,1% nesse subgrupo feminino e nessa região.

5.3 Avaliação de subgrupos

Na literatura e na prática clínica diária, as co-morbidades são fatores importantes na escolha dos métodos diagnósticos, sendo por vezes fator preditor independente do resultado. Para avaliar se alguma característica determina um subgrupo que se beneficia particularmente pela adição da imagem prona, valores de acurácia foram calculados de forma estratificada para as categorias das variáveis: sexo, idade, histórico familiar, diabetes mellitus, hipertensão arterial, angioplastia, dislipidemia, assintomática, dor atípica e ecocardiograma. Concordando com toda a literatura vigente, observa-se que os homens possuem maior incremento de especificidade quando adicionamos a imagem prona (de 72,7% para 90,9%), mais expressivo que no grupo feminino (78,6% para 85,7%), embora não se possa desconsiderar o ganho observado nesse grupo, que apresenta VPP comparativamente baixo.

Na fisiopatologia da DAC, existem diferenças dependentes do sexo, que interferem no desenvolvimento, diagnóstico e resultados do tratamento para DAC. (Harvey RE, 2015) O Estudo WISE identificou padrões de placa da artéria coronária em mulheres que diferiam dos observados em homens. (Shaw LJ, 2006; Bairey Merz CN, 2006) Salienta-se que os fatores que contribuem para as diferenças no desenvolvimento de placas em homens e mulheres ainda precisam ser elucidados, afinal a maioria dos estudos desses mecanismos foi desenvolvida em animais de experimentação do sexo masculino e não está claro até que ponto esses mesmos processos estão presentes em mulheres. Os sintomas de CAD variam de acordo com o sexo. A dor torácica é menos preditiva de DAC em mulheres do que em homens (McSweeney JC, 2003; Douglas OS, 1996). As mulheres freqüentemente experimentam sintomas prodrômicos antes ou durante o infarto agudo do miocárdio, incluindo fadiga incomum, distúrbios do sono e falta de ar (McSweeney JC, 2003). A variabilidade de sintomas devem ser totalmente reconhecidos para diagnosticar com precisão a DAC em mulheres, especialmente porque muitas mulheres podem ser submetidas a um procedimento de angiografia invasiva quando na verdade não têm DAC (Sharaf BL, 2001). A CPM se mostra promissora no diagnóstico de mulheres com DAC, sendo capaz de diagnosticar DAC em mulheres de baixo risco, e talvez ainda mais eficaz em mulheres de alto risco do que em homens de alto risco (Amanullah AM, 1997; Hachamovitch R, 1996). Dados que são corroborados com o nosso estudo, que demonstra poder diagnóstico na nossa população.

Uma meta-análise determinou que 26 estudos SPECT tiveram uma sensibilidade média de 84,2% e uma especificidade média de 78,7% em

mulheres (Iskandar A, 2013), estas com grupos selecionados de forma que podem apresentar viés de referência. Esses estudos mostraram diferenças de sexo claras na utilidade de várias estratégias de diagnóstico de DAC, e esse conhecimento pode levar a melhores tratamentos e resultados para mulheres com DAC, pois há disparidades sexuais no tratamento.

No grupo de portadores de Diabetes, observa-se uma queda expressiva nos valores de Sensibilidade, Especificidade e Acurácia (63,3%, 60% e 62,5% para o grupo supino e 36,7%, 30% e 45% para o grupo combinado, respectivamente). Vale ressaltar que 32,3% (40 pacientes) do grupo estudado possuíam diagnóstico de Diabetes tipo 2, dado que demonstra a necessidade de observarmos esse subgrupo com especial atenção. Donghee H. et al avaliou a prevalência e o impacto prognóstico das doenças cardiovasculares diferem entre pacientes com ou sem diabetes. Foi avaliado as diferenças na prevalência e prognóstico da isquemia miocárdica entre pacientes com e sem diabetes. Em conclusão, pacientes com diabetes com isquemia mínima tiveram risco de comparável aos pacientes sem diabetes com isquemia significativa. (Donghee H. et al, 2019)

Considerando que observamos a expressiva queda na especificidade e valor preditivo positivo na análise combinada em pacientes diabéticos nos levam a considerar que alterações mínimas indicativas de isquemia nesse subgrupo devem ser valorizadas na prática clínica. Os demais subgrupos avaliados variaram conforme os valores gerais apresentados.

