CESAR HIGA NOMURA

Correlação entre angiotomografia de coronárias e PET-CT com rubídio na avaliação da doença isquêmica do coração

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nomura, Cesar Higa

Correlação entre angiotomografia de coronárias e PET-CT com rubídio na
avaliação da doença isquêmica do coração / Cesar Higa Nomura -- São
Paulo, 2017.

**Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.**

Programa de Radiologia.

Orientador: Giovanni Guido Cerri.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana 2.Imagem por perfusão do
miocárdio 3.Tomografia computadorizada multidetectors 4.Tomografia por
emissão de pósitrons 5.Radioisótopos de rubídio

USP/FM/DBD-225/17

Dedicatória

À minha querida mãe, Emilia Chiyo Higa Nomura, pelo seu amor e apoio incondicional desde quando fui seu aluno da 5ª à 8ª série na "Escola Estadual João Franco de Godoy" em Presidente Prudente. Os seus ensinamentos técnicos e morais foram meus alicerces. Agradeço pelo seu altruísmo, não poupando esforços na sua dupla jornada de trabalho para nos dar conforto e estabilidade familiar.

Ao meu querido pai Minoru Nomura, meu conselheiro e amigo, pelo esforço sobre humano empenhado no trabalho árduo na terra do sol nascente, afim de que eu pudesse completar o sonho de ser médico. Sei que seu suor e lágrimas ao carregar dormentes durante a construção de estradas de ferro na terra de seus pais foram recompensados quando do meu ingresso na querida FMUSP. Eternamente grato a você.

À minha querida irmã, Claudia Higa Nomura Yatsu, pela amizade, companheirismo e apoio desde os tempos do Acampamento de Panorama, fazendo cursinho juntos em São Paulo até os dias de hoje.

Aos meus filhos Carol, Theo e Matteo que fazem meus dias mais felizes. Vocês foram nascendo ao longo do meu retorno ao InCor-HCFMUSP; se por um lado demandaram muita atenção e tempo, por outro trouxeram muita alegria e energia para transpor e vencer as dificuldades.

À minha companheira e esposa, Carla Takada, pelo amor e apoio incondicional ao longo de toda a jornada; por entender e suportar todo o tempo subtraído pela medicina, desde o "fellow" em Boston até as inúmeras viagens a congressos e eventos científicos. Obrigado por permitir que outra paixão (imagem cardiovascular) pudesse fazer parte deste convívio. Mas você sabe que é a mais importante; te amo.

Agradecimientos

Ao Deus Supremo, criador do universo, que reescreveu minha história. Que escreve certo por linhas tortas e permite que um “interiorano” de Presidente Prudente possa crescer na gloriosa FMUSP.

Ao Professor Giovanni Guido Cerri, meu orientador, mentor e amigo, agradeço pelos conselhos, tempo dedicado e pelo exemplo inspirador de liderança e dedicação à Radiologia e a medicina como um todo.

Aos colegas colaboradores que foram essenciais neste projeto: Roberto Nery Jr., Antonildes Assunção Jr., Mateus Fahel, José Parga, Clementina Giorgi e Claudio Meneghetti.

A todos os médicos da Radiologia do InCor em especial aos Drs. Walther Ishikawa, Luiz Àvila, Fernando Paiva, Raphael Scopetta, José de Arimatéia, Rodrigo Caruso e Claudio Campi.

A todos os colaboradores do CDi do InCor, representados por: Renata Doval, Rute Ribeiro, Elma Alves, Ivan Marchetti, Bruno Munin, Gilberto Xavier, Marco Oliveira e Luis Tonello.

Aos biomédicos, tecnólogos e enfermagem do InCor, representados pela enfermeira Cristina Shirahige e biomédica Jacqueline Nishimura.

Aos colegas do grupo de Tórax do Hospital Albert Einstein, em especial ao Dr. Marcelo Funari.

Aos amigos do tempo de Harvard, Tom Brady, Ricardo Cury, Udo Hoffmann, Suhny Abbara, Fred Holmvang, Maros Ferencik, Stephan Achenbach, Koen Nieman, Davinder Jassal, Paul Maurovich-Horvat, Michael Shapiro.

A todo o Diagnóstico por imagem do InCor – HCFMUSP.

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A avaliação da doença arterial coronariana	2
1.2 A angiotomografia computadorizada na avaliação da DAC	3
1.3 A tomografia por emissão de pósitrons com ⁸² Rb na avaliação de DAC significativa	4
1.4 Motivação	6
2 OBJETIVOS	7
3 MÉTODOS	9
3.1 Seleção amostral.....	10
3.2 Considerações éticas	11
3.3 Planejamento e preparo	11
3.4 Protocolo de aquisição por PET com ⁸² Rb	12
3.5 Interpretação das imagens do PET com ⁸² Rb	13
3.6 Protocolo de aquisição por angiotomografia de coronárias	14
3.6.1 Preparo	
3.6.2 Escore de cálcio coronariano	
3.6.3 Angiotomografia de coronárias	
3.7 Análise das imagens de tomografia computadorizada.....	16
3.7.1 Escore de cálcio coronariano	
3.7.2 Angiotomografia de coronárias	
3.8 Caso clínico	20
3.9 Análise estatística	23
4 RESULTADOS.....	25
4.1 População de estudo.....	26
4.2 Dose de radiação e segurança	27
4.3 Carga aterosclerótica	28
4.4 Correlação do escore de cálcio com isquemia miocárdica	31

4.5 Correlação da severidade da estenose coronariana com isquemia miocárdica	32
4.6 Valor incremental do EC associado à severidade da estenose coronariana na identificação de isquemia miocárdica.....	32
4.7 Correlação entre a carga aterosclerótica e reserva de fluxo miocárdico reduzido.....	35
5 DISCUSSÃO	40
5.1 Limitações	43
6 CONCLUSÃO	45
7 REFERÊNCIAS.....	47

Lista de Abreviaturas e Símbolos

ABREVIATURAS

CATE	cineangiocoronariografia invasiva
CD	artéria coronária direita
Cx	artéria coronária circunflexa
Angio-TC	angiotomografia de artérias coronárias
DA	artéria coronária descendente anterior
DAC	doença arterial coronariana
EC	escore de cálcio coronariano
FC	frequência cardíaca
IMC	índice de massa corpórea
NcM	placa não calcificada ou mista
PET	tomografia por emissão de pósitrons
FSM	fluxo sanguíneo miocárdico
RFM	reserva de fluxo miocárdico
RI	reconstrução iterativa
RR	intervalo entre duas ondas R consecutivas no eletrocardiograma
SPECT	cintilografia de perfusão miocárdica
TC	tomografia computadorizada
TC-64	tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores
TC-320	tomografia computadorizada com 320 colunas de detectores
AHA	<i>American Heart Association</i>
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

InCor	Instituto do Coração
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

SÍMBOLOS

>	maior que
<	menor que
≥	maior que ou igual a
≤	menor que ou igual a
bpm	batimentos por minuto
HU	unidades Hounsfield
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
kV	quilovolt
mA	miliampere
mm	milímetro
ml/min	mililitro por minuto
ml/s	mililitro por segundo
mg/dL	miligrama por decilitro
mg/kg	miligrama por quilograma
mSv	miliSievert
MBq/kg	megaBequerel por quilograma
¹³ N-NH ₃	amônia marcada com nitrogênio radioativo
⁸² Rb	Rubídio
s	segundo
⁸² Sr	Estrôncio

Figura 1	Quantificação do escore de cálcio coronariano por TC	17
Figura 2	Angiotomografia de coronárias	19
Figura 3	Perfusão miocárdica qualitativa por PET do caso clínico	20
Figura 4	Perfusão miocárdica quantitativa por PET do caso clínico	21
Figura 5	Angiotomografia de coronárias do caso clínico.....	21
Figura 6	Quantificação da reserva de fluxo miocárdico pelo PET	22
Figura 7	Distribuição do escore de cálcio por categorias e a correlação com DAC obstrutiva	33
Figura 8	Prevalência de isquemia miocárdica associada a DAC significativa e sua correlação com a carga aterosclerótica.....	34
Figura 9	Curva ROC do desempenho diagnóstico do escore de cálcio e estenose coronariana na detecção de isquemia miocárdica	35
Figura 10	Composição de placas coronarianas por grupos de pacientes de acordo com a reserva de fluxo miocárdico.....	36
Figura 11	Correlação entre escore de cálcio e reserva de fluxo miocárdico..	37
Figura 12	Correlação entre severidade da estenose coronariana e reserva de fluxo miocárdico	38