A forma considerada padrão para realizar um laudo de Cintilografia de Perfusão do Miocárdio não é rigorosamente protocolada por sociedades

médicas. No entanto, as associações europeias de Medicina Nuclear (EANM) e de Imagem Cardiovascular (EACVI), divulgaram consenso para guiar essa análise visual e são modelos bem estabelecidos também no Brasil. Algumas informações são classificadas como necessárias, recomendadas e opcionais para compor o laudo de CPM, principalmente relacionado a co-morbidades. (Trägårdh E, 2015)

5.4 Fenômeno “Gestalt” através de interpretação de imagens de forma intuitiva e sem informações clínicas

No processo de realização da CPM, além dos artefatos de imagem e processamento, experiência do avaliador, conhecimento ou não de dados clínicos, particularidades individuais dos pacientes (definição de subgrupos) e probabilidade pré-teste podem interferir nas decisões do avaliador no momento do laudo. Habitualmente o conhecimento das características pessoais e comorbidades, ambos utilizados nos algoritmos de probabilidade pré-teste, são os dados que mais influenciam a tomada de decisão do observador/avaliador e se faz necessário evidências de que interferem de forma positiva no laudo. Ao questionar as evidências dessas afirmações e dessa interferência, constatamos no presente estudo que o laudo Impressão (intuitivo cego) apresentou acuraria idêntica com laudo não-cego (73,4%), observados na Tabela 3. Entretanto, ao observarmos a Sensibilidade e Especificidade do método, vemos o laudo intuitivo cego revelou especificidade superior ao laudo geral não-cego (75,4% e 67,2%, respectivamente) e a sensibilidade se apresenta inferior (71,4% e 79,4%, respectivamente). O dado demonstra que a análise de informações

clínicas no momento do laudo tem impacto significativo na sensibilidade e especificidade do método, o que pode ser explicado pela “Gestalt”. Entretanto, contradizendo o que se esperava, avaliar as imagens de forma cega tem impacto de melhorar a especificidade, benéfico para o método no momento que é utilizado para a avaliação de DAC. Ao analisarmos a imagem de um paciente com diversas co-morbidades, naturalmente “ajustamos” nosso olhar para encontrar alterações perfusionais, probabilidade e valor predito que são acessados através do processo de compreensão/experiência do avaliador, mas não imaginamos o real impacto dessa análise. A causa (co-morbidades e alta probabilidade pré-teste) e a consequência (DAC) dos eventos se unem numa busca pela alteração perfusional, mas essa alteração, quando descrita, pode ser classificada posteriormente como um falso-positivo. Esses pensamentos auxiliam o avaliador a julgar eventos e a tomar decisões a todo tempo. O que se percebe é que para o momento do algoritmo diagnóstico em que o CPM é utilizada, a maior especificidade é o que traz mais ganho para a correta condução do paciente, portanto, de forma não habitual na literatura, o laudo de forma “cega”, sem interferência de informações adicionais traz esse ganho de especificidade e pode ser utilizado. A exemplo, pesquisadores brasileiros avaliaram a acurácia da probabilidade de DAC baseada no julgamento clínico das características de dor torácica e, assim como no presente estudo, a inclusão de todas as informações clínicas (portanto, o Gestalt), mostrou carecer de precisão diagnóstica. (Sá D, 2017)

5.5 Avaliação de concordância entre os observadores cegos.

Quando determinamos a análise de imagens combinadas, como propomos nesse estudo, o grande objetivo é reduzir a taxa de falso-positivos na avaliação, que geralmente ocorrem devido artefatos de imagem. Como já exposto, o artefato de atenuação é reduzido pelo uso das duas imagens. Existem inclusive novos programas de processamento que corrigem esses artefatos, auxiliando os avaliadores na interpretação. Entretanto, não podemos também esquecer de artefatos de movimento e de “roubo de contagens” por áreas próximas ao coração com alta concentração fisiológica do material radioativo. Quando controlamos esses fatores e comprovamos que há um aumento e especificidade na adoção da análise de imagens combinadas, surge a necessidade de avaliarmos se o uso das imagens combinadas altera ou não a concordância entre os avaliadores. Lidamos com análise visual da CPM, com análise subjetiva que pode variar entre os observadores, pela experiência ou qualidade do treinamento. Estudos anteriores avaliaram vários fatores que afetam a concordância interobservador, incluindo qualidade da imagem, experiência do leitor, padronização da exibição da imagem e quantificação computadorizada. (WACKERS, 1993; HENDEL, 1994; GOLUB 1999)

Slomka P al, em 2014, realizou um estudo para avaliar o impacto da imagem combinada na correlação e concordância interobservador. Provou que a correlação interobservador, a concordância, e o intervalo de confiança melhoraram significativamente quando as imagens em pronação foram adicionadas. Assim como no presente trabalho, eles também provaram que

existem correção dos artefatos de atenuação tanto em homens como em mulheres, reduzindo atenuação na parede inferior e septal. A combinação de imagens supina e prona permite ao leitor eliminar esses artefatos comuns, possivelmente explicando a melhora na correlação e concordância entre os observadores. (SLOMKA PE, 2014)

No nosso estudo, conforme Tabela 09, observamos que a concordância entre os observadores melhoraram no território das três artérias coronárias, se mantendo com Concordância Substantiva ou Quase Perfeita quando avaliamos as imagens combinadas, em especial no território de CX, onde vemos Concordância Quase Perfeita. Esse dado é de grande importância para que resultados de CPM, que são utilizados para mudança de conduta, sejam mais padronizados e uniformes, sendo de forma independente um bom motivo para adoção das imagens combinadas em todos os pacientes, caso não possuam impossibilidade de posicionamento.

6 Conclusões

A adoção de imagens combinadas (em posição prona e supina) na avaliação visual da CPM não trouxe impacto direto na Acurácia do método na nossa população, mas determina aumento na Especificidade e na Valor Preditivo Positivo, além de melhora relevante nos valores de RV+ e RV-. Esses benefícios são identificados inclusive quando avaliamos por regiões de grandes artérias coronárias, população masculina e feminina, e em subgrupos de fatores de risco, exceto para o subgrupo de pacientes diabéticos, grupo que apresentou queda na especificidade e valor preditivo positivo na análise combinada, sendo indicado que alterações mínimas indicativas de isquemia nesse subgrupo devem ser valorizadas na prática clínica. Os demais subgrupos avaliados variaram conforme os valores gerais apresentados.

Ao avaliarmos a possível interferência da inclusão de características clínicas nas decisões do avaliador no momento do laudo, o que pode levar ao fenômeno “Gestalt”, o laudo intuitivo cego revelou especificidade superior ao laudo geral não-cego (75,4% e 67,2%, respectivamente) e a sensibilidade se apresenta inferior (71,4% e 79,4%, respectivamente), com acurácia de ambos os modelos idêntica. Contradizendo o que se esperava, avaliar as imagens de forma cega melhora a especificidade, ideal para o momento do algoritmo diagnóstico em que o CPM é utilizada, trazendo ganho para a correta condução do paciente.

A concordância entre os observadores melhoraram no território das três artérias coronárias, se mantendo com Concordância Substantiva ou quase perfeita quando avaliamos as imagens combinadas, em especial no território de

CX, onde vemos Concordância Quase Perfeita, dado que justifica a adição da imagem prona na aquisição da CPM, quando possível.

Considerando que a adição de uma imagem em posição prona na realização da CPM não traz grande impacto no tempo de exame, não determina custos adicionais e potencializa o método em relação a sua especificidade e concordância entre observadores, deve ser considerada na prática clínica de forma rotineira.

Anexo 1 – Ficha para coleta de dados dos prontuários

INSTRUMENTO DE COLETA

IDENTIFICAÇÃO

Nome:	Idade:
Procedência:	
Data de nascimento:	Sexo: [1]Feminino [0] Masculino
Atendimento:	
Raça: Raça (auto-referido) [1] Branco [2] Negro [3] Pardo [4] Amarelo [5] Indio	

DOENÇAS PRÉVIAS

HAS	[1] Sim [0] Não	História Familiar	[1] Sim [0] Não
Arritmias	[1] Sim [0] Não	Diabetes	[1] Sim [0] Não
IAM Antigo	[1] Sim [0] Não	Angioplastia	[1] Sim [0] Não
Renal Crônica	[1] Sim [0] Não	Tabagismo	[1] Sim [0] Não
Asma	[1] Sim [0] Não	Ex-tabagista	[1] Sim [0] Não
Marca-Passo	[1] Sim [0] Não	Pré-operatório	[1] Sim [0] Não
IAM atual	[1] Sim [0] Não	Viabilidade	[1] Sim [0] Não
Incapacidade	[1] Sim [0] Não	Revascularização	[1] Sim [0] Não
Dislipidemia	[1] Sim [0] Não	Miocárdica	