Tabela 1	Dados demográficos, prevalência de fatores de risco para DAC e presença de sintomas na população de estudo	27
Tabela 2	Dados referentes à dose de radiação na TC-320	28
Tabela 3	Dados referentes à dose de radiação na TC-64	28
Tabela 4	Escore de cálcio total e por vaso	29
Tabela 5	Escore de cálcio coronariano por faixas de estratificação. Análise por paciente	29
Tabela 6	Escore de cálcio coronariano por faixas de estratificação. Análise por vaso	29
Tabela 7	Dados referentes à avaliação anatômica das artérias coronárias. Análise por paciente	30
Tabela 8	Dados referentes à avaliação anatômica das artérias coronárias. Análise por vaso	30
Tabela 9	Dados referentes à composição das placas coronarianas	30
Tabela 10	Associação entre escore de cálcio e isquemia miocárdica. Análise por vaso	31
Tabela 11	Associação entre a severidade da estenose coronariana e isquemia miocárdica. Análise por vaso	32
Tabela 12	Regressão logística univariada e multivariada para avaliação de variáveis associadas com reserva de fluxo miocárdico reduzido	39

Nomura CH. Correlação entre angiotomografia de coronárias e PET-CT com rubídio na avaliação da doença isquêmica do coração [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Na investigação não invasiva da doença arterial coronariana (DAC), destacam-se como métodos anatômicos de acurácia elevada a tomografia computadorizada (TC) para avaliação do Escore de Cálcio (EC) e a angiotomografia de coronárias (Angio-TC), e como método funcional a tomografia por emissão de pósitrons com Rubídio-82 (PET com ^{82}Rb). As informações destes métodos se complementam e apresentam grande capacidade de ajudar na decisão terapêutica. Entretanto, muitas vezes, apenas um destes métodos está disponível na prática clínica, com destaque para a recente expansão da Angio-TC. **Objetivos:** Avaliar dois métodos diagnósticos não invasivos de referência quanto a análise anatômica e funcional coronariana e demonstrar a correlação entre a carga aterosclerótica pelo EC e o grau de obstrução coronariana pela Angio-TC com alterações de perfusão miocárdica através do PET com ^{82}Rb . **Material e Métodos:** Estudo de corte transversal que incluiu 96 pacientes com suspeita de DAC significativa que realizaram PET com ^{82}Rb sob estresse farmacológico no Departamento de Radiologia/Medicina Nuclear do InCor-HCFMUSP no período de junho a outubro de 2013, e que foram submetidos a Angio-TC dentro de até 30 dias. Placas coronarianas pela Angio-TC foram caracterizadas quando extensão, severidade e composição. Isquemia pelo PET com ^{82}Rb foi definido como diferença entre os escores de estresse e repouso (SDS) maior ou igual a 2, e reserva de fluxo miocárdico (RFM) reduzido quando menor que 2. **Resultados:** Houve equilíbrio na distribuição do sexo (51% feminino), com média de idade de aproximadamente 59 anos. A hipertensão foi o fator de risco predominante (85%), seguida de dislipidemia (72%) e diabetes (35%). Angina foi o sintoma mais frequente (48%). As doses totais de radiação dos exames de TC foram relativamente baixas, sobretudo quando realizado no aparelho de 320 detectores (média de 2,79 mSv). A média do EC foi de $209,98 \pm 488,68$. O EC, principalmente quando maior que 400, teve forte associação com isquemia (razão de chances: 35,2; intervalo de confiança [IC] de 95%: 6,4 – 193,4). Estenose coronariana obstrutiva (>50%) pela Angio-TC também se correlacionou com maior risco de isquemia, especialmente quando a lesão detectada foi maior que 70% (razão de chances: 24,8; IC 95%: 7,6 – 80,3). Após ajustes para demais variáveis, tanto EC quanto estenose coronariana permaneceram associadas de forma independente. A combinação destas duas avaliações teve bom desempenho no diagnóstico de isquemia (área sobre a curva: 0,85; IC 95%: 0,74 - 0,95). Com relação à composição de placas, pacientes com RFM diminuída tiveram uma proporção significativamente maior de placas não-calcificadas e mistas do que aqueles com RFM preservada ($p=0,006$). Mais importante, estes tipos de composição de placa estiveram de forma independente associados com redução da RFM (razão de chances: 1,48; IC 95% 1,11 – 2,04). **Conclusão:** A Angio-TC e o EC se mostraram importantes preditores anatômicos, isolados e associados, na identificação de isquemia utilizando o PET com ^{82}Rb como referência. Placas mistas e não-calcificadas se correlacionam com redução de

RFM. Estas informações tem um importante papel na estratificação de risco cardiovascular de pacientes com DAC.

Descritores: doença da artéria coronariana; imagem por perfusão do miocárdio; tomografia computadorizada multidetectores; tomografia por emissão de pósitrons; radioisótopos de rubídio.

Nomura CH. Correlation between coronary computed tomography angiography and rubidium-82 PET-CT for the evaluation of coronary artery disease [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Background: In the investigation of coronary artery disease (CAD), two highly accurate non-invasive methods play central roles, being the Coronary Computed Tomography (CTA) with Calcium Score (CS) the preferred exam for anatomical assessment, and Rubidium-82 PET-CT (^{82}Rb PET/CT) for functional perfusional analysis. This information enables decision-making for clinicians on most settings, but unfortunately, only one of these exams is available on most medical centers, mostly CTA, which is now widely used worldwide. **Objectives:** To evaluate two reference non-invasive methods for CAD assessment, and demonstrate the correlation between plaque burden and anatomical stenosis degree, seen on CTA with CS, with the perfusional profile seen on ^{82}Rb PET/CT. **Methods:** 96 individuals who performed ^{82}Rb PET/CT for the evaluation of significant CAD at the Nuclear Medicine Department of the Heart Institute (InCor) of the University of São Paulo Medical School from June to October 2013 were included. CTA was performed during PET or scheduled during the next 30 days on a different scanner for the remaining patients. Coronary plaques on CTA/CS were then evaluated regarding extension, composition and flow-limiting stenosis degree. ^{82}Rb PET/CT perfusion impairment was defined as present when rest and stress score difference (SDS) was ≥ 2 , or when quantitative myocardial flow reserve (MFR) was under 2. **Results:** Mean age was 59 years old, and gender was balanced in the sample (female 51%). Hypertension was the most prevalent CAD risk factor (85%), followed by dyslipidemia (72%) and diabetes (35%). Chest pain was present in almost half the population (48%). Effective radiation exposure was low, especially when CTA was performed on the 320MDCT scanner (mean 2,79 mSv). Mean calcium score was $209,98 \pm 488,68$, demonstrating a strong association with ischemia, especially when above 400 (odds ratio: 35,2; 95% confidence interval [95%CI]: 6,4 – 193,4). Flow-limiting coronary stenosis ($> 50\%$) seen on CTA also correlated with ischemia, especially when superior to 70% (odds ratio: 24,8; 95%CI: 7,6 – 80,3). After adjustment for other independent variables, either CS and CTA remained independently associated with ischemia. The combination of these two variables had a good performance for the detection of ischemia (area under curve: 0,85; 95%CI: 0,74 - 0,95). Regarding plaque composition, patients with mixed or noncalcified plaques were more likely to present decreased MFR ($p=0,006$). More importantly, these plaques were independently associated to reduced MFR (odds ratio: 1,48; 95%CI: 1,11 – 2,04). **Conclusions:** CTA and CS were important anatomical predictors of ischemia, either isolated or in association, using ^{82}Rb PET/CT as reference. The presence of mixed or noncalcified plaques was significantly associated to decrease in MFR. These information are of emerging importance for DAC evaluation and management.

Descriptors: coronary artery disease; myocardial perfusion imaging; multidetector computed tomography; positron emission tomography; rubidium radioisotopes

1. Introdução

1.1 A avaliação da doença arterial coronariana

A doença cardiovascular representa a principal causa de mortalidade no mundo com aproximadamente 17,3 milhões de mortes por ano, sendo 7,3 milhões secundárias à doença arterial coronariana (DAC)(1), destacando-se como a principal causa de morbidade e mortalidade nas sociedades industrializadas (2). Só no Brasil ocorrem mais de 900.000 casos de infarto agudo do miocárdio (IAM) por ano, com mais de 300.000 casos fatais, segundo dados do DATASUS (3), sendo responsável por um grande impacto econômico e social.

O gasto médio anual no manejo da DAC é elevado, envolvendo investigações por métodos de imagem invasivos e não-invasivos, exames laboratoriais, tratamentos farmacológicos, endovasculares e cirúrgicos que elevam o custo anual médio estimado por paciente, sobrecarregando o orçamento dos sistemas público e privados de saúde. Todos esses fatores contribuem para o crescente interesse dos mais diversos métodos de imagem invasivos e não invasivos em identificar e quantificar a DAC de maneira mais eficaz e custo efetiva, atraindo investimentos nesta área, acelerando a evolução tecnológica dos métodos diagnósticos, visando contribuir de maneira eficaz no manejo clínico destes pacientes. Nesse sentido, o escore de Cálcio (EC) e a angiotomografia de artérias coronárias (Angio-TC) vem desempenhando um papel cada vez mais importante em auxiliar na decisão clínica do paciente com DAC (3,4).