SINTOMAS

Assintomática	[1] Sim [0] Não	Síncope	[1] Sim [0] Não
Palpitações	[1] Sim [0] Não	Dor típica	[1] Sim [0] Não
Dispneia	[1] Sim [0] Não	Tontura	[1] Sim [0] Não
Dor atípica	[1] Sim [0] Não	Outros:	
Dor não anginosa	[1] Sim [0] Não		

EXAMES

Ecocardiograma: [1] Sim [0] Não Descrever:		
CPM Prévia: [1] Sim [0] Não		
Cineangiocoronariografia: Alterado? [1] Sim [0] Não		
Resultado CATE (%): DA: CX: CD:		
Teste de Esforço: TE: [1] Sim [0] Não DIPI: [1] Sim [0] Não COMB: [1] Sim [0] Não		
Alterado?: [1] Sim [0] Não		
Resultado:		
IAM Prévio [1] Sim [0] Não	Data: / /	Internação:
Revascularização Miocárdica Transcutânea		[1] Sim [0] Não
CPM:		
Normal:		[1] Sim [0] Não
Se alterada, pontuar no segmento

Outro achado além de alterações perfusionais:	[1] Sim [0] Não
Se SIM, quais:	

TRATAMENTO

Tratamento prévio:	[1] Sim [0] Não
Se SIM, citar drogas, local, data e tempo:	

Tratamento Posterior:	[1] Sim [0] Não
Se SIM, citar drogas, local, data e tempo:	

Anexo 2 – Segmentação do Miocárdio

Segmentação do Miocárdio

Modelo de 17 segmentos

1- anterior basal	7- anterior médio	13- anterior apical
2- ântero-septal basal	8- ântero-septal médio	14- septal apical
3- infero-septal basal	9- infero-septal médio	15- inferior apical
4- inferior basal	10- inferior médio	16- lateral apical
5- infero-lateral basal	11- infero-lateral médio	17- ápice
6- ântero-lateral basal	12- ântero-lateral médio	

Distribuição habitual dos territórios arteriais:

- Descendente anterior
- Circunflexa
- Coronária direita

Eixo menor

apical

médio

basal

Eixo longo vertical

Anterior

Inferior

Eixo longo horizontal

Septal

Lateral

Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO COMBINADA DE IMAGENS DE CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA EM POSIÇÃO PRONA E SUPINA.

PESQUISADOR : Dr. Lucas de Oliveira Vieira

CARGO/FUNÇÃO: Pesquisador

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 24.205 BA

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO

☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☐**4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos****FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

- 1 – Desenho do estudo e objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar imagens combinadas em posição supina (de barriga para cima) e prona (de barriga para baixo) de cintilografia de perfusão miocárdica, pretendendo avaliar qual tipo de imagem (foto) é melhor para avaliar o coração, relacionando essas imagens com medidas antropométricas (peso, altura e medida do busto) e outros exames que sejam realizados por solicitação do médico assistente, como o cateterismo cardíaco.;
- 2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados: Podemos fazer dois tipos de procedimentos de “estresse”, acompanhado por um cardiologista, antes das imagens (foto), conforme seu médico solicitou. Durante a etapa de estresse, o médico estará ao seu lado monitorando o eletrocardiograma, a pressão arterial, a frequência cardíaca e os sintomas que você relatar.
- 3 –Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – TESTE DE ESTEIRA: o paciente inicia uma caminhada suave na esteira ergométrica, que passa a ter uma velocidade ou inclinação maiores, ate um limite tolerado ou determinado pelo médico. A interrupção do exame poderá ser solicitada pelo paciente a qualquer momento, devido ao cansaço ou outros sintomas. TESTE COM MEDICAMENTO: o paciente permanece deitado e recebe lenta infusão endovenosa de medicamento que dilata vasos (dipiridamol).;
- 4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos: Apesar de todos os cuidados na realização do exame, incidentes podem ocorrer, como queda da esteira, resposta anormal da pressão arterial, alteração do ritmo do coração, dor no peito e tonturas. Queixas como náuseas, tonturas e mal-estar podem ocorrer, ainda que raras. A ação do medicamento é rapidamente revertida com a infusão de um antídoto.;
- 5 – Benefícios para o participante A avaliação das imagens (fotos) podem ajudar os médicos a entender fatores que geram alterações, sem significar doença, determinando uma melhor avaliação do coração.;
- 6 – Não há procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