A pesquisa por isquemia miocárdica permite a identificação de indivíduos de alto risco para eventos cardiovasculares, e esse estudo é feito

principalmente através da avaliação da perfusão miocárdica (5,6). Apesar de a cineangiocoronariografia invasiva (CATE) ser o padrão-ouro para identificação de DAC obstrutiva, seu uso indiscriminado pode trazer alguns riscos aos pacientes, uma vez que se trata de um método invasivo. Por esse motivo destacam-se os métodos não-invasivos como alternativa atraente (7). O arsenal diagnóstico atual é amplo e esforços têm sido continuamente feitos na direção da evolução tecnológica para o desenvolvimento de métodos cada vez mais acurados. Nesse contexto, temos presentes o PET com ^{82}Rb e a tomografia computadorizada (TC), exames de alta complexidade porém que tem demonstrando uma alta acurácia e custo efetividade do manejo do paciente com DAC (8). Tanto a Angio-TC quanto o PET podem ser considerados avanços tecnológicos recentes quando comparados aos tradicionais métodos de avaliação diagnóstica da DAC, porém cada vez mais disponíveis nos centros diagnósticos.

1.2. A angiotomografia computadorizada na avaliação da DAC

A TC permite a quantificação da carga aterosclerótica coronariana seja através do EC ou pela Angio-TC. Esta última fornece informações adicionais como características de placas, extensão da doença e graduação de lesões coronarianas, apresentando grande acurácia e elevado valor preditivo negativo. A Angio-TC vem se estabelecendo nas duas últimas décadas como uma excelente alternativa à angiografia invasiva (9–12), auxiliando no manejo terapêutico de pacientes portadores de DAC em diferentes cenários.

O EC adiciona importantes informações prognósticas aos escores clínicos baseados nos fatores de risco tradicionais, dentre os quais os escores de Framingham, PROCAM (*Münster Heart Study*), SCORE, Reynolds, etc. (13). Já a Angio-TC possibilita uma avaliação detalhada da anatomia das artérias coronárias, permitindo visualizar não apenas o lúmen, mas também as paredes coronarianas. Comparada à cinecoronariografia invasiva convencional, a Angio-TC apresenta excelente acurácia para identificar e, principalmente, excluir a presença de lesões obstrutivas significativas (11). Adicionalmente, demonstrou-se capaz de proporcionar informações prognósticas incrementais aos fatores de risco tradicionais e ao EC (14).

Além da estenose coronariana epicárdica, no entanto, há um biomarcador oculto de risco cardiovascular, a disfunção microvascular, que também tem sido associada independentemente à sobrevida (15–18). Dado que tanto a DAC como a diminuição da função microvascular partilham um mecanismo de patogênese semelhante, a disfunção endotelial, evidências consistentes demonstraram que características adversas de placas avaliadas pela Angio-TC estão associadas à disfunção microvascular (19,20).

1.3 A tomografia por emissão de pósitrons com ^{82}Rb na avaliação de DAC significativa

O PET é um método diagnóstico não invasivo que permite classicamente a avaliação de viabilidade miocárdica através do rastreamento da Glicose marcada com Flúor-18 radioativo. Esse marcador, entretanto, não apresenta funcionalidade em relação à avaliação de perfusão miocárdica,

sendo necessário para tal o uso de outros radiofármacos, como a amônia e o rubídio. A amônia marcada ($^{13}\text{N-NH}_3$) é um composto de alto custo de utilização devido a sua necessidade de produção em ciclotron, uma vez que sua meia-vida (dez minutos) é curta. (21). Na tentativa de se superar essa limitação que determina elevado impacto econômico, tem-se desenvolvido geradores de partículas, como o gerador de Estrôncio (^{82}Sr)/Rubídio (^{82}Rb).

O gerador com base em ^{82}Sr é um dos mais utilizados no mundo, com duração aproximada de 28 dias. Produz como produto final o ^{82}Rb , que tem meia-vida ultra curta (de aproximadamente 76 segundos) e apresenta cinética semelhante à do potássio sérico (21). O desempenho diagnóstico desse composto na avaliação de perfusão visual qualitativa supera o da cintilografia miocárdica (22), método difundido e de uso consagrado pela cardiologia, atingindo acurácia superior a 90% em estudos recentes (23,24). Assim, consagra-se como o método em medicina nuclear de mais alta acurácia para esse tipo de análise, tendo ainda a vantagem do uso de baixa dose de radiação ionizante (25).

O uso do PET com ^{82}Rb em cardiologia e sua capacidade de quantificação de volumes e fluxos possibilita ainda, de forma importante, a avaliação do fluxo sanguíneo miocárdico (FSM), com determinação da reserva de fluxo miocárdico (RFM), análise essa que já se encontra bem estabelecida na literatura, colocando esse método como preditor independente da presença de DAC significativa (26).

A redução da RFM quantificada por PET fornece informações prognósticas importantes para pacientes com alto risco cardiovascular, com ou sem estenose coronariana epicárdica significativa (27,28). Prediz eventos

cardiovasculares futuros (15,18,29), por identificar pacientes com disfunção coronariana microvascular relacionada à aterosclerose, que geralmente antecede a fase final de limitação ao fluxo epicárdico (30). Além disso, pacientes com DAC obstrutiva difusa e RFM baixa, quando elegíveis para revascularização, podem ter um efeito benéfico maior na revascularização cirúrgica completa (31).

1.4 Motivação

Há poucos dados na literatura correlacionando PET-CT ^{82}Rb com a Angio-TC na avaliação da DAC significativa. Sendo assim, propomos um estudo desenhado para comparar informações funcionais do PET-CT ^{82}Rb com os dados anatômicos da Angio-TC no que tange a carga aterosclerótica pelo EC e características da placa coronariana através da Angio-TC.

2. Objetivos

Esse estudo teve como objetivo principal avaliar dois métodos diagnósticos não invasivos de referência quanto a análise anatômica e funcional coronariana, e demonstrar a correlação entre a carga aterosclerótica pela TC com a isquemia miocárdica pelo PET com ^{82}Rb , em pacientes com suspeita clínica de DAC.

O objetivo secundário do estudo foi investigar a relação entre a RFM e características das placas coronarianas, com enfoque na presença de componentes de placas associados com maior lesão endotelial e provavelmente maior probabilidade de disfunção da microcirculação.

3. Métodos

3.1 Seleção amostral

Este é um estudo de coorte prospectiva que selecionou pacientes adultos encaminhados por via ambulatorial ao Departamento de Medicina Nuclear do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), para investigação de DAC significativa, no período de junho a outubro de 2013.

Os critérios de exclusão avaliados foram os seguintes:

- a) Menores de 40 anos;
- b) Não assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- c) DAC conhecida documentada (infarto do miocárdio, angioplastia ou revascularização miocárdica prévios);
- d) Contraindicação ao uso de contraste iodado ou às medicações a serem utilizadas (betabloqueadores, dipiridamol e nitratos); histórico de reação alérgica; pacientes com creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl ou *Clearance* de creatinina < 60 ml/min; asma brônquica ou DPOC; bloqueios atrioventriculares de alto grau; hipotensão; bradicardia (< 50 bpm); estenose aórtica importante; uso crônico de inibidores da 5-fosfodiesterase;
- e) Portadores de dispositivos cardíacos implantáveis ou próteses valvares;
- f) Presença de arritmias (fibrilação atrial, arritmia ventricular complexa);
- g) Gestação suspeita ou confirmada;

- h) Obesidade grau III (IMC > 40 kg/m²);
- i) Presença de suspeita de descompensação clínica de cardiopatias pré-existentes (síndrome coronariana aguda ou insuficiência cardíaca congestiva descompensada (NYHA > II).

3.2 Considerações éticas

Estudo foi conduzido de acordo com a última revisão da Declaração de Helsinque e foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do HCFMUSP, em assembleia realizada no dia 21 de junho de 2013.

Todos os pacientes participantes assinaram o TCLE (apêndice), redigido de acordo com as recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, sendo garantidas a retirada do consentimento e exclusão do estudo a qualquer momento, a pedido do indivíduo ou de seu responsável, sem prejuízo à assistência, confidencialidade, sigilo ou privacidade.

3.3 Planejamento e Preparo

Os indivíduos selecionados como elegíveis foram submetidos aos exames de PET com ⁸²Rb e Angio-TC (*Gemini-TOF 64 slice*, *Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA*), e em alguns casos selecionados submetidos a Angio-TC em tomógrafo com 320 colunas de

detectores (*Aquilion ONE, Toshiba Medical System, Japão*), com intervalo máximo de trinta dias entre os exames nesses casos.

O preparo para ambos os exames incluiu jejum de quatro horas, a adoção de dieta livre de xantinas e teofilinas por 24 horas e o não uso de inibidores da 5-fosfodiesterase nas últimas 24 horas.

3.4 Protocolo de aquisição por PET com ^{82}Rb

Pacientes elegíveis encaminhados via ambulatorial ao Departamento de Medicina Nuclear do InCor-HCFMUSP para investigação de presença de DAC através de método funcional (SPECT sob estresse farmacológico), quando sem contraindicações, puderam optar por sua participação no estudo e realizar o PET com ^{82}Rb sob estresse farmacológico com dipiridamol em protocolo de único dia, em duas etapas.

Na primeira etapa se realiza a perfusão miocárdica em repouso através da injeção de ^{82}Rb (*Jubilant DraxImage*) na dose de 10 MBq/kg por 60 segundos, em curva de platô, seguida por aquisição de imagens por oito minutos. Na segunda etapa se realiza o estresse farmacológico com dipiridamol (0,56 mg/kg; Persantin 10 mg – dipiridamol, *Boehringer-Ingelheim, Ingelheim, Germany*) em infusão de quatro minutos. No pico do estresse farmacológico injetou-se novamente o ^{82}Rb na dose de 10 MBq/kg para aquisição das imagens de perfusão miocárdica no estresse. A reversão do estresse farmacológico foi realizada através do uso de Aminofilina 240mg (Aminofilina, Universidade de São Paulo, Brasil) em todos os casos.

Na intenção de correção de atenuação das imagens do PET, são realizadas duas tomografias computadorizadas em baixa dose (120kV; 115 mAs; *pitch* 0,435) no início e ao término do protocolo. Ainda, um grupo de pacientes foi submetido ao exame de Angio-TC de coronárias nesse mesmo momento, com protocolo descrito em sessão específica.

3.5 Interpretação das Imagens do PET com ^{82}Rb

Após realização de processo de fusão, alinhamento e reconstrução por tecnólogo experiente em PET com auxílio de algoritmo tridimensional (3D-RAMLA), foi realizada avaliação posterior através de *software* específico (QPET, Cedars-Sinai, Los Angeles, California, USA) foi calculada a RFM, que resulta da razão entre o FSM no estresse e no repouso em cada território coronariano e de forma global.

Após reorientação nos eixos cardíacos vertical e horizontal longos e eixo curto, dois médicos experientes em Medicina Nuclear, cegos aos dados clínicos ou de outros exames, avaliaram individualmente as imagens perfusionais de forma visual e semiquantitativa quanto a presença e grau de defeitos perfusionais miocárdicos no estresse e repouso, seguindo *escore* padrão de avaliação: 0 a 4 (normal, discreta, moderada e severa ou ausência de captação). Isquemia foi então definida como diferença entre os *escores* de estresse e repouso (SDS) maior ou igual a dois. Havendo discordância entre eles, um terceiro médico nuclear era responsável por resolver divergência. O mapa polar recomendado pela AHA (37) foi utilizado como referência, com

representação dos segmentos miocárdicos nos três territórios coronarianos: descendente anterior (DA), circunflexa (Cx) e coronária direita (CD).

3.6 Protocolo de Aquisição por Angiotomografia de Coronárias

3.6.1 Preparo

Todos os pacientes foram puncionados com acesso endovenoso periférico de calibre 18 French em veia antecubital direita para a administração de contraste e medicações. O cálculo do IMC foi realizado para determinação dos parâmetros de aquisição de imagem a serem utilizados no exame. O eletrocardiograma foi monitorizado continuamente durante todo o protocolo, assim como a frequência cardíaca (FC), que foi ainda avaliada no preparo, bem como a pressão arterial (PA).

O protocolo foi iniciado pelo EC e seguido pela injeção do meio de contraste e realização da Angio-TC. Ao término da fase com contraste, todos os pacientes foram observados por 30 minutos em sala de recuperação como precaução de ocorrência de efeitos adversos.

3.6.2 Escore de cálcio coronariano

Foi realizado um protocolo de aquisição prospectiva em apnéia inspiratória, sob monitorização eletrocardiográfica e sem uso de contraste iodado. O campo de visão se limitou às dimensões do coração e a extensão crânio caudal entre a carina e o ápex cardíaco. A voltagem do tubo

foi de 120 Kv, enquanto sua corrente variou de 150 a 400 mA de acordo com o IMC do paciente, seguindo protocolo institucional e recomendação do fabricante. Cortes sequenciais e sem espaçamento de 3,0 mm foram obtidos, sendo este o método padrão na prática clínica, descrito previamente (32).

3.6.3 Angiotomografia de coronárias

De acordo com a avaliação da PA e FC do paciente, foi administrado tartarato de metoprolol endovenoso até dose máxima de 20 mg (Seloken[®], AstraZeneca, São Paulo, Brasil), salvo se houvesse contraindicação, para aqueles com FC maior que 65 batimentos por minuto (bpm). O objetivo dessa abordagem foi de reduzir a ocorrência de artefatos de movimento cardíacos significativos e melhorar a qualidade das imagens. Dinitrato de isossorbida sublingual (Isordil[®], Sigma Pharma, São Paulo, Brasil) na dose de 2,5 mg, exceto quando contraindicado, foi administrado para vasodilatação das coronárias.

O padrão de colimação e a velocidade de rotação dos aparelhos foram, respectivamente, 320 x 0,5 mm e 0,4 s na TC-320 e 64 x 0,625 e 0,4 s na TC-64. Para todos os casos foi utilizada a infusão de 70 ml de contraste iodado endovenoso (Ultravist[®] 370 - iopromida 769 mg/ml, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) administrados através de uma bomba injetora automatizada utilizando uma velocidade de 5,0 ml/s, seguidos de 30-40 ml solução fisiológica a 0,9%.

Na tentativa de reduzir a exposição do paciente à radiação ionizante, utilizaram-se as imagens do EC para programar o posicionamento

adequado, evitando extensão craniocaudal desnecessária. A voltagem e a corrente do tubo foram ajustadas de acordo com o IMC do paciente, variando a voltagem de 100 - 120 KV e a corrente de 250 - 550 mA.

Nos tomógrafos com 64 detectores, utilizou-se a aquisição helicoidal retrospectiva incluindo todo o ciclo cardíaco, com modulação de dose de radiação. Nos tomógrafos com 320 detectores, utilizou-se protocolo de aquisição volumétrica prospectiva em um único ciclo cardíaco com irradiação apenas da fase diastólica (entre 70 e 80% do intervalo RR) e métodos avançados de reconstrução iterativa (AIDR-3D).

A monitorização da chegada do meio de contraste e o início da aquisição das imagens em apneia inspiratória ocorreu utilizando o monitoramento contínuo de chegada de contraste (*real time bolus tracking*) e ajustada uma região de interesse (ROI) na aorta descendente de 200 HU.

3.7 Análise das imagens da tomografia computadorizada

As imagens foram analisadas através de uma estação de trabalho dedicada com *software* específico (Vitrea, *Vital Image*[®], USA), por dois observadores experientes em tomografia computadorizada cardiovascular, de forma independente e em tempos distintos, para garantir a reprodutibilidade dos dados. As discordâncias de avaliação foram resolvidas por consenso. A todo instante os observadores estiveram cegos aos dados clínicos ou referentes a outros exames.

Os blocos de imagem referentes ao EC e Angio-TC foram avaliados nessa ordem, em momentos distintos, sem correspondência entre a ordem da lista de pacientes em cada grupo de imagens.

3.7.1 Escore de cálcio coronariano

De forma semiautomática o *software* da estação de trabalho detecta e apresenta através de sinal colorido as regiões coronarianas que tenham atenuação igual ou superior a 130 HU e área ≥ 3 pixels adjacentes (pelo menos 1 mm²), que correspondem a áreas de cálcio (Figura 1). Essas regiões são selecionadas individualmente de forma manual, sendo informado a que região pertence (DA, Cx ou CD) e atribuído um escore, que resulta do produto da área da calcificação pela sua densidade. Depois de somados os escores de cada uma dessas regiões, obtém-se o EC total de Agatston daquele determinado paciente (38).

Figura 1. Quantificação do escore de cálcio coronariano por TC. Observa-se elevado quantidade de cálcio nas artérias descendente anterior (DA), circunflexa (CX) e coronária direita (CD) na reformatação tridimensional.

3.7.2 Angiotomografia de coronárias

A avaliação foi realizada a partir das fases com menos artefatos de movimento, predominantemente as fases 70%, 75% e 80% do ciclo cardíaco. Em todos os casos foram feitas avaliações do lúmen coronariano em reformatação multiplanar e curva (*vessel probe*), com quantificação visual e semiquantitativa do grau de estenose, assim como da composição predominante das placas presentes (não calcificada, calcificada ou mista).

Foram consideradas as três artérias epicárdicas e seus dois maiores ramos respectivos (considerado diâmetro mínimo de 1,5 mm), considerando sempre a placa que causa a maior redução luminal na análise daquele determinado segmento. Assim, cada ramo coronariano principal foi dividido em proximal, médio e distal, enquanto seus sub-ramos foram divididos em proximal e distal, gerando modelo de 19 segmentos (33).

As estenoses foram graduadas em ausentes, discreta (redução luminal inferior a 50%), moderadas (entre 50% e 70%), importante (>70%). Estenoses obstrutivas significativas foram consideradas aquelas que determinaram redução luminal igual ou superior a 50%. O percentual de redução luminal foi obtido ao se dividir o menor diâmetro presente na extensão da lesão pelo diâmetro coronariano sadio imediatamente anterior.