7 – 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 Lucas de Oliveira Vieira**, que pode ser encontrado no endereço **Avenida São Rafael, 2152, São Marcos -Salvador-BA**, Telefone(s) **(71)9178-6263**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP): **Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP -21º andar – sala 36- CEP: 01246-000** Tel: 3893-4401/4407 E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

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

11 – 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.

12 - 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 COMBINADA DE IMAGENS DE CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA EM POSIÇÃO PRONA E SUPINA.”**

Eu discuti com o **Dr. Lucas de Oliveira Vieira** sobre a minha decisão em participar nesse 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 o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos 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 ____/____/____

8 Referências

Amanullah AM, Berman DS, Hachamovitch R, Et Al. Identification of severe or extensive coronary artery disease in women by adenosine technetium-99m sestamibi SPECT. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80:132–137.

Arsanjani R, Hayes SW, Fish M, Shalev A, Nakanishi R, Thomson LEJ, Friedman JD, Germano G, Berman DS, Slomka P. Two-Position Supine/Prone Myocardial Perfusion Spect (Mps) Imaging Improves Visual Inter-Observer Correlation And Agreement *Journal Of Nuclear Cardiology* August. 2014; 21(4): 703-711

Azevedo JC, Ferreira-Junior DS, Vieira FC, Prezotti LS, Simões LS, Nacif MS, Rochitte CE, Oliveira-Junior AC, Mesquita ET, Mesquita CT. Relação Entre Cintilografia Miocárdica E Angiotomografia Na Avaliação Da Doença Coronariana. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013;100(3).

Bairey-Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Et Al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47:S21–S29.

Bokhari S, Ficaro EP, McCallister BD. Adenosine stress protocols for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2007;14(3):415-6.

Cecil MP, Kosinski AS, Jones MT, Et Al. The importance of work-up (verification) bias correction in assessing the accuracy of SPECT thallium-201 testing for the diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:735–742.

Cerci JJ, Trindade E, Preto D, Cerci RJ, Lemos PA, Cesar LA, Et Al. Investigation Route Of The Coronary Patient In The Public Health System In Curitiba, Sao Paulo And In Incor - Impact Study. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(3):192-200.

Clinical Guidelines On The Identification, Evaluation, And Treatment Of Overweight And Obesity In Adults--The Evidence Report. National Institutes Of Health. *Obes Res* 1998; 6 Suppl 2:51s.

Danias PG, Ahlberg AW, Travin MI, Mahr NC, Abreu JE, Marini D, Et Al. Visual Assessment Of Left Ventricular Perfusion And Function With Electrocardiography-Gated Spect Has High Intraobserver And Interobserver Reproducibility Among Experienced Nuclear Cardiologists And Cardiology Trainees. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9:263–270.

DePuey EG, Corbett JR, Friedman JD, Goldstein RA, Henzlova MJ, Hansen CL, Et Al. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol.* 2006;13(6): e21-171.

Diamond GA, Et Al. How accurate is SPECT thallium scintigraphy? J Am Coll Cardiol. 1990;16:1017–1021.

Diamond GA, Et Al. Reverend Bayes'silent majority: an alternative factor affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Am J Cardiol. 1986;5:1175–1180.

Diamond GA, Forrester JS. Analysis Of Probability As An Aid In The Clinical Diagnosis Of Coronary-Artery Disease. N Engl J Med 1979;300:1350-1358

Han D, Rozanski A, Gransar H, Sharir T, Einstein AJ, Fish MB, Ruddy TD, Kaufmann PA, Sinusas AJ, Miller EJ, Bateman TM, Dorbala S, Di Carli M, Liang JX, Hu LH, Germano G, Dey D, Berman DS, Slomka PJ. Myocardial Ischemic Burden and Differences in Prognosis Among Patients With and Without Diabetes: Results From the Multicenter International REFINE SPECT Registry. Diabetes Care. 2020;43(2):453-459.

Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. N. Engl. J. Med. 1996; 334:1311–1315.

Filho JG. Gestalt Do Objeto: Sistema De Leitura Visual Da Forma. 8a. São Paulo: Escrituras Editora E Distribuidora De Livros Ltda. 2008.

Godoy MF, De Lucena JM, Miquelin AR, Paiva FF, Oliveira AI, Augustin JI, Et Al. Mortalidade Por Doenças Cardiovasculares E Níveis Socioeconômicos Na População De São José Do Rio Preto, Estado De São Paulo, Brasil. Arq. Bras. Cardiol.2007;88(2).

Golub RJ, Ahlberg AW, Mcclellan JR, Herman SD, Travin MI, Mather JF, Et Al. Interpretive Reproducibility Of Stress Tc-99m Sestamibi Tomographic Myocardial Perfusion Imaging. J Nucl Cardiol. 1999; 6:257–269.

Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium -201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. The GE SPECT Multicenter Adenosine Study Group. J Am Coll Cardiol.1992;19(2):248-57.

Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Et Al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 28:34–44.

Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Et Al. Incremental Prognostic Value Of Myocardial Perfusion Spect For The Prediction Of Cardiac Death: Differential Stratification For Risk Of Cardiac Death And Mi.Circulation. 1998; 97: 535–543.

Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison Of The Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy In Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7.

Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015; 11(2): 239–257.

Hayes SW, De Lorenzo A, Hachamovitch R, Et Al. Prognostic Implications Of Combined Prone And Supine Acquisitions In Patients With Equivocal Or Abnormal Supine Myocardial Perfusion Spect. *The Journal Of Nuclear Medicine*. 2003;4(10).

Hendel RC, Parker MA, Wackers FJ, Rigo P, Lahiri A, Zaret BI. Reduced Variability Of Interpretation And Improved Image Quality With A Technetium 99m Myocardial Perfusion Agent: Comparison Of Thallium 201 And Technetium 99m-Labeled Tetrofosmin. *J Nucl Cardiol*. 1994; 1:509–514.

Ibrahim DY, Difilippo FP, Steed JE, Cerqueira MD. Optimal Spect Processing And Display: Making Bad Studies Look Good To Get The Right Answer. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:855–866

Johansen A, Hoiland-Carlsen PF, Christensen HW, Vach W, Jorgensen HB, Veje A, Haghfelt T. Diagnostic Accuracy Of Myocardial Perfusion Imaging In A Study Population Without Post-Test Referral Bias. *Journal Of Nuclear Cardiology*. 2005;12(5):530-37.

Kortelainen MG, Et Al. Effect of data conserving respiratory motion compensation on left ventricular functional parameters assessed in gated myocardial perfusion SPECT *EJNMMI Physics*.2021; 8:7

Landis JR, Koch GG. The Measurement Of Observer Agreement For Categorical Data. *Biometrics* 1977; 33(1): 159-174.

Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, Et Al. Incremental Value Of Combined Perfusion And Function Over Perfusion Aloneby Gated Spect Myocardial Perfusion Imaging For Detection Of Severe Three-Vessel Coronary Artery Disease. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 2003;42 (1):64-70.

Loong CY, Anagnostopoulos C Diagnosis of coronary artery disease by radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart* 2004;90:v2-v9

Marcassa C, Bax JJ, Bengel F, Hesse B, Petersen CL, Reyes E, Underwood R. On Behalf Of The European Council Of Nuclear Cardiology (Ecnc), The European Society Of Cardiology Working Group 5 (Nuclear Cardiology And Cardiac Ct), And The European Association Of Nuclear Medicine Cardiovascular Committee. Clinical Value, Cost-Effectiveness, And Safety Of Myocardial Perfusion Scintigraphy: A Position Statement. *European Heart Journal*. 2008; 29:557–563

McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Et Al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108:2619–2623.

Medical Advisory Secretariat. Single Photon Emission Computed Tomography For The Diagnosis Of Coronary Artery Disease: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. Jun. 2010.

Meneghetti JC. Et Al Atualização Da Diretriz Brasileira De Cardiologia Nuclear – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):325-429

Miller TD, Et Al. Effects Of Adjustment For Referral Bias On The Sensitivity And Specificity Of Single Photon Emission Computed Tomography For The Diagnosis Of Coronary Artery Disease. *Am J Med*. 2002;112(4):290-7.

Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J*. 1995;130:741–747.

National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study. A multicenter comparison of the effects of randomized medical and surgical treatment of mildly symptomatic patients with coronary artery disease, and a registry of consecutive patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 1981;63:11-81.

Nicolau JC, Chalela WA, Meneghetti JC, Ximenes AA, Almeida CA, Vítola JV, et al. Primeira Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(Supl 3):1-42.

Obesity: Preventing And Managing The Global Epidemic. Report Of A Who Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:I.

Roger VL, Pellikka PA, Bell MR, Et Al. Sex and test verification bias: impact on the diagnostic value of exercise echocardiography. *Circulation*. 1997;95:405–410.

Sá D, Suerdieck JG, Menezes T, Souza B, Calixto V, Correia DA, Et Al. Accuracy Of Gestalt Perception Of Acute Chest Pain In Predicting Coronary Artery Disease. *World Journal Of Cardiology*. 2017;9(3):241–7.

Santana-Boado C, Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Et Al. Diagnostic accuracy of technetium-99m-MIBI myocardial SPECT in women and men. *J Nucl Med*. 1998;39:751–755.

Schwartz RS, Jackson WG, Celio PV, Et Al. Accuracy of exercise 201-Tl myocardial scintigraphy in asymptomatic young men. *Circulation*. 1993;87:165–172.

Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, Et Al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am. J. Cardiol*. 2001; 87:937–941. A933.

Shaw LJ, Bairey-Merz CN, Pepine CJ, Et Al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 47:S4–S20.

Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Et Al; Courage Investigators. Optimal Medical Therapy With Or Without Percutaneous Coronary Intervention To Reduce Ischemic Burden: Results From The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization And Aggressive Drug Evaluation (Courage) Trial Nuclear Substudy. *Circulation, Journal Of American Heart Association*, 2008;117:1283-1291.

Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, Et Al. The Economic Consequences Of Available Diagnostic And Prognostic Strategies For The Evaluation Of Stable Angina Patients: An Observational Assessment Of The Value Of Percatheterization Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):661-9.

Siqueira MEM, Vieira Segundo-Neto EM, Kelendjian JF, Smanio PEP. Valor Diagnóstico Da Cintilografia Miocárdica Em Pacientes Com Doença Coronariana Multiarterial. *Arq. Bras. Cardiol*. 2011;.97(3):194-198.

Sociedade Brasileira De Cardiologia. I Diretriz Da Sociedade Brasileira De Cardiologia Sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*,2002; 78, (Suplemento III).

Sun Z. Multislice Ct Angiography In Coronary Artery Disease: Technical Developments, Radiation Dose And Diagnostic Value. *World J Cardiol*, 2010; 2(10): 333-343.

Thompson RC, Patil H, Thompson EC, Thomas GS, Al-Amoodi M, Kennedy KF, Et Al. Regadenoson pharmacologic stress for myocardial perfusion imaging: A three-way comparison between regadenoson administered at peak exercise, during walk recovery, or no-exercise. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(2):214-21.

Trägårdh E, Hesse B, Knuuti J, Flotats A, Kaufmann PA, Kitsiou A, Et Al. Reporting Nuclear Cardiology: A Joint Position Paper By The European Association Of Nuclear Medicine (Eanm) And The European Association Of Cardiovascular Imaging (Eacvi). *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):272-279.

Tversky A, Kahneman D. Judgment Under Uncertainty: Heuristics And Biases. *Science*. 1985;185:1124–31.

Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle Jr, Ell PJ. Economics Of Myocardial Perfusion Imaging In Europe-The Empire Study. *Eur Heart J*. 1999;20(2):157-66.

Volschan A. Challenges For Contemporary Medicine: Implementation Of Evidence In Clinical Practice. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4):250-2.

Wackers FJ, Bodenheimer M, Fleiss JI, Brown M. Factors Affecting Uniformity In Interpretation Of Planar Thallium-201 Imaging In A Multicenter Trial. The Multicenter Study On Silent Myocardial Ischemia (Mssmi) Thallium-201 Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1993; 21:1064–1074.

Won, Kung & Song, Bong-Il. (2013). Recent Trends in Nuclear Cardiology Practice. *Chonnam medical journal*. 49. 55-64. 10.4068/cmj.2013.49.2.55.