A composição da placa foi categorizada em dois grupos: 1) placa calcificada, quando o componente de cálcio (definido como Unidades Hounsfield (HU) > 130), compõe mais de 70% do volume total (20)(34); 2)

placa não calcificada ou mista (NcM), quando não se encontra qualquer componente de cálcio ou o componente de cálcio foi $< 70\%$ do volume total. Decidiu-se por agregar esses dois últimos tipos de placa porque os mesmos foram associados com disfunção microvascular em estudos prévios (19,20). O número de placas NcM, nesta análise, poderia variar de 0 a 19 por paciente.

Cada exame foi ainda avaliado de forma subjetiva quanto à qualidade de imagem e presença de artefatos de movimento, sendo classificado como ótimo, bom, regular ou insatisfatório / inadequado, conforme realizado em estudos prévios (9).

Figura 2. Angiotomografia de coronárias. Reformatação curva da coronária direita (A e B), mostrando uma placa mista no segmento médio (seta amarela), sem determinar estenose significativa.

3.8 Caso clínico

Paciente do sexo masculino, 67 anos, hipertenso de difícil controle (PA:180 x 80 mmHg), tabagista, dislipidêmico, insuficiência arterial periférica com claudicação, apresentando palpitações há 30 dias e surgimento de bloqueio de Ramo Esquerdo no Eletrocardiograma atual. Solicitada estratificação não-invasiva funcional perfusional pelo cardiologista, seguida de estudo anatômico por Angio-TC de coronárias como protocolo de pesquisa.

Figura 3. Perfusão miocárdica qualitativa por PET do caso clínico. Reformatação em eixo curto (A) e eixo longo (B), estresse e em repouso, mostrando alteração perfusional na parede anterosséptal (setas amarelas – imagens em estresse); repouso (Rest) e estresse (Stress).

Figura 4. Perfusão miocárdica quantitativa por PET do caso clínico. Reformatação em eixo curto demonstrando isquemia na parede anterior e septal, com RFM globalmente reduzida (A). Fluxo sanguíneo miocárdico no estresse (B) e no repouso (C). Software específico (QPET, Cedars-Sinai, Los Angeles, Ca, USA).

Figura 5. Angiotomografia de coronárias do caso clínico. Reformatações tridimensional (A) e curva (B), sendo esta reformatação curva da artéria descendente anterior (DA), que apresenta placas mistas e estenose significativa no segmento médio (>50%).

Figura 6. Quantificação da reserva de fluxo miocárdico pelo PET. Observa-se isquemia e RFM reduzida no território da DA, identificada como cor azul nas figuras. LV representa ventrículo esquerdo, LAD descendente anterior, LCx circunflexa, RCA coronária direita. Software específico (QPET, Cedars-Sinai, Los Angeles, Ca, USA).

3.9 Análises Estatísticas

Dados descritivos foram expressos em média $\pm$ desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil, IQ) para variáveis contínuas e porcentagem (frequência) para variáveis categóricas. Normalidade foi avaliada graficamente por qq-plots e confirmada por teste de Shapiro-wilk e/ou Kurtosis. Comparações das variáveis contínuas foram realizadas por teste t-Student (ou Wilcoxon rank-sum) e por teste Qui-quadrado (ou exato de Fischer) quando categóricas. Correlações entre variáveis contínuas foram avaliadas por teste de Spearman.

Estimativas de área sob a curva (AUC) para predição da presença de infarto ou isquemia foram realizadas considerando validação cruzada para cada 10 pacientes (39). Método de DeLong foi usado para comparar estatísticas-C. Um modelo de regressão logística simples e múltipla foi aplicado para prever a presença de isquemia ou infarto utilizando variáveis clinicamente importantes associadas a DAC (idade, obesidade, dislipidemia, diabetes, hipertensão, tabagismo), EC e presença de doença coronariana obstrutiva para o paciente como unidade amostral. Além disso, foi realizado um modelo de equações de estimação generalizadas logístico considerando uma estrutura de correlação permutável (40) também foi considerado quando a unidade amostral consistia no vaso. A partir de tais modelos, foi possível estimar a razão de chance com seu respectivo intervalo de confiança 95%.

Modelos de regressão logística, seguindo os mesmos preceitos de validação cruzada - mas em análise somente por paciente, foram também realizados para identificar o desempenho da carga aterosclerótica

avaliada pela Angio-TC na identificação de redução da RFM pelo PET – classificado como reduzido quando menor que 2 (19,20,35). Variáveis que alcançaram nível de significância menor ou igual a 0,2 ($p < 0,2$) foram incluídas no modelo de análise ajustado. Para todas as análises ajustadas, foi checado um indicador de presença de colinearidade entre as variáveis. As análises estatísticas foram feitas no software R, versão 3.2.3 (www.r-project.org). Todos os valores de p reportados são bicaudais e quando $< 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. Resultados

4.1 População de Estudo

De um universo amostral de 499 pacientes que realizaram exame de PET com ^{82}Rb sob estresse farmacológico no período de junho a outubro de 2013 no Departamento de Medicina Nuclear do InCor-HCFMUSP, foram incluídos 98 pacientes no estudo, que tiveram sua Angio-TC agendadas, sendo 46 pacientes no TC-320 e 52 pacientes no TC-64. Desses, apenas 2 pacientes foram excluídos por não terem realizado os dois exames por problemas técnicos, sendo assim um total de 96 indivíduos participaram da análise final.

Os dados demográficos da população estudada se encontram listados na Tabela 1, assim como a prevalência de fatores de risco para DAC e os sintomas mais frequentes. Houve equilíbrio na distribuição do sexo (feminino 51% e masculino 49%), com idade média de $59,7 \pm 12,3$ anos. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi o fator de risco predominante (85%), seguida por dislipidemia (72%) e diabetes (35%). A presença de histórico familiar positivo para DAC precoce foi encontrada em 30% dos pacientes. A maioria dos pacientes tinha elevado risco cardiovascular (59,3 % dos pacientes com escore de risco de Framingham ≥ 20). A dor torácica foi o sintoma mais frequente, presente em 48% dos pacientes, seguido de dispneia em 29%.

Tabela 1 - Dados demográficos, prevalência de fatores de risco para DAC e presença de sintomas na população de estudo.

Dados Demográficos (n=96)	Valores
Idade (anos), média ± DP	59,7 ± 12,3
Sexo Feminino, n (%)	49 (51,0)
Raça branca, n (%)	59 (70,2)
IMC (kg/m²), mediana (IQ)	27 (24,5 – 29,9)
Creatinina (mg/dL), mediana (IQ)	1,05 (0,9 – 1,12)
Fatores de Risco	
Hipertensão, n (%)	68 (85)
Diabetes Mellitus tipo II, n (%)	28 (35)
Obesidade, n (%)	23 (25,3)
Tabagismo ativo, n (%)	8 (9,8)
Ex-tabagista, n (%)	24 (29,3)
História familiar positiva para DAC precoce, n (%)	24 (30)
Dislipidemia, n (%)	49 (72,1)
Colesterol Total (mg/dL), média ± DP	183,2 ± 42,5
LDL colesterol (mg/dL), média ± DP	106 ± 36,7
HDL colesterol (mg/dL), média ± DP	48,3 ± 24,8
Triglicérides (mg/dL), mediana (IQ)	117 (42 - 1926)
Escore de Framingham, mediana (IQ))	27 (13,5 – 40,5)
Framingham < 10, n (%)	18 (18,8)
Framingham 10-19, n (%)	21 (21,9)
Framingham ≥ 20, n (%)	57 (59,3)
Sintomas	
Dor Torácica, n (%)	46 (48,4)
Dispneia, n (%)	19 (29,3)
Palpitações, n (%)	3 (5,4)

NOTAS: Valores são expressos como n(%), média ± DP, e mediana (IQ), conforme indicado. IMC: índice de massa corpórea. DP: Desvio-padrão. IQ: intervalo interquartil.

4.2 Dose de radiação e segurança

Os dados referentes à dose de radiação na TC-320 e TC-64 estão expostos nas Tabelas 2 e 3. Nos exames de EC, as doses de radiação ionizante foram semelhantes na TC-320 e TC-64, ao redor de 1,37 mSv. Por outro lado, as doses de radiação na angio-TC foram

significativamente diferentes entre os aparelhos ($2,79 \pm 2,18$ mSv na TC 320 e $8,1 \pm 2,67$ mSv na TC 64, $p < 0,001$). A dose de radiação no PET com ^{82}Rb foi em 3,0 mSv.

O protocolo de estudo se mostrou bastante seguro, com apenas um pequeno número de intercorrências ($n=8$), caracterizadas como reações alérgicas leves ao contraste iodado (hiperemia cutânea leve focal, prurido cutâneo), sem necessidade de internação ou observação prolongada, e cefaleia leve associada ao uso do nitrato sublingual. Não houve casos de hipotensão ou bradicardia sintomática.

Tabela 2. Dados referentes à dose de radiação na TC-320.

Dose de radiação efetiva (mSv)	Valores (n=46)
Dose Total, média $\pm$ DP	$2,79 \pm 2,18$
Escore de Cálcio, média $\pm$ DP	$1,39 \pm 0,41$

NOTAS: DP: Desvio-padrão.

Tabela 3. Dados referentes à dose de radiação na TC-64.

Dose de radiação efetiva (mSv)	Valores (n=50)
Dose Total, média $\pm$ DP.	$8,10 \pm 2,67$
Escore de Cálcio, média $\pm$ DP.	$1,37 \pm 0,09$

NOTAS: DP: Desvio-padrão.

4.3 Carga aterosclerótica

A mediana do EC na população de estudo foi de $208,9 \pm 488,7$, sendo a distribuição por coronárias a seguinte: DA $83,3 \pm 160,3$, CD $83,5 \pm 281,2$ e Cx $26,3 \pm 83,7$. Dos 96 pacientes, 34 apresentaram EC igual a zero; 32 pacientes apresentaram EC de 1 a 99; 16 pacientes apresentaram EC

de 100 a 400; 14 pacientes apresentaram EC > 400. Quando feito análise por coronárias (n=288), observamos 150 vasos com EC de zero, 96 com EC de 1 a 99, 34 com EC de 100 - 400 e 8 com EC > 400 (Tabelas 4,5 e 6).

Tabela 4. Escore de cálcio total e por vaso.

Coronária	Escore de Cálcio Agatston
DA, média ± DP	83,3 ± 160,3
CD, média ± DP	83,5 ± 281,2
CX, média ± DP	26,3 ± 83,7
Total, média ± DP	208,9 ± 488,7

NOTAS: DP: Desvio-padrão.

Tabela 5. Escore de cálcio coronariano por faixas de estratificação. Análise por paciente (n=96).

Escore de Cálcio	n (%) Pacientes
Zero	34 (35,4)
1 a 99	32 (33,3)
100 a 399	16 (16,7)
>400	14 (14,6)

Tabela 6. Escore de cálcio coronariano por faixas de estratificação. Análise por vaso (n=288).

Escore de Cálcio	n (%) Vasos
Zero	150 (52,1)
1 a 99	96 (33,3)
100 a 399	34 (11,8)
>400	8 (2,8)

Na avaliação da anatomia coronariana quanto à presença de estenoses, 37 pacientes (38,5%) não apresentaram lesões coronarianas, 22 pacientes com lesão discreta (22,9%) e 37 pacientes (38%) com lesões significativas (estenose >50%) (Tabela 7).

Na análise por coronárias (n=288), observamos 155 vasos sem estenose, 58 com estenose discreta (<50%) e 75 com estenose significativa (>50%) (Tabela 8). A maioria das placas coronarianas detectadas foi classificada como calcificada (56%) (Tabela 9). Pontes miocárdicas (todas em DA) estiveram presentes em (22%) da amostra, e em um paciente foi evidenciada uma coronária com origem anômala (Cx com origem a partir da CD), sem lesões obstrutivas ou compressão extrínseca em seu trajeto. Em apenas três pacientes houve limitação de avaliação luminal decorrente de artefatos de movimento ocasionados por frequência cardíaca elevada, prejudicando nos três casos a avaliação do terço médio da coronária direita.

Tabela 7. Dados referentes à avaliação anatômica das artérias coronárias. Análise por paciente (n=96).

Avaliação Anatômica por paciente	Valores, n (%)
Ausência de estenoses	37 (38,5)
Estenose ≤ 50%	22 (22,9)
Estenose 50 - 70%	13 (13,5)
Estenose > 70%	24 (25)

Tabela 8. Dados referentes à avaliação anatômica das artérias coronárias. Análise por vaso (n=288).

Avaliação Anatômica por vaso	Valores, n (%)
Ausência de estenoses	155 (53,8)
Estenose ≤ 50%	58 (20,1)
Estenose 50 - 70%	32 (11,1)
Estenose > 70%	43 (14,9)

Tabela 9. Dados referentes à composição das placas coronarianas.

Composição das Placas	Valores, n (%)
Não-calcificada	49 (17)
Mista	78 (27)
Calcificada	161 (56)

Em relação à qualidade da imagem da Angio-TC, referente principalmente à presença ou não de artefatos de movimento, 81,8% foram classificados como ótimos ou bons.

4.4 Correlação do Escore de Cálcio com Isquemia Miocárdica

A Tabela 10 expressa a regressão logística univariada para avaliar a associação entre o EC e isquemia pelo PET com ^{82}Rb . Observa-se que quanto maior o EC maior a razão de chances de o paciente apresentar isquemia, principalmente quando comparados os grupos EC maior que 400 e EC zero (razão de chances 35,2; IC 95%, 6,4 – 193,4). A simples presença de qualquer quantidade de cálcio nas coronárias já aumenta significativamente o risco de isquemia, onde valores de EC entre 1 a 99 apresentam probabilidade maior de isquemia (razão de chances 9,5; IC 95%, 3,2 – 29). Esta associação permaneceu significativa após a análise multivariada ($p < 0,001$).

Tabela 10. Associação entre o escore de cálcio e isquemia miocárdica. Análise por vaso (n=288).

Escore de Cálcio	Razão de Chances (IC 95%)	p valor
zero	ref	NA
1 a 99	9,5 (3,1 – 29)	<0,001
100 a 399	19,3 (5,7 – 65,0)	<0,001
>400	35,2 (6,4 – 193,5)	<0,001

NOTAS: ref: grupo referência. NA: não aplicável.

4.5 Correlação da severidade da estenose coronariana com isquemia miocárdica.

A Tabela 11 expressa a regressão logística entre a quantificação de estenose pela Angio-TC e a variável isquemia pelo PET com ^{82}Rb , onde o grupo com estenose superior a 70% apresenta um risco 24 vezes maior (IC 95%, 7,6 – 80,3) para isquemia miocárdica quando comparado com o grupo sem estenose. No grupo com estenoses coronarianas discretas (<50%), a probabilidade de isquemia é significativamente menor (razão de chances, 3,4; IC 95%, 1,1 – 11,8) quando comparado com estenoses acima de 50% e principalmente acima de 70%. Da mesma forma que o EC, esta associação continuou significativa após ajuste para características clínicas.

Tabela 11 - Associação entre a severidade da estenose coronariana e isquemia miocárdica. Análise Por Vaso (n=288).

Angiotomografia	Razão de Chances (IC 95%)	p valor
zero	ref	NA
1 a 49	3,42 (1,1 – 11,8)	0,04
50 a 69	9,7 (2,9 - 32)	<0,001
70 a 99	24,8 (7,6 – 80,3)	<0,001
100 (oclusão)	37,3 (9,8 – 141,6)	<0,001

NOTAS: NA: não aplicável.

4.6 Valor incremental do EC associado à severidade da estenose coronariana na identificação de isquemia miocárdica.

Figura 7 mostra a distribuição do EC e do grau de estenose coronariana avaliada por Angio-TC. A prevalência de placas densamente calcificadas aumenta de acordo com a severidade da estenose coronariana,

chegando a uma proporção de $EC > 400$ em mais de 40% nas estenoses coronarianas maiores que 70%.

Figura 7. Distribuição do escore de cálcio por categorias e a correlação com DAC obstrutiva.

Quando observamos a distribuição dos dados do EC e da Angio-TC de acordo com a presença de isquemia miocárdica, os pacientes com EC zero e sem estenose coronariana praticamente não apresentam

isquemia, enquanto que EC superior a 400 e estenose coronariana > 50% estão diretamente associados a uma maior prevalência de isquemia (Figura 8).

Figura 8. Prevalência de isquemia miocárdica associada a DAC significativa e sua correlação com a carga aterosclerótica. Análise por vasos (n=288).

Tanto o EC (AUC, 0,80; IC 95%, 0,68 - 0,93) quanto à Angio-TC (AUC, 0,79; IC 95%, 0,68 - 0,91) isolados apresentam uma boa acurácia para prever isquemia miocárdica. Porém, quando associados, observa-se aumento significativo do desempenho diagnóstico para prever

isquemia, como exemplificado na figura 9 com uma AUC de 0,85 (IC 95% 0,74 - 0,95, $p < 0,05$ quando comparado com EC ou Angio-TC isolados).

Figura 9. Curva ROC do desempenho diagnóstico do escore de cálcio e estenose coronariana na detecção de isquemia miocárdica. Estenose coronariana (azul), escore de cálcio (vermelho) e quando combinados (verde). Análise por vasos (n=288).

4.7 Correlação entre a carga aterosclerótica e reserva de fluxo miocárdico reduzido.

Sessenta e nove pacientes tiveram RFM preservado e 27 pacientes tiveram RFM reduzido. A prevalência de placas NcM (não

calcificadas e mistas) foi significativamente maior no grupo de pacientes com RFM reduzido ($p=0,006$) quando comparado com os pacientes com RFM preservado (Figura 10). Pacientes com RFM reduzido apresentaram no total 110 placas – com média de 2,2 placas NcM por paciente e aqueles com RFM preservado apresentaram no total 178 placas – com média 0,9 placas NcM por paciente.

Figura 10. Composição de placas coronarianas por grupos de pacientes de acordo com a reserva de fluxo miocárdico. NOTAS: RFM: reserva de fluxo miocárdico; DAC: doença arterial coronariana. Valor de p se refere ao teste de tendência linear.

Enquanto a severidade e a extensão da estenose coronariana ($p = 0,002$) e o EC estiveram associados com diminuição de RFM ($r = -0,26$, $p = 0,008$) (Figura 11), como esperado, houve casos de pacientes

com EC baixo e sem lesões obstrutivas - mas com alto risco cardiovascular - apresentando RFM reduzido (Figura 12).

Figura 11. Correlação entre escore de cálcio e reserva de fluxo miocárdico. Análise por paciente (n=96). NOTAS: RFM: reserva de fluxo miocárdico; EC: escore de cálcio coronariano. Coeficiente de correlação e valor de p se referem ao teste de Spearman.

Figura 12. Correlação entre severidade da estenose coronariana e reserva de fluxo miocárdico. DAC não-obstrutiva (baixo e intermediário/alto risco cardiovascular na estratificação clínica antes da angio-TC) e obstrutiva (uniarterial e multiarterial). Análise por paciente (n=96). NOTAS: RFM: reserva de fluxo miocárdico; DAC: doença arterial coronariana. Valor de p se refere ao teste de tendência linear.

Em uma análise multivariada para identificar variáveis na Angio-TC associadas com RFM reduzido, a presença de placa coronariana não-calcificada ou mista (NcM) foi associada com aumento de 48% da chance do paciente possuir redução de RFM ($p=0,03$), independente de o paciente ter DAC multiarterial e/ou EC elevado.

Tabela 12. Regressão logística univariada e multivariada para avaliação de variáveis associadas com reserva de fluxo miocárdico reduzido. Análise por paciente (n=96).

Análise Univariada	Razão de Chances (IC 95%)	p-valor
Idade, anos*	1,11 (1,05 – 1,18)	<0,001
Sexo masculino	1,14 (0,46 – 2,81)	0,77
Obesidade	1,08 (0,42 – 2,89)	0,86
Hipertensão	1,27 (0,41 – 3,76)	0,66
Diabetes	1,12 (0,41 – 2,86)	0,81
Dislipidemia*	1,91 (0,77 – 4,9)	0,16
Tabagismo	2,15 (0,68 – 8,23)	0,21
EC*	1,00 (0,99 – 1,01)	0,06
Multiarterial*	6,39 (2,43 – 18,5)	<0,001
NcM, número*	1,55 (1,24 – 2,01)	<0,001
Análise Multivariada*		
Idade, anos	1,1 (1,03 – 1,19)	0,007
NcM, número	1,48 (1,11 – 2,04)	0,009

NOTAS: RFM: reserva de fluxo miocárdico; EC: escore de cálcio coronariano; NcM: placas não-calcificadas e mistas. * Variáveis que alcançaram nível de significância igual ou menor que 0,2 na análise univariada (idade, dislipidemia, EC, multiarterial e NcM) foram incluídas na análise multivariada. Apenas idade e NcM permaneceram significativamente associadas à RFM.

Este estudo fornece importantes conhecimentos na avaliação da DAC por métodos complementares de imagem. Primeiramente, reforça o importante papel da associação do EC com a Angio-TC na detecção de DAC avançada, em casos onde há estenose epicárdica coronariana associada à isquemia miocárdica. Segundo, revela o desempenho da avaliação da composição da placa coronariana em discriminar a diminuição de RFM avaliada pelo PET com ^{82}Rb , o que pode ter um grande valor não somente em cenários de DAC avançada, mas principalmente em estágios precoces da doença.

Estudos prévios já demonstraram a habilidade do uso de diferentes achados tomográficos de carga aterosclerótica coronariana na detecção de DAC severa, incluindo o EC, severidade, extensão e composição das placas, ou até mesmo associação dessas ferramentas (36–40). Lin et al, estudando uma população com risco intermediário, mostrou que escores tomográficos como Duke modificado, entre outros, e a composição de placas foram preditores independentes de maior probabilidade de defeitos perfusionais avaliados pelo SPECT(36). Diaz-Zamudio et al, de maneira semelhante, demonstrou que características das placas pela Angio-TC foram variáveis importantes para a detecção de isquemia em lesões intermediárias (30-69%) e severas (>70%) em 184 pacientes com suspeita de DAC referenciados para estudo funcional para avaliação de isquemia (41). Nosso estudo revelou um substancial valor incremental de EC maior que 400 quando associado à Angio-TC na avaliação de DAC obstrutiva com repercussão funcional. Sabe-se que, a despeito de existir uma relação significativa, o EC se

correlaciona pobremente com a isquemia miocárdica (42–44). Estudando 1195 pacientes sem DAC conhecida, Berman et al demonstraram que pacientes com $EC < 100$ tem baixa probabilidade de ter alterações de isquemia por SPECT(42). Entretanto, os mesmo autores mostram que 56% dos pacientes com SPECT normal possuíam $EC > 100$ (42). Os pesquisadores do estudo MESA também apontaram relação inversa entre a carga aterosclerótica avaliada pelo EC e isquemia miocárdica avaliada pela perfusão quantitativa por ressonância magnética cardiovascular. Contudo, os autores encontraram que essa relação foi atenuada em pacientes mais idosos(45). Nas nossas análises ajustadas, idade não modificou o efeito de forma significativa na associação entre o EC e a presença de isquemia pelo PET. Isto pode ter ocorrido, em parte, porque nossa população possui maior risco cardiovascular que a do referido estudo, em que os pacientes de uma base populacional foram recrutados para realização dos exames (45).

Nos últimos anos, a reserva de fluxo miocárdica ou coronariana tem sido apontada como um novo biomarcador que pode ser utilizado tanto na estratificação de risco cardiovascular quanto na decisão de eventuais tratamentos de intervenção(18,29,31,46). Por um lado, a redução do RFM vem sendo extensamente descrita como um preditor independente de mortalidade cardiovascular. Pacientes sem DAC obstrutiva, mas com redução de RFM não necessariamente estão em menor risco. Por outro lado, quando o paciente com DAC multiarterial apresenta redução do RFM, dados apontam que estratégias de revascularização mais completa oferecem maior benefício(31). Neste contexto, o PET tem sido a principal ferramenta de avaliação da RMF destes pacientes. Entretanto, estudos com Angio-TC vêm

demonstrando que características de placas, principalmente lesões não-calcificadas ou mistas, têm um potencial valor na identificação de indivíduos com RFM reduzido (19,20). Dey et al investigaram 52 pacientes consecutivos com risco intermediário de DAC encaminhados para realização de Angio-TC e PET com $^{13}\text{N-NH}_3$ (19). Os autores encontraram uma forte relação entre a carga de placa não-calcificadas e redução da RFM, sendo esta associação independente de presença de obstrução coronariana. Já Naya et al descreveram que placas mistas foram associadas com RFM reduzido(20). Do ponto de vista de mecanismo, ambos os grupos apontam que possivelmente estes tipos de lesões coronarianas representam maior lesão endotelial e inflamação, sendo estes dois caminhos que levam a doença microvascular e menor reatividade do vaso na hiperemia (reduzindo o RFM). Nossos achados estão em concordância com os da literatura, reforçando a necessidade de maior atenção tanto do médico que está interpretando as imagens e reportando os achados da Angio-TC, quanto do clínico na decisão terapêutica.

5.1 Limitações

Este trabalho tem algumas limitações. Primeiro, o CATE foi disponível apenas para uma parte dos pacientes devido, em parte, a ausência de achados de defeitos perfusionais no PET. Segundo, apesar dos pacientes terem alto risco de DAC e terem sido referido para investigação de DAC por médicos assistentes do InCor-HCFMUSP, reconhecemos que alguns casos podem apresentar uma cardiomiopatia não-isquêmica e justificar alguns dos

achados de redução da RFM. Finalmente, este estudo não foi desenhado para avaliação de eventos cardiovasculares.

O escore de cálcio coronariano determinou um valor incremental quando associado com a avaliação de estenose coronariana pela angiotomografia coronariana na detecção de DAC associada com isquemia significativa avaliada pelo PET. A composição de placas apresentou associação com redução de RFM, podendo desempenhar um importante papel na estratificação de risco cardiovascular.

7. Referências

1. World Health Organization. WORLD HEALTH STATISTICS - MONITORING HEALTH FOR THE SDGs. World Heal Organ. 2016;1:121.
2. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation*. 1993 Dec;88(6):2548–55.
3. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):e50–103.
4. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O’Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2010 Nov;4(6):407.e1-407.e33.
5. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer J V, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guideli. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1318–33.
6. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013 Oct 7;34(38):2949–3003.
7. Hundley WG, Bluemke D a., Finn JP, Flamm SD, Fogel M a., Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2010;55(23):2614–62.
8. Merhige ME, Breen WJ, Shelton V, Houston T, D’Arcy BJ, Perna AF. Impact of myocardial perfusion imaging with PET and (82)Rb on downstream invasive procedure utilization, costs, and outcomes in coronary disease management. *J Nucl Med*. 2007 Jul 1;48(7):1069–76.

9. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J*. 2014 May 1;35(17):1120–30.
10. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov;52(21):1724–32.
11. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27;359(22):2324–36.
12. Ghostine S, Caussin C, Daoud B, Habis M, Perrier E, Pesenti-Rossi D, et al. Non-invasive detection of coronary artery disease in patients with left bundle branch block using 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 21;48(10):1929–34.
13. Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*. 2001 Oct 9;104(15):1863–7.
14. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, et al. Prevalence and Severity of Coronary Artery Disease and Adverse Events Among Symptomatic Patients With Coronary Artery Calcification Scores of Zero Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec;58(24):2533–40.
15. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-Term Prognostic Value of ¹³N-Ammonia Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 7;54(2):150–6.
16. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved Cardiac Risk Assessment With Noninvasive Measures of Coronary Flow Reserve. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2215–24.

17. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJW, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 9;58(7):740–8.
18. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, et al. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated With Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease Clinical Perspective. *Circulation*. 2017 Feb 7;135(6):566–77.
19. Dey D, Diaz Zamudio M, Schuhbaeck A, Juarez Orozco LE, Otaki Y, Gransar H, et al. Relationship Between Quantitative Adverse Plaque Features From Coronary Computed Tomography Angiography and Downstream Impaired Myocardial Flow Reserve by ¹³N-Ammonia Positron Emission Tomography: A Pilot Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct;8(10):e003255.
20. Naya M, Murthy VL, Blankstein R, Sitek A, Hainer J, Foster C, et al. Quantitative Relationship Between the Extent and Morphology of Coronary Atherosclerotic Plaque and Downstream Myocardial Perfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 18;58(17):1807–16.
21. Klein R, Beanlands RSB, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. *J Nucl Cardiol*. 2010 Aug 2;17(4):555–70.
22. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, El Fakhri G, Sitek A, Moore SC. Clinical Myocardial Perfusion PET/CT. *J Nucl Med*. 2007 May 1;48(5):783–93.
23. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 30;60(18):1828–37.
24. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur SR, Reddy P, Carlos RC. Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography in the Detection of Coronary Artery Disease. *Acad Radiol*. 2008 Apr;15(4):444–51.

-
25. Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Lodge MA, Merrill J, Bengel FM, Sgouros G. Radiation dosimetry of ^{82}Rb in humans under pharmacologic stress. *J Nucl Med*. 2011 Mar 1;52(3):485–91.
 26. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJW, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol*. 2012 Aug 14;19(4):670–80.
 27. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2012 Oct 9;126(15):1858–68.
 28. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Dorbala S, et al. Coronary vascular dysfunction and prognosis in patients with chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Oct;5(10):1025–34.
 29. Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004 Aug;15(5):259–64.
 30. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;41(8):1387–93.
 31. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*. 2015 Jan;131(1):19–27.
 32. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827–32.
 33. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, et al. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol*. 2009 Apr 8;19(4):816–28.

-
34. Lin F, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ, Weinsaft JW, Wong FJ, et al. Multidetector computed tomography coronary artery plaque predictors of stress-induced myocardial ischemia by SPECT. *Atherosclerosis*. 2008 Apr;197(2):700–9.
 35. Ziadi MC, deKemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJW, Renaud JM, et al. Impaired Myocardial Flow Reserve on Rubidium-82 Positron Emission Tomography Imaging Predicts Adverse Outcomes in Patients Assessed for Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug;58(7):740–8.
 36. Lin F, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ, Weinsaft JW, Wong FJ, et al. Multidetector computed tomography coronary artery plaque predictors of stress-induced myocardial ischemia by SPECT. *Atherosclerosis*. 2008 Apr;197(2):700–9.
 37. Diaz-Zamudio M, Fuchs TA, Slomka P, Otaki Y, Arsanjani R, Gransar H, et al. Quantitative plaque features from coronary computed tomography angiography to identify regional ischemia by myocardial perfusion imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec 26;jew274.
 38. van Velzen JE, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Herzog BA, Pazhenkottil AP, Boersma E, et al. Predictive value of multislice computed tomography variables of atherosclerosis for ischemia on stress-rest single-photon emission computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Nov 1;3(6):718–26.
 39. Tamarappoo BK, Dey D, Nakazato R, Shmilovich H, Smith T, Cheng VY, et al. Comparison of the Extent and Severity of Myocardial Perfusion Defects Measured by CT Coronary Angiography and SPECT Myocardial Perfusion Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Oct;3(10):1010–9.
 40. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Vavere AL, Bengel FM, Lardo AC, et al. Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging With 320-Row Detector Computed Tomography Accurately Detects Myocardial Ischemia in Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 May 1;5(3):333–40.
 41. Diaz-Zamudio M, Fuchs TA, Slomka P, Otaki Y, Arsanjani R, Gransar H, et al. Quantitative plaque features from coronary computed tomography angiography to identify regional ischemia by myocardial perfusion

- imaging. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec 26;jew274.
42. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):923–30.
43. Lau GT, Ridley LJ, Schieb MC, Brieger DB, Freedman SB, Wong LA, et al. Coronary Artery Stenoses: Detection with Calcium Scoring, CT Angiography, and Both Methods Combined. *Radiology*. 2005 May;235(2):415–22.
44. Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR, Shahar E, Detrano R, Folsom AR, et al. Coronary Artery Calcification and Myocardial Perfusion in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 5;48(5):1018–26.
45. Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR, Shahar E, Detrano R, Folsom AR, et al. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 5;48(5):1018–26.
46. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012 Oct 9;126(15):1858–68.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

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: (.....)

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: (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA PRINCIPAL: Cintilografia de perfusão miocárdica com PET: Bases clínicas para elaboração de gerador Estrôncio/Rubídio-82 no Brasil

SUBESTUDO: CORRELAÇÃO ENTRE ANGIOTOMOGRAFIA DE CORONÁRIAS COM PET-CT COM RUBÍDIO NA AVALIAÇÃO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Dr. José Cláudio Meneghetti Cremesp: 23639

Cargo/Função: Diretor Medicina Nuclear e Cardiomolecular - InCor

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Foi solicitado ao Sr. (a) um estudo que avalia perfusão miocárdica (chegada de sangue no músculo do coração) para o nosso serviço pois é um exame de rotina. Hoje existe um exame novo e mais rápido que dá as mesmas informações, chamado PET que utiliza um material que some muito rápido do corpo (76 segundos). Esse aparelho é um tomógrafo que faz com que a apresentação das imagens seja em fatias, É semelhante aos demais aparelhos com um tubo largo onde fica o paciente para adquirir as imagens. O Sr. (a) não sentirá nada além do incômodo de ficar imóvel por alguns minutos. Se lhe der angústia podemos interromper o exame.

O exame, assim como solicitaram a você é feito após uma injeção na veia em aparelho chamado PET onde seu peito será examinado e que produz uma fotografia do seu coração avaliando a chegada de sangue e a função cardíaca. O material que será injetado, assim como o exame que pediram a você é radioativo, porém em quantidade menor de radiação do que o outro exame que estamos substituindo. O risco para você é mínimo. A droga que será usada para simular seu coração em exercício é um vaso dilatador que no seu caso foi avaliado e não tem problema em ser administrado. Mesmo assim, muitos pacientes relatam batadeira e sentem o sangue subir para o rosto. Essa droga é a mesma que seria usada no exame que foi solicitado.

Esse exame é relatado em publicações como mais sensível do que o outro, mas não terá outra vantagem que não seja o menor tempo de exame (de 4 horas para 0,5 hora).

Em alguns casos, poderá ser necessário a complementação do seu exame com Tomografia de coração. É um aparelho que emite pequena quantidade de radiação. Consiste de um tubo curto podendo estar junto do aparelho de PET (já descrito acima) ou em outra sala. Neste exame, será injetado na sua veia um contraste à base de iodo e vai ser tirado uma fotografia do seu coração durante a passagem deste contraste. Esta substância não é radioativa e vai eliminada do seu corpo através da urina e do intestino.

Durante a injeção do contraste o(a) Sr.(a) pode sentir um calor no corpo, vontade de urinar, que durará poucos segundos. Este exame vai durar no máximo meia hora. Raramente, alguns efeitos adversos podem acontecer por causa do contraste, dentre elas estão mais comum as reações alérgicas (coceira no corpo, placas avermelhadas e coceira na garganta e falta de ar) e problemas nos rins. Vale lembrar que essas reações são muito raras e caso aconteçam você receberá atendimento médico no mesmo instante pela equipe do hospital.

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. José Cláudio Meneghetti, que juntamente com os investigadores executantes poderão ser encontrados no endereço do INCOR. Telefones: 2661-5402 / 5091 / 5659 / 5355 / 5604. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o comitê de ética em pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de

Campos, 225 – 5º andar – Tel.: 2661-6442, Ramais: 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442, Ramal: 26 – EMAIL: cappesq@hcnet.usp.br. » garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na instituição.

Eu discuti com o Dr. Meneghetti e/ou pesquisadores executantes descritos neste termo 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.

Assinatura do paciente/representante legal.

Data:

Assinatura da testemunha.

(para casos de pacientes, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

Data:

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: