MATEUS GUIMARÃES FAHEL

**Integração do estudo anatômico coronariano através da
angiotomografia/escore de cálcio ao estudo funcional de
perfusão miocárdica pelo *PET-CT* utilizando rubídio na
investigação da doença arterial coronariana**

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. José Cláudio Meneghetti

**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

Fahel, Mateus Guimarães

Integração do estudo anatômico coronariano através da angiotomografia/escore de cálcio ao estudo funcional de perfusão miocárdica pelo *PET-CT* utilizando rubídio na investigação da doença arterial coronariana / Mateus Guimarães Fahel -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: José Cláudio Meneghetti.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana 2.Tomografia computadorizada com tomografia por emissão de pósitrons 3.Imagem de perfusão do miocárdio 4.Radionuclídeos de rubídio 5.Angiografia por tomografia computadorizada 6.Calcificação vascular

USP/FM/DBD-354/17

Aos meus pais, tenho em vocês a minha mais profunda admiração. Vocês são os meus alicerces e minha força para seguir adiante...

À minha querida mãe Virgilina, que sempre foi fonte de inspiração, por ser um grande exemplo de liderança e otimismo. Com determinação, perseverança e trabalhando duro, conseguiu transformar a humilde realidade em que cresceu e tornou-se uma grande médica e empresária. Eterna apaixonada e dedicada à medicina, sempre manteve acesa a chama humanitária e de benevolência que nossa profissão demanda. Apesar de sua vida atribulada e corrida, foi uma mãe sempre presente, dedicada e amorosa, sempre nos incentivando a ir mais longe e a querer sempre sonhar e alçar voos mais altos e ousados...

Ao meu querido pai Fernando, por todo o amor e carinho dedicados. Fonte inesgotável de caráter e exemplo de pessoa de bem, por me ensinar os valores da vida e a vivê-la com dignidade e correção. Por me ensinar o gosto pela arte e por despertar em mim uma outra grande paixão, a arquitetura.

Às minhas queridas e amadas irmãs Nanda e Carol, aos meus cunhados e ao meu primo-irmão Márcio, pelo amor, apoio, grande amizade e sobretudo pela nossa sólida união, que nos permite vencer obstáculos e caminhar juntos na mesma direção.

Aos meus amados sobrinhos, por trazerem tanta alegria e amor à nossa família.

Aos meus sogros, por me acolherem como um filho. A vida me deu a maravilhosa oportunidade de ter-lhes no meu caminho. Estejam certos de que tenho enorme carinho e admiração por vocês.

À minha amada e querida esposa Lorena, minha grande companheira, que me completa e me inspira todos os dias, meu ardor para persistir e prosseguir durante esse Doutorado e durante todos os outros embates da nossa vida. Muito obrigado por fazer parte da minha vida e torná-la ainda mais feliz.

E ao meu amigo e orientador, Dr. José Claudio Meneghetti, principal idealizador e incentivador desse projeto, a pessoa que abriu as portas do Incor para mim e me deu a oportunidade de crescer profissionalmente, minha eterna gratidão. Obrigado por tudo, sobretudo pela paciência que demonstrou nesses difíceis e atribulados anos de orientação. Muito obrigado pelos ensinamentos e pela amizade que me ofereceu.

Agradecimientos

A Deus, por me abençoar, me dar todas as oportunidades e me permitir viver uma vida cheia de alegrias, cercado de pessoas especiais.

Aos pacientes, que gentilmente concordaram em participar deste estudo.

Ao InCor-HCFMUSP, por ter sido uma grande escola e ao mesmo tempo uma extensão de casa durante os inesquecíveis sete anos em que tive o privilégio de fazer parte desta instituição e certamente por ter oferecido as condições necessárias para que este estudo fosse realizado.

Ao querido amigo e eterno chefe Dr. César Nomura, que me incentivou a ingressar na imagem cardíaca, abrindo novos e incríveis horizontes. Obrigado pela amizade e por todo o apoio.

Aos grandes amigos que a imagem cardíaca me deu e que não mediram esforços colaborando na concretização deste projeto: Roberto Nery Jr., Carlos Rassi, Ismar Marques Filho, Ricardo Rocha, Antonildes Assunção Jr e Estevan Cabeda, em especial a Robertinho, que foi meu braço direito nesta jornada.

A todos os médicos Professores e amigos da Radiologia do InCor, em especial aos Drs. Cláudio Lucarelli, Cláudio Campi, Emanuel Melo, Marcus Vinícius, Marcos Baena, Ana Paula Karouak e às queridas e admiráveis Dras. Kiyomi Kato Uezumi e Elvira Carvalhal, que contribuíram de maneira fundamental para a minha formação profissional.

Aos Professores da Radiologia Torácica, Dra. Carmem Fujita e Dr. Rodrigo Caruso Chate, por terem compartilhado tanto conhecimento e cultivado em mim essa enorme paixão pelo Tórax.

Aos Professores da imagem cardíaca, Dr. José Parga, Dr. Luiz Ávila e Dr. Carlos Rochitte, que contribuíram de maneira fundamental para a minha formação profissional, em especial aos Drs. Parga e Ávila, por quem tenho profundos carinho e amizade, meu muito obrigado a vocês por tudo.

A todos os médicos da Medicina Nuclear do InCor, em especial às Dras. Maria Clemetina Pinto Giorgi e Marisa Izaki e ao Dr. José Soares Junior, que foram grandes orientadores e parceiros nessa empreitada.

A todos os colaboradores da Medicina Nuclear do InCor, representados pelos amigos Luís Tonello e Marco Oliveira, meu muito obrigado por toda ajuda, parceria e paciência.

A todos os colaboradores do CDI do InCor, representados por Renata Do Val, Rute, Sandra, Elma, Edna, Cida, Osvaldinho, Gilberto e Ivan. Muito obrigado por todo o apoio e amizade.

A enfermagem do InCor, representada pelas enfermeiras Neusa, Helena, Cristina, Isabel, Michele e Rosa, pela paciência, amizade, apoio e por toda a ajuda prestada.

Aos biomédicos e tecnólogos da radiologia do InCor, representados por Priscila, Gabriela, Katia, Sueli, Jaqueline, Edilene, Valéria, Chizu, Bruno e ao grande Júlio, que participaram da minha formação nesta área, tendo me ensinado muito sobre tomografia e ressonância cardíaca.

Ao Instituto de Radiologia do HCFMUSP, em especial a Lia de Melo, por todo o apoio incondicional, suporte e orientação durante esse período.

Ao amigo Oddone Braghiroli, pessoa fundamental na elaboração desta tese. Obrigado por todo o apoio, disponibilidade e orientação nos cálculos estatísticos.

Aos amigos da Delfin, sobretudo ao grupo do Tórax, em especial a Dra. Isabela Muller, que me proporciona inestimável aprendizado contínuo no campo profissional, minha eterna admiração pelo seu grande conhecimento, experiência e humildade. Meus sinceros agradecimentos pelas oportunidades, paciência e colaboração.

Ao meu amigo-irmão Raphael Abegão de Camargo, pela amizade que atravessa o tempo e se fortalece a cada dia. Você é responsável por várias das minhas conquistas desde a faculdade, essa é mais uma que você faz parte. Tenho muito também a agradecer a sua esposa e querida amiga Michella, que esteve sempre na torcida e gentilmente colaborou com a revisão deste trabalho. Muito obrigado.

A todos os queridos amigos que fiz no InCor, da radiologia geral, do tórax, da imagem cardiovascular (vulgo ratalhada) e durante a assistência, são tantos e tão especiais, que precisaria de mais uma página apenas para listá-los, aprendi muito com todos vocês e pude desfrutar da sua agradável e inestimável companhia na minha jornada de 7 anos nessa instituição (certamente entre os melhores de minha vida).

Normalização adotada

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

"O homem não é nada além daquilo que a educação faz dele".

Immanuel Kant

"Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes".

Martin Luther King

Lista de abreviaturas

Lista de siglas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 Introdução	1
1.1 A doença arterial coronariana	2
1.2 O escore de cálcio na investigação da DAC	4
1.3 A angiotomografia coronariana na investigação da DAC	6
1.4 A tomografia por emissão de pósitrons e o uso do ^{82}Rb	7
1.5 Motivação	10
2 Objetivo	11
3 Métodos	13
3.1 Seleção amostral	14
3.2 Considerações éticas	15
3.3 Planejamento, logística e preparo	16
3.4 Aquisição das imagens de tomografia de perfusão miocárdica por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada com múltiplos detectores	17
3.4.1 Estudo de perfusão miocárdica por PET-CT ^{82}Rb	17
3.4.2 Escore de cálcio coronariano	18

3.4.3 Angiotomografia das artérias coronárias por tomógrafo com 64 colunas de detectores	19
3.5 Análise das imagens	21
3.5.1 Análise das imagens do PET-CT ^{82}Rb	21
3.5.2 Análise das imagens do escore de cálcio coronariano	26
3.5.3 Análise das imagens da angiotomografia coronariana	28
3.6 Desfecho clínico	32
3.7 Análise estatística	33
4 Resultados	35
4.1 Características da população	36
4.2 Aquisição, dose de radiação e segurança	39
4.3 Resultados dos métodos de imagem utilizados no protocolo híbrido	40
4.3.1 Perfusão miocárdica qualitativa/semiquantitativa	40
4.3.2 Perfusão miocárdica quantitativa (reserva de fluxo coronariana)	42
4.3.3 Escore de cálcio	43
4.3.4 Angiotomografia coronariana	46
4.4 Desfecho clínico	49
4.5 Correlação entre os resultados dos exames, parâmetros clínicos e desfechos	50
4.5.1 Medidas de concordância entre os métodos diagnósticos utilizados e a reserva de fluxo coronariana	51
4.5.2 Desempenho dos diferentes exames frente aos desfechos clínicos	54

4.5.3 Relações/associações entre os resultados dos testes e parâmetros clínicos com os desfechos	60
4.5.4 Comparações entre parâmetros clínicos e os achados de exame	64
4.6 Exemplos de casos do protocolo	67
5 Discussão	77
5.1 Discussão	78
5.2 Limitações	92
6 Conclusão	93
7 Fomento	95
8 Anexos	97
9 Referências	106

AngioTC	angiotomografia coronariana
AngioCT	<i>coronary CT angiography</i>
AVE	acidente vascular encefálico
CATE	cateterismo cardíaco, cineangiocoronariografia invasiva
CD	artéria coronária direita
CAD	<i>coronary artery disease</i>
CFR	<i>coronary flow reserve</i>
CS	<i>coronary calcium score</i>
CT	computed tomography
Cx	artéria coronária circunflexa
DA	artéria coronária descendente anterior
DAC	doença arterial coronariana
Dg	artéria diagonal
Dgls	artéria diagonalis
DM	diabetes mellitus
DICOM	imagem digital e comunicações em medicina
DP	artéria descendente posterior
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
EC	escore de cálcio coronariano
ECG	eletrocardiograma
ECO-E	ecocardiograma sob estresse
EV	endovenoso
FC	frequência cardíaca
FFR	reserva de fluxo fracionada

FOV	<i>field of view</i> , campo de visão
FSM	fluxo sanguíneo miocárdico
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	insuficiência cardíaca
ICQ	índice cintura-quadril
IMC	índice de massa corpórea
IRC	insuficiência renal crônica
MACE	<i>major adverse cardiac events</i> , conjunto de eventos cardíacos adversos principais
Mg	artéria marginal esquerda
MIP	intensidade de projeção máxima
MPR	reformatação multiplanar
NPV	<i>negative predictive value</i>
PAS	pressão arterial sistêmica
PET-CT	tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada
PET-CT ⁸² Rb	tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada utilizando rubídio como radiofármaco
RFC	reserva de fluxo coronariana, reserva de fluxo miocárdica
RMC	ressonância magnética cardíaca
ROC	curvas de características de operação do receptor
RR	intervalo entre duas ondas R consecutivas do ECG
SPECT	cintilografia de perfusão miocárdica com MIBI (sestamibi - ^{99m} Tc)
SDS	<i>summed difference score</i> , soma da diferença dos escores

SL	sublingual
SRS	<i>summed rest score</i> , soma do escore de repouso
SSS	<i>summed stress score</i> , soma do escore de estresse
TC	tomografia computadorizada
TCC	tomografia computadorizada cardíaca, AngioTC + EC
TCE	tronco da coronária esquerda
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TVP	trombose venosa profunda
VP	artéria ventricular posterior
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

AHA	<i>American Heart Association</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 do HCFMUSP
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
USP	Universidade de São Paulo
USA	<i>United States of America</i>
SCCT	<i>Society of Cardiovascular Computed Tomography</i>
SNMMI	<i>Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i>

>	maior que
<	menor que
≥	maior ou igual a
≤	menor ou igual a
bpm	batimentos por minuto
Fr	french
HU	unidades Hounsfield
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
kV	quilovolt
mA	miliampere
mAh	miliampere por segundo
MBq	megaBecquerel
MBq/kg	megaBecquerel por quilograma
Bq/mL	Becquerel por mililitro
mg	miligrama
mg/kg	miligrama por quilograma
min	minuto
mL	mililitro
mL/min	mililitro por minuto
mL/min/g	mililitro por minuto por grama
mL/s	mililitro por segundo
mm	milímetro
mSv	miliSievert

s	segundo
$^{13}\text{NH}_3$	amônia marcada com nitrogênio radioativo (nitrogênio-13-amônia)
$^{15}\text{OH}_2\text{O}$	água marcada com oxigênio
^{18}FDG	flúor-18 radioativo, Fluorodesoxiglicose
^{18}F -flurpiridaz	fluorine-18-flurpiridaz
^{82}Rb	rubídio
^{82}Sr	estrôncio

Figura 1 Linha do tempo (T) – Protocolo PET-CT ^{82}Rb + AngioTC/EC (s/n = se necessário).....	17
Figura 2. Perfusão miocárdica qualitativa por PET-CT ^{82}Rb . Apresentação através de reformatação em eixo curto e eixos longos, em estresse (Stress) e em repouso (Rest), em paciente sem alteração perfusional	22
Figura 3. Mapa polar adaptado da AHA – Território DA (vermelho), Cx (laranja) e CD (amarelo) - segmentação miocárdica em 17 segmentos	23
Figura 4. Perfusão miocárdica quantitativa por PET-CT ^{82}Rb . Apresentação através de reformatação em eixo curto do fluxo em estresse (<i>Str Flow</i>), em repouso (<i>Rst Flow</i>) e da reserva de fluxo coronariana (<i>CFR</i>), por território vascular, por segmentos miocárdicos e por parede, em paciente com RFC preservada	25
Figura 5. Contagem da captação miocárdica do ^{82}Rb ao longo do tempo (s), no repouso (Rst) e sob estresse (Str), medida em Bq/mL. (a) Reserva miocárdica total do VE. (b) Reserva miocárdica por território do VE	25
Figura 6. <i>Software</i> utilizado para cálculo do escore de cálcio. Corte axial do coração com placa de ateroma calcificada na CD com atenuação superior a 130 HU, contabilizada juntamente com as demais calcificações coronárias na tabela do escore de Agatston na região inferior da imagem	26
Figura 7. Exemplo de muito severa ateromatose coronariana. Paciente com múltiplas placas ateromatosas calcificadas (Escore de cálcio > 1000), com maior chance de evento coronariano	27
Figura 8. Angiotomografia das artérias coronárias. Reformatações tridimensionais do coração demonstrando a anatomia coronariana de um paciente normal, com tronco da coronária esquerda trifurcado (TCE: tronco da coronária esquerda; DA: descendente anterior; Dgls: diagonalis; Cx: circunflexa; CD: coronária direita; DP: descendente posterior; VP: ventricular posterior).....	28
Figura 9. Angiotomografia das artérias coronárias. Reformatações multiplanares curvas (cMPR) da artéria descendente anterior (DA). (a) Sem lesão. (b) Placa não calcificada proximal (*), com discreta redução luminal	29

Figura 10. Angiotomografia das artérias coronárias. Reformatações multiplanares curvas (cMPP) da artéria descendente anterior (DA) com placas de ateroma proximais (setas brancas). (a) Placa mista. (b) Placa calcificada	29
Figura 11. Diagrama da segmentação adotada da anatomia coronariana (adaptado de Austen et al, 1975)	31
Figura 12. Estratificação clínica de risco da população utilizando o escore de Framingham	38
Figura 13. Distribuição dos resultados de perfusão qualitativa de acordo com o escore clínico de Framingham (n= número de pacientes)	41
Figura 14. Distribuição dos resultados da reserva de fluxo coronariana (RFC) de acordo com o escore clínico de Framingham (n= número de pacientes)	42
Figura 15. Distribuição dos resultados categorizados do EC total de acordo com o escore clínico de Framingham (n= número de pacientes)	45
Figura 16. Distribuição dos resultados dos graus de estenoses na AngioTC de acordo com o escore clínico de Framingham (n= número de pacientes)	48
Figura 17. Distribuição dos resultados do desfecho primário (IAM) de acordo com o escore clínico de Framingham (n= número de pacientes)	49
Figura 18. Curva ROC da RFC para surgimento de angina em seguimento de 24 meses: AUROC 0,786 (IC95% 0,621 – 0,952); p = 0,004	57
Figura 19. Curva ROC da RFC para ocorrência de IAM em seguimento de 24 meses: AUROC 0,963 (IC95% 0,912 – 1,000); p = 0,001	58
Figura 20. Curvas ROC do EC, da AngioTC e da RFC para ocorrência de IAM em seguimento de 24 meses. EC AUROC de 0,882 (IC 95% 0,781 – 0,982; p = 0,005); AngioTC AUROC de 0,914 (IC 95% 0,827 – 1,000; p = 0,002) e RFC AUROC de 0,963 (IC95% 0,912 - 1,000; p = 0,001)	59
Figura 21. Curva ROC da combinação da RFC, AngioTC (50%) e EC (> 400) para ocorrência de IAM em seguimento de 24 meses: AUROC 0,941 (IC95% 0,875 – 1,000); p = 0,001	60

Figura 22. *Scatter plot* apresentando resultados da RFC (mL/min/g) e da lesão mais significativa na AngioTC, destacando pacientes que desenvolveram angina durante seguimento de 24 meses..... 61

Figura 23. *Scatter plot* apresentando resultados da RFC (mL/min/g) e do escore clínico de Framingham, destacando pacientes que desenvolveram IAM durante seguimento de 24 meses 62

Figura 24. *Scatter plot* apresentando resultados da RFC (mL/min/g) e do Escore de Cálcio, destacando pacientes que desenvolveram IAM durante seguimento de 24 meses 62

Figura 25. *Scatter plot* apresentando resultados da RFC (mL/min/g) e da lesão mais significativa na AngioTC, destacando pacientes que desenvolveram IAM durante seguimento de 24 meses 63

Figura 26. *Scatter plot* apresentando resultados da RFC (mL/min/g) e do número de segmentos com lesão na AngioTC para todo o miocárdio ou segmentos arteriais específicos, destacando pacientes que desenvolveram IAM durante seguimento de 24 meses 63

Figura 27. Gráfico de barras apresentando resultados da média da RFC (mL/min/g) total para pacientes com ICQ normal ou aumentado 64

Figura 28. Gráfico de barras apresentando resultados do número da média de segmentos coronários com lesão encontradas na AngioTC de acordo com ICQ 64

Figura 29. Gráfico de barras apresentando resultados da média do número de segmentos com lesão encontrados na AngioTC de acordo com escore clínico de Framingham ($p < 0,001$)..... 65

Figura 30. Gráfico de barras apresentando resultados da média da RFC (mL/min/g) de acordo com escore clínico de Framingham ($p < 0,001$)..... 66

Figura 31. Gráfico de barras apresentando o impacto do tabagismo na reserva de fluxo coronariana total, medida em mL/min/g ($p = 0,019$)..... 66

Figura 32. Imagens da AngioTC. (a) Reconstrução 3D do coração evidenciando TCE, DA, Cx e seus ramos principais (Dg e Mg). (b) Reconstrução multiplanar curva (cMPR) demonstrando a placa de ateroma não calcificada na DA proximal determinando discreta redução luminal (seta vermelha). (c,d) cMPR da Cx e da CD sem lesões 67

Figura 33. Imagens do estudo funcional de PET-CT ^{82}Rb . (a) Imagem de estudo perfusional do miocárdio demonstrando normocaptação do radiofármaco em todas as paredes do VE, tanto no repouso (Rest) como no estresse (Stress). (b) Imagens da RFC por território; FSM no repouso (*Rst Flow*), FSM sob estresse (*Str Flow*) e o resultado da reserva de fluxo coronariana preservada (CFR)..... 68

Figura 34. Imagens da AngioTC. (a) Reconstrução 3D do coração evidenciando DA, CD e seus ramos principais. (b,c) Reconstrução multiplanar curva (cMPR) demonstrando placas de ateroma calcificadas e não calcificadas esparsas na DA e Cx (setas vermelhas), notadamente na região distal da DA, determinando importante redução luminal. (d) Corte axial do coração sem contraste na aquisição do escore de cálcio evidenciando placas de ateroma calcificadas na DA, Cx e CD 69

Figura 35. Imagens do estudo funcional de PET-CT ^{82}Rb . (a) Imagem de estudo perfusional do miocárdio demonstrando normocaptação do radiofármaco em todas as paredes do VE, tanto no repouso (Rest) como no estresse (Stress). (b) Imagens da RFC por território; FSM no repouso (*Rst Flow*), FSM sob estresse (*Str Flow*) e o resultado da reserva de fluxo coronariana preservada (CFR)..... 70

Figura 36. Imagens da AngioTC. (a) Reconstrução 3D do coração evidenciando DA, Cx e CD. (b) Corte axial com técnica de MIP demonstrando o componente calcificado da placa mista da DA (seta vermelha). (c) Corte coronal oblíquo em eixo curto do VE demonstrando o componente não calcificado da placa na DA. (d) Reconstrução multiplanar curva (cMPR) demonstrando a placa de ateroma mista na DA determinando discreta redução luminal..... 71

Figura 37. Imagens do estudo funcional de PET-CT ^{82}Rb . (a) Imagem de estudo perfusional do miocárdio demonstrando normocaptação do radiofármaco em todas as paredes do VE, tanto no repouso (Rest) como no estresse (Stress). (b) Imagens da RFC por território; FSM no repouso (*Rst Flow*), FSM sob estresse (*Str Flow*) e o resultado da reserva de fluxo coronariana (CFR) reduzida em todos os territórios..... 72

Figura 38. Imagens da AngioTC. (a,c) Reconstruções 3D do coração evidenciando lesões estenosantes significativas no tronco da coronária esquerda (TCE) e na artéria descendente anterior (DA). (b,d) Reconstruções multiplanares curvas (cMPR) demonstrando estes mesmos achados (indicados pelas setas brancas)..... 73

Figura 39. Imagens da AngioTC. (a,c) Reconstruções 3D do coração evidenciando lesões estenosantes significativas em ramo diagonal (Dg) e na artéria circunflexa (Cx). (b,d) Reconstruções multiplanares curvas (cMPR) demonstrando estes mesmos achados (indicados pelas setas brancas), inclusive acometendo o tronco da coronária esquerda (TCE)..... 74

Figura 40. Imagens da AngioTC. (a,c) Reconstruções 3D do coração evidenciando lesões estenosantes significativas na coronária direita (CD) e nos ramos descendente posterior (DP) e ventricular posterior (VP). (b,d) Reconstruções multiplanares curvas (cMPR) demonstrando estes mesmos achados (indicados pelas setas brancas)..... 74

Figura 41. Imagens do estudo funcional de PET-CT ^{82}Rb . (a) Imagem de estudo perfusional do miocárdio demonstrando extensa hipocaptação transitória difusa do radiofármaco em todas as paredes do VE no estresse (Stress) em relação ao repouso (Rest), notadamente nas paredes anterior, septal e lateral. (b) Imagens da RFC por território; FSM no repouso (*Rst Flow*), FSM sob estresse (*Str Flow*) e o resultado da reserva de fluxo coronariana (CFR) difusamente reduzida, de forma mais acentuada nos territórios da DA e Cx..... 75

Figura 42. Imagens do cateterismo cardíaco. (a) Lesões significativas no TCE e na DA. (b) Lesões significativas na DA e ramos. (c) Lesões significativas na Cx e ramos (d) Lesões significativas na CD e ramos. Setas vermelhas indicam as principais alterações nas imagens..... 76

Figura 43. Imagens da fusão da AngioTC com a perfusão miocárdica. (a,b) Cortes sagitais oblíquos do VE com a via de saída/raiz da aorta. As imagens demonstram lesões significativas no TCE, DA e CD (setas amarelas), determinando déficit perfusional no miocárdio, notadamente na parede anterior..... 76

Tabela 1 - Características epidemiológicas e clínicas da amostra	36
Tabela 2 - Dados referentes à dose de radiação do protocolo PET-CT ⁸² Rb + AngioTC/EC	40
Tabela 3 - Dados do escore de cálcio total e por vaso	43
Tabela 4 - Dados do escore de cálcio. Faixas de estratificação por paciente (n=54)	44
Tabela 5 - Dados do escore de cálcio. Faixas de estratificação por vaso (n=216)	44
Tabela 6 - Dados do escore de cálcio. Faixas de estratificação por paciente modificadas/agrupadas (n=54)	45
Tabela 7 - Avaliação anatômica das artérias coronárias. Classificação dos graus de estenose por paciente (n=54)	46
Tabela 8 - Avaliação anatômica das artérias coronárias. Classificação dos graus de estenose por segmento (n=864)	47
Tabela 9 - Avaliação anatômica das artérias coronárias. Classificação da composição das placas coronarianas nos segmentos com lesão aterosclerótica (n=148)	47
Tabela 10 - Medidas de concordância entre resultados do EC (400) e do PET-CT (RFC)	51
Tabela 11 - Medidas de concordância entre resultados do EC (600) e do PET-CT (RFC)	51
Tabela 12 - Medidas de concordância entre resultados da AngioTC (70%) e do PET-CT (RFC)	52
Tabela 13 - Medidas de concordância entre resultados da AngioTC (50%) e do PET-CT (RFC)	52

Tabela 14 - Medidas de concordância entre resultados da perfusão qualitativa e da RFC - avaliação qualitativa e quantitativa - 53

Tabela 15 - Desempenho dos diferentes exames para associação com ocorrência de angina durante seguimento de 24 meses 55

Tabela 16 - Desempenho dos diferentes exames para associação com ocorrência de IAM durante seguimento de 24 meses 56

Fahel MG. *Integração do estudo anatômico coronariano através da angiotomografia/escore de cálcio ao estudo funcional de perfusão miocárdica pelo PET-CT utilizando rubídio na investigação da doença arterial coronariana* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A doença arterial coronariana (DAC) persiste com alta morbimortalidade. Várias modalidades diagnósticas não-invasivas estão disponíveis para sua avaliação, incluindo escore de cálcio coronariano (EC), angiotomografia coronariana (AngioTC) e tomografia por emissão de pósitrons com rubídio (PET-CT⁸²Rb), com ótimas sensibilidade e especificidade. A integração destes métodos em um exame híbrido permite delinear extensão anatômica e funcional da aterosclerose, possibilitando diagnósticos mais corretos. **Objetivo:** Avaliar anatomia coronariana e perfusão miocárdica de pacientes suspeitos ou portadores de DAC com tecnologia híbrida (PET-CT⁸²Rb e AngioTC/EC), testando a hipótese da maior acurácia do método híbrido em relação aos métodos isolados, correlacionando com desfecho de IAM/óbito cardíaco após 24 meses. **Métodos:** Foram incluídos 54 pacientes dos ambulatórios de cardiologia do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), que realizaram estudo híbrido no departamento de Medicina Nuclear do InCor entre maio e outubro de 2013. A carga aterosclerótica coronariana foi contabilizada pelo escore de cálcio; a quantidade de lesões coronarianas, o grau de redução luminal e a composição das placas foram avaliados através da AngioTC; isquemia/fibrose pelo PET-CT⁸²Rb foi contabilizada através do SDS (*summed difference score*) do estresse e repouso e a reserva de fluxo coronariana (RFC) foi considerada reduzida quando menor que 2mL/min/g. Após 24 meses, foi realizado contato telefônico e avaliação do prontuário dos pacientes, sendo pesquisado infarto agudo do miocárdio/óbito cardíaco como desfecho clínico principal. **Resultados:** Dentre os participantes, houve predomínio de homens (61,3%), com idade média de 55,5 ± 12,3 anos. A maioria apresentava sobrepeso/obesidade (76%), hipertensão arterial sistêmica (70,4%) e/ou dislipidemia (61,1%). O protocolo durou uma média de 52,2 ± 3,5 min e a dose total média de radiação foi 12,29 ± 2,88 mSv. A média do EC total foi 127,3 ± 249,0, sendo que 24% da amostra possuíam EC maior que 100. Houve predomínio de placas de ateroma mistas (51,3%), com 13% dos pacientes apresentando lesões angiograficamente significativas (≥ 50%). Oito pacientes apresentaram resultado alterado na análise perfusional qualitativa/semiquantitativa (14,8%), metade com isquemia e metade com fibrose. A RFC estava reduzida globalmente em 18,5% dos pacientes e de forma segmentar em 5,6%. Após 24 meses, 9,3% dos pacientes apresentaram infarto, 60% destes fatais. Houve concordância no máximo moderada dos métodos avaliados com a RFC (Kappa = 0,514; p= 0,001). Quanto ao desempenho dos métodos para ocorrência de IAM em 24 meses, foi

demonstrada elevada acurácia da RFC para tal finalidade, com AUROC de 0,963 (IC95% 0,912 – 1,000; p= 0,001), com melhor ponto de corte de 1,975 mL/min/g. Não foi identificada alteração na sensibilidade ou no valor preditivo negativo quando a RFC foi agregada aos outros métodos, inclusive houve redução do valor preditivo positivo e da especificidade em relação à RFC isoladamente. **Conclusão:** O método híbrido não apresentou maior acurácia que a RFC pelo PET-CT⁸²Rb isoladamente na predição de IAM em dois anos de acompanhamento, todavia, a tomografia cardíaca agrega informações importantes capazes de influenciar a conduta clínica nos pacientes não isquêmicos e possivelmente modifica desfechos em médio/longo prazo.

Descritores: doença da artéria coronariana; tomografia computadorizada com tomografia por emissão de pósitrons; imagem de perfusão do miocárdio; radioisótopos de rubídio; angiografia por tomografia computadorizada; calcificação vascular

Fahel MG. *Integration of the coronary anatomy study through angiotomography/coronary artery calcium score to the functional study of myocardial perfusion by PET-CT using rubidium in the investigation of coronary artery disease* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Coronary artery disease (CAD) persists with high morbidity and mortality. Several non-invasive diagnostic imaging modalities are available for its evaluation, including coronary calcium score (CS), coronary CT angiography (AngioCT) and positron emission tomography with rubidium (^{82}Rb PET-CT), with excellent sensitivity and specificity. The integration of these methods into a hybrid examination allows delineating the anatomical and functional impact of atherosclerosis, enabling more accurate diagnoses. **Objective:** To evaluate coronary anatomy and myocardial perfusion of patients with suspected or known CAD with hybrid technology (^{82}Rb PET-CT and AngioCT/CS), testing the hypothesis of the greater accuracy of the hybrid method in relation to the isolated methods, correlating with myocardial infarction/cardiac death outcome after 24 months. **Methods:** Fifty-four consecutive patients referred from the Cardiology outpatient clinics of the Heart Institute (InCor-HCFMUSP) to perform CAD assessment in a hybrid study in the Department of Nuclear Medicine of InCor, between May and October 2013, were enrolled. The coronary atherosclerotic burden was accounted by CS; the amount of coronary lesions, stenosis severity and plaque composition were evaluated through AngioCT; ^{82}Rb PET-CT perfusional analysis was evaluated through the rest and dipyridamole stress summed difference score (SDS) and the coronary flow reserve (CFR) was considered impaired when $< 2\text{mL/min/g}$. After 24 months, the composite outcome of myocardial infarction and cardiac death was evaluated through telephone contact and patient's medical records. **Results:** From the 54 enrolled patients, mean age was 55.5 ± 12.3 years and 61% were male. Most patients presented overweight/obesity (76%), systemic arterial hypertension (70%) and/or dyslipidemia (61%). The protocol lasted an average of 52.2 ± 3.5 min and mean radiation dose was 12.29 ± 2.88 mSv. The mean total CS was 127.3 ± 249.0 , and 24% of the patients were above 100. There was a predominance of patients with mixed atheroma plaques (51.3%) and 13% presented angiographically significant lesions ($\geq 50\%$). Eight patients presented perfusion impairment in the qualitative/semi-quantitative perfusion analysis (14.8%), half with ischemia and half with fibrosis. The CFR was globally reduced in 18.5% of the sample and in a segmental manner in 5.6%. After 24 months of follow-up, 9.3% of the patients had a myocardium infarction, 60% of these were fatal. A maximum of moderate agreement was found between the methods and CFR (Kappa = 0.514, $p = 0.001$). Regarding the performance of the different methods for predicting infarction in 24 months, CFR reached high accuracy, with AUROC of 0.963 (95% CI 0.912 - 1.0; $p = 0.001$), with a cutoff point of 1.975 mL/min/g . No variation in neither sensitivity nor negative predictive value was identified when the other methods were added to CFR, instead, there was a reduction in positive predictive value and specificity in relation to unaided CFR. **Conclusion:** There was no incremental value of the

hybrid method when compared to isolated CFR ^{82}Rb PET-CT for the prediction of myocardial infarction in two years follow-up. However, cardiac CT aggregates important information capable of influencing clinical management of non-ischemic patients and possibly modifies medium/long-term cardiac outcomes.

Descriptors: coronary artery disease; positron emission tomography computed tomography; myocardial perfusion imaging; rubidium radioisotopes; computed tomography angiography; vascular calcification

1. Introdução

1.1 A doença arterial coronariana

A doença cardiovascular, incluindo a doença arterial coronariana (DAC), uma de suas principais formas de apresentação, persiste com alta morbimortalidade. O grupo de doenças cardiovasculares é ainda a principal causa de morte no mundo, correspondendo a pelo menos 31% de todas as mortes globais, com elevados custos aos sistemas público e privado de saúde, sendo que cerca de 75% destas mortes ocorrem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento ^{1,2}. A DAC é responsável por cerca de 7,4 milhões de mortes por ano no mundo e, destas, cerca de 300 mil ocorrem no Brasil, gerando significativo impacto socioeconômico ^{3,4}.

A prevenção da DAC inclui mudanças comportamentais, como suspensão do tabagismo, adoção de dieta equilibrada, prática de exercícios físicos regulares, redução do consumo do álcool e controle do peso, além de diagnóstico precoce e tratamento de condições também consideradas importantes fatores de risco, como diabetes, hipertensão e dislipidemia ^{3,5}.

O diagnóstico precoce de DAC preferencialmente através de métodos não-invasivos é, portanto, de grande importância nesse cenário mundial. A cineangiocoronariografia invasiva (CATE) é o método padrão-ouro para caracterização de DAC, no entanto, trata-se de método invasivo, com potenciais riscos de complicações. Várias modalidades diagnósticas não-invasivas estão disponíveis para avaliação de DAC (suspeita ou conhecida) e determinação de prognóstico ⁶⁻¹⁵, incluindo escore de cálcio coronariano (EC), angiotomografia coronariana (AngioTC), cintilografia de perfusão miocárdica

(SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), ressonância magnética cardíaca (RMC) e ecocardiograma sob estresse (ECO-E).

O manejo clínico dos portadores de DAC é, na maior parte das vezes, fortemente respaldado pela gravidade e extensão da isquemia miocárdica, um dos principais marcadores de aterosclerose coronariana significativa ⁶. A pesquisa de isquemia miocárdica através do estudo de perfusão miocárdica permite o rastreio de pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e a morte súbita, condições que, em mais da metade dos casos, são a primeira manifestação da DAC. Nos últimos anos, a avaliação do fluxo miocárdico tem recebido atenção especial devido à sua capacidade de identificar as menores alterações do fluxo coronariano regional, possibilitando diagnósticos mais precisos e precoces ¹⁶⁻²¹.

O PET-CT é uma excelente ferramenta para o diagnóstico, prognóstico e acompanhamento terapêutico dos pacientes com DAC, apresentando sensibilidade e especificidade superiores a 90% para análise perfusional miocárdica, considerado o método de imagem não invasivo de maior acurácia para essa avaliação em portadores de coronariopatias ²²⁻²⁶.

Nos últimos anos, a tomografia computadorizada cardíaca (TCC) consolidou-se como um importante instrumento diagnóstico no estudo da DAC, tanto através do EC como da AngioTC. O EC é um excelente marcador de risco na identificação de DAC subclínica, agregando importante informação prognóstica aos escores clínicos tradicionais ^{8,14,27,28}. A AngioTC tem se mostrado uma excelente alternativa não invasiva ao CATE na caracterização da anatomia e na pesquisa de obstruções/estenoses coronarianas, com boas sensibilidade e especificidade nos principais trabalhos (variando de 85% a 99%

e 64% a 90% respectivamente), detectando e quantificando doença aterosclerótica obstrutiva nas principais artérias do coração, aliada a uma menor dose de radiação, menor risco de complicações e menor quantidade de contraste iodado endovenoso²⁹⁻³⁴.

A integração do PET-CT utilizando rubídio (PET-CT ⁸²Rb) com a AngioTC/EC permite delinear a extensão anatômica e a severidade do acometimento fisiopatológico da aterosclerose e quantificar a doença obstrutiva/carga aterosclerótica em um só exame. A união dos métodos funcional e anatômico aumenta a sensibilidade na detecção de lesões e permite diagnósticos mais corretos em virtualmente todos os pacientes, possibilitando condutas terapêuticas mais adequadas, com melhor custo-efetividade^{20,24,35-39}.

1.2 O escore de cálcio na investigação da DAC

O escore de cálcio é o método de escolha para diagnóstico de DAC subclínica, sendo considerado o mais robusto preditor de eventos coronários em uma população assintomática, não tendo como objetivo identificar a presença de estenoses coronarianas/isquemia miocárdica⁴⁰⁻⁴². O EC é uma modalidade diagnóstica não invasiva que utiliza baixa dose de radiação, portanto, é um método seguro, além de ser rápido e isento de contraste endovenoso. O EC é resultado do produto da área de calcificação coronariana pela sua densidade e a somatória dos escores de todas as artérias coronárias constitui o escore total de Agatston^{4,28}.

A presença de calcificação coronariana é indicativa de DAC e a extensão das calcificações é proporcional à carga total de aterosclerose coronariana.

Seu uso é validado na triagem de pacientes assintomáticos para uma melhor estratificação do risco cardiovascular, tem importante valor incremental no prognóstico, com significado independente na estratificação de risco ^{4,7,14}. Quando associado aos escores clínicos tradicionais, como Framingham, adiciona informação prognóstica importante e reestratifica o risco cardiovascular, sobretudo na população de risco intermediário ³⁴.

A mortalidade cardiovascular possui relação diretamente proporcional com valores elevados de EC, sendo considerado um preditor independente de morte e eventos coronários em indivíduos assintomáticos. O EC é capaz de identificar a DAC subclínica em seu estágio inicial, objetivando um tratamento medicamentoso precoce e eficaz, visto que métodos funcionais, como o TE, o ECO-S, a RMC, o SPECT e o PET-CT, só conseguem identificar pacientes com DAC avançada, apresentando isquemia miocárdica ^{40,43,44}.

Sabe-se que a maior parte dos eventos coronários ocorre nos pacientes de riscos baixo e intermediário, desta forma, a avaliação dos fatores de risco e o uso do escore de Framingham têm se mostrado limitados na avaliação do risco individual ^{34,41}.

Pacientes assintomáticos com EC zero têm baixa probabilidade de DAC e de estenose significativa, no entanto, principalmente em pacientes sintomáticos, a ausência de calcificações pelo EC não exclui a presença de placas obstrutivas não calcificadas ⁴⁵.

O EC apresenta valor prognóstico adicional em pacientes sintomáticos com exames positivos para isquemia miocárdica no SPECT e no PET-CT, visto que o número de eventos cardíacos é maior em pacientes com altos valores de EC em comparação àqueles com EC zero ²⁰. Quando os exames funcionais

são negativos para isquemia nesse grupo de pacientes, o EC dá um valor adicional na avaliação da aterosclerose subclínica e na estratificação do risco cardiovascular³⁵⁻³⁷.

Estudos mostraram que o EC apresenta impacto na prática clínica, aumentando a aderência medicamentosa em pacientes com dislipidemia em tratamento com estatinas, além de levar a um melhor controle dos fatores de risco sem aumentar os custos com procedimentos médicos⁴⁶.

1.3 A angiotomografia coronariana na investigação da DAC

A introdução e a crescente utilização da angiotomografia das artérias coronárias na prática clínica permitiram avaliar de maneira não invasiva, rápida e segura a anatomia coronariana, antes possível apenas de maneira invasiva com o CATE, caracterizando obstruções luminais e avaliando a parede vascular²⁷. Os avanços tecnológicos progressivos dos tomógrafos com múltiplos detectores trouxeram maior resolução espacial e temporal, além de progressiva redução da dose de radiação, o que permitiu o uso rotineiro deste método na avaliação da DAC. Atualmente, os tomógrafos a partir de 64 colunas de detectores preenchem todos os pré-requisitos para a realização do exame com qualidade diagnóstica adequada⁴⁷.

Estudos recentes mostraram que a angiotomografia de coronárias é capaz de identificar corretamente pacientes com e sem estenose coronária significativa com acurácia adequada^{31,33,48}.

Como método diagnóstico, a angiotomografia de coronárias já está validada na literatura médica, caracterizando estenoses coronarianas hemodinamicamente significativas (acima de 50%) com altas sensibilidade e

especificidade e, principalmente, alto valor preditivo negativo (95-99%), mostrando excelente acurácia diagnóstica e correlação com o CATE, auxiliando no manejo terapêutico da DAC em diferentes cenários^{29-33,49}.

O papel da AngioTC não se limita apenas a avaliação puramente anatômica. Novos estudos têm demonstrado a capacidade de avaliar o impacto funcional das estenoses coronarianas (ocorrência ou não de isquemia miocárdica)^{33, 50-52}.

Vale ressaltar ainda que a utilização da AngioTC é estratégia segura na avaliação de pacientes com dor torácica aguda, de risco baixo a intermediário, reduzindo a taxa e o tempo de internação e provavelmente os custos^{48,53,54}.

1.4 A tomografia por emissão de pósitrons e o uso do ⁸²Rb

O PET-CT é uma modalidade não invasiva amplamente utilizada em oncologia e muito bem estabelecida para o diagnóstico e estratificação de risco de pacientes suspeitos e portadores de DAC²⁵. É método padrão-ouro para avaliação de viabilidade miocárdica, utilizando o rastreamento da glicose marcada com Flúor-18 radioativo (¹⁸FDG - Fluorodesoxiglicose)⁵⁵.

O ¹⁸FDG não apresenta funcionalidade para pesquisa de perfusão miocárdica, sendo necessário ainda, para esta finalidade, o uso de outros radiofármacos. Apesar da existência de alguns traçadores de perfusão miocárdica por PET-CT, os mais amplamente utilizados na prática clínica são o rubídio (⁸²Rb) e a amônia marcada (¹³N-NH₃), havendo outros excelentes traçadores, todavia ainda menos disponíveis, como oxigênio-15-água (¹⁵O₂-H₂O) e fluorine-18-flurpiridaz (¹⁸F-flurpidaz)⁵⁵⁻⁵⁷.

Diante de seu rápido decaimento radioativo (meia-vida de dez minutos) e consequente necessidade de acelerador no local do exame (produção em cíclotron), a $^{13}\text{N-NH}_3$ torna-se um composto de altíssimo custo, impossibilitando seu uso em larga escala ⁵⁷⁻⁵⁹.

Em contrapartida, o ^{82}Rb é um radiofármaco análogo do potássio, com meia vida ultra-curta de 76 segundos, produzido por um gerador de estrôncio-82 (^{82}Sr), pequeno e portátil, que dura cerca de 25-28 dias produzindo ^{82}Rb , característica que permite seu uso em todos os serviços que possuam PET-CT ⁵⁷. O gerador de partículas com base em ^{82}Sr é, portanto, um dos mais utilizados no mundo e o desempenho diagnóstico do composto $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ na avaliação de perfusão visual qualitativa supera o da cintilografia miocárdica (SPECT – $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$), modalidade amplamente utilizada e consagrada pela cardiologia ^{12,25}. O PET-CT é uma ferramenta utilizada no diagnóstico, prognóstico e acompanhamento terapêutico, com sensibilidade e especificidade superiores a 90% para análise perfusional miocárdica em estudos recentes, consagrando-se, então, como o estudo de medicina nuclear de mais alta acurácia para esse tipo de análise, tendo ainda a vantagem do uso de baixa dose de radiação ionizante ^{60,61}.

Estudos perfusionais apontam inúmeras vantagens técnicas do PET-CT ^{82}Rb em relação ao método convencional de SPECT ($^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$), com melhores resultados e maior acurácia, apresentando maiores níveis de concentração radioativa no músculo cardíaco, melhor resolução espacial e menor tempo de exame (30-40 min em comparação aos 240 min do SPECT), além de medir o fluxo sanguíneo miocárdico (FSM) em mL/min/g de tecido, tanto no estresse farmacológico como no repouso, mostrando em números

absolutos a reserva de fluxo coronariana (RFC), análise já bem estabelecida na literatura, colocando-o como preditor independente relacionado a taxa de eventos cardiovasculares^{19,25}. A redução da RFC quantificada por PET fornece dados prognósticos em pacientes com alto risco cardiovascular, independente de obstrução coronariana epicárdica significativa, sendo capaz de identificar disfunção coronariana microvascular relacionada à aterosclerose, determinando maior risco de eventos cardiovasculares futuros. Quando o estudo perfusional por PET-CT é normal, a chance de eventos cardiovasculares para determinado paciente é tão baixa quanto 0,4% ao ano⁶²⁻⁶⁷.

Outro fator importante é a dose de radiação. O PET-CT ⁸²Rb emite uma menor dose de radiação quando comparado ao SPECT para o paciente e os profissionais de saúde, podendo alcançar doses inferiores a 3,0 mSv para o protocolo completo, até cinco vezes menores que o método convencional. Além disso, a menor duração do exame (protocolos com cerca de 30 minutos) possibilita maior rotatividade dos centros diagnósticos, tendo impacto econômico e comprovado custo-efetividade, apesar do maior valor absoluto por exame⁶⁸⁻⁷⁰.

O PET-CT ⁸²Rb reduz ainda o número de CATEs diagnósticos desnecessários indicados por falsos-positivos gerados pelo SPECT, reduzindo custos^{70,71}. Outra vantagem do PET-CT ⁸²Rb envolve a avaliação de pacientes obesos e aqueles com estenose coronariana presente em mais de um vaso ou território (multiarteriais)⁶⁰, populações que representam um desafio diagnóstico na prática clínica.

1.5 Motivação

Há poucos dados na literatura demonstrando a acurácia do estudo híbrido (AngioTC/EC e perfusão miocárdica avaliada pelo PET-CT com ^{82}Rb) na avaliação não invasiva da doença arterial coronariana, de forma consecutiva em um único exame (*one stop shop*), diferente do que ocorre com estudos anatômicos ou de perfusão isolados. O rubídio, radiofármaco inédito na América Latina, estava disponível no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, instituição que possui um dos poucos PET-CT disponíveis no país capazes de realizar aquisição simultânea de exame de angiotomografia de coronária, cujo tomógrafo apresenta 64 colunas de detectores.

2. Objetivo

Esse estudo tem por objetivo avaliar de forma simultânea e integrada a correlação da anatomia coronariana (obstruções luminais/placas ateroscleróticas) com as repercussões funcionais no músculo cardíaco (isquemia/alteração na reserva de fluxo coronariana), utilizando tecnologia híbrida de PET-CT ^{82}Rb (sob estresse farmacológico com dipiridamol) aliado a AngioTC/EC (em repouso) nos pacientes com suspeita ou portadores de doença arterial coronariana, testando a hipótese da maior acurácia do método híbrido na avaliação da DAC significativa em relação ao PET-CT ^{82}Rb e à AngioTC/EC isolados, correlacionando com desfecho clínico de IAM/óbito cardíaco após 24 meses de acompanhamento.

3.1 Seleção amostral

Esse é um estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes acima de 30 anos em investigação de doença arterial coronariana provenientes dos ambulatórios de cardiologia do Instituto do Coração (InCor-HC/FMUSP) e encaminhados ao setor de Radioisótopos (Departamento de Medicina Nuclear) do InCor para realização de estudo de perfusão miocárdica sob estresse farmacológico (SPECT) por solicitação de seus médicos assistentes, guiados pela indicação clínica, e que optaram, após orientações e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo A), por realizar PET-CT ^{82}Rb em substituição ao SPECT, tendo como vantagens imediatas o menor tempo de aquisição e menor dose de radiação. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, a alguns destes pacientes foi oferecida adicionalmente a possibilidade de realizar estudo complementar de tomografia cardíaca. Aqueles elegíveis foram conduzidos, então, à realização do exame híbrido.

Os critérios de exclusão foram: asma brônquica ou DPOC (moderado/grave), bloqueios atrioventriculares de alto grau, arritmias (fibrilação atrial, arritmia ventricular complexa), hipotensão, estenoses aórtica e mitral importantes, estenose carotídea significativa (>70% de redução luminal), revascularização miocárdica cirúrgica ou através de procedimentos endovasculares, presença de dispositivos cardíacos implantáveis/próteses valvares, descompensação clínica cardiológica (síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca congestiva – NYHA > II), creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL ou *clearance* de creatinina < 60 mL/min (exceto renais crônicos

dialíticos), história prévia de alergia ao contraste iodado, contraindicação ao uso das medicações utilizadas (betabloqueadores, nitrato, dipiridamol e aminofilina), uso crônico de inibidores da 5-fosfodiesterase, gestantes e pacientes que se negaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou cujo representante legal (nos casos de incapacidade do paciente) não aceitou assinar o TCLE.

De maio a outubro de 2013, foram então realizados 499 estudos de perfusão miocárdica através de PET-CT ^{82}Rb , sob estresse farmacológico, no Setor de Radioisótopos (Departamento de Medicina Nuclear) do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), em pacientes sob investigação para DAC. Destes, 54 pacientes preenchem os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos para realização de exame híbrido, sendo associado, neste grupo, estudo de angiotomografia das artérias coronárias/escore de cálcio ao PET-CT ^{82}Rb .

3.2 Considerações éticas

Esse 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, sob protocolo de número 0030/11 (SDC número 3568/10/157).

Todos os pacientes participantes e/ou responsáveis legais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo A), 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, logística e preparo

Os 54 pacientes elegíveis foram submetidos ao PET-CT ^{82}Rb para análise de perfusão miocárdica e à angiotomografia de coronária/escore de cálcio de forma consecutiva em um único exame, utilizando o *Gemini-TOF 64-slice system (Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA)*.

Antes da realização dos exames híbridos, todos os pacientes receberam orientação de preparo, que incluía jejum absoluto de quatro horas, suspensão por 24 horas de medicações com aminofilina e inibidores da 5-fosfodiesterase, cessação do tabagismo e álcool, além de alimentos contendo teofilina e xantinas, como chocolate, chás, café e refrigerantes. Foi solicitada também interrupção de metformina por 48h (antes ou após o exame) e de betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio por 3 dias.

O peso e a altura dos pacientes foram obtidos antes da sessão de procedimento de imagem para determinar a dose do radiofármaco, do contraste iodado e os parâmetros de escaneamento. Uma via endovenosa foi puncionada para a administração de radiofármaco/contraste, preferivelmente de calibre 18 French (Fr) – ou 20 Fr quando o calibre 18 Fr não foi possível, na mão ou no antebraço distal. A frequência, o ritmo cardíaco e a pressão arterial dos pacientes foram monitorados continuamente.

3.4. Aquisição das imagens de tomografia de perfusão miocárdica por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada com múltiplos detectores

Os exames foram realizados através de protocolo sequencial e ininterrupto em um único dia com aparelho híbrido *Gemini-TOF 64-slice*, da Phillips, que consiste em um tomógrafo por emissão de pósitrons acoplado a uma tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores, de acordo com o cronograma a seguir (figura 1):

Figura 1. Linha do tempo (T) – Protocolo PET-CT ^{82}Rb + AngioTC/EC (s/n = se necessário)

3.4.1. Estudo de perfusão miocárdica por PET-CT ^{82}Rb

A primeira etapa foi constituída por injeção de ^{82}Rb (*Jubilant DraxImage*), na dose de 10 MBq/kg, em infusão lenta durante 60 segundos, em curva de platô, seguida de aquisição de imagens de perfusão miocárdica em repouso pelo PET-CT durante oito minutos.

A segunda etapa foi realizada sob estresse farmacológico usando dipiridamol (Persantin 10 mg – dipiridamol, *Boehringer-Ingelheim, Ingelheim, Germany*), na dose de 0,56 mg/Kg, em infusão lenta e controlada durante quatro minutos. No pico do estresse farmacológico, 06 minutos após o início da injeção do dipiridamol, foi injetado novamente o ^{82}Rb nas mesmas dose e

velocidade, para aquisição das imagens do PET-CT de perfusão sob estresse, com a mesma duração de oito minutos.

Posteriormente, foi realizada a reversão do estresse farmacológico (dipiridamol) em todos os pacientes com a infusão de aminofilina (Aminofilina, Universidade de São Paulo, Brasil), durante dois minutos, na dose de 240 mg, diluída em soro fisiológico.

Antes da primeira etapa e após a segunda, foram realizadas duas tomografias computadorizadas em baixa dose (120 kV; 115 mAs; *pitch* 0,435) para correção de atenuação das imagens do PET, sob apneia expiratória ⁷².

Os efeitos adversos conhecidos para o estudo com PET-CT ⁸²Rb são relacionados à radiação do método, que consta ao redor de 2-3 mSv e ao fármaco usado para o estresse farmacológico, o dipiridamol. A ação deste agente farmacológico na dose proposta pode ocasionar calor, rubor facial, dor no peito (não específica para isquemia), dor nos membros, sensação de fraqueza, cefaléia, náuseas, vertigem e distúrbios gastrointestinais, sendo todos os sintomas revertidos com a infusão de aminofilina após a realização do exame.

3.4.2 Escore de cálcio coronariano

Revertido o estresse farmacológico e avaliadas a pressão arterial sistêmica (PAS) e a frequência cardíaca (FC), foi administrado tartarato de metoprolol endovenoso até dose máxima de 20 mg (Seloken[®], AstraZeneca, São Paulo, Brasil), exceto em caso de contraindicação, nos pacientes com FC maior que 65 bpm, a fim de reduzir a FC e assim a ocorrência de artefatos de movimento significativos, melhorando a qualidade da imagem.

Foram administrados ainda 5,0 mg de dinitrato de isossorbida sublingual (Isordil[®], Sigma Pharma, São Paulo, Brasil) em todos os pacientes, exceto se existissem eventuais contraindicações (que não aconteceram), para alcançar vasodilatação das coronárias.

O protocolo foi de aquisição prospectiva em apneia inspiratória única, sob monitorização eletrocardiográfica e sem uso de contraste iodado, com reconstrução das imagens na fase 80% do intervalo RR. A extensão da varredura craniocaudal nos pacientes variou de 120 a 160 mm, entre a carina e o ápex cardíaco e o campo de visão foi de 160 mm (FOV). A voltagem do tubo foi de 120 kV, enquanto sua corrente variou de 150 a 400 mA de acordo com o IMC do paciente. Cortes sequenciais de 3,0 mm e sem espaçamento foram obtidos, de acordo com a metodologia padrão na prática clínica ²⁸.

3.4.3 Angiotomografia das artérias coronárias por tomógrafo com 64 colunas de detectores

Logo após a aquisição do escore de cálcio, em paciente com FC já controlada, era adquirida a angiotomografia das artérias coronárias. Caso a frequência cardíaca ainda estivesse elevada (> 65 bpm) e o paciente ainda não tivesse recebido a dose máxima de 20 mg de betabloqueador (Seloken[®], AstraZeneca, São Paulo, Brasil), esta era complementada neste momento.

Foram utilizadas as imagens do escore de cálcio para realizar a programação do volume de varredura da AngioTC, com intuito de reduzir ao máximo a extensão craniocaudal da aquisição, evitando exposição desnecessária do paciente a radiação.

Imediatamente antes da aquisição das imagens, foram administrados 90 mL de contraste iodado endovenoso (Ultravist® 370, iopromida 769 mg/mL, *Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany*) infundidos através de uma bomba injetora automatizada de dupla cabeça a uma velocidade de 5,0 mL/s, seguidos de 50 mL de soro fisiológico a 0,9% na mesma velocidade. Os parâmetros de escaneamento incluíram voltagem e corrente do tubo de acordo com o IMC individual (kV de 100-140 e mA de 300-500). A extensão da varredura craniocaudal nos pacientes variou de 110 a 140 mm, com o intuito de incluir todo o coração e a árvore coronariana e o campo de visão foi de 160 mm (FOV). O padrão de colimação do aparelho foi de 64 x 0,625 mm e a velocidade de rotação de 0,4 s.

Foi realizada aquisição helicoidal volumétrica retrospectiva em apneia inspiratória única, incluindo todo o ciclo cardíaco, utilizando de oito a doze batimentos, com modulação de dose, visando ajustar o protocolo para menor dose de radiação possível (objetivo de exposição média à radiação ionizante menor que 10 mSv), tendo como alvo de aquisição a fase diastólica final, entre 70 e 80% do intervalo RR.

O início da aquisição das imagens foi de forma automática, através de monitoramento contínuo da chegada de contraste ao coração/circulação sistêmica. A ferramenta utilizada de *bolus tracking* (*Bolus Tracking - ScanTools Pro*®) foi posicionada na aorta descendente e ajustada uma região de interesse (ROI), com limiar de atenuação de 130 UH. Durante o monitoramento da passagem de contraste, quando a contrastação da aorta atingia esse limiar, iniciava-se a aquisição da AngioTC⁷³.

Os pacientes seguiram em observação clínica por um período de 30 minutos após a finalização do protocolo, com avaliação de sinais vitais e vigilância quanto a possíveis sinais e sintomas de reações alérgicas ou algum outro possível efeito adverso, sendo liberados do Setor de Radioisótopos após terem recebido as recomendações finais necessárias.

3.5 Análise das imagens

As imagens foram analisadas com o auxílio das estações de trabalho (Phillips® e Aquarius Intuition Terarecon®) por observadores experientes em angiotomografia de coronárias e PET-CT ^{82}Rb , em momentos distintos e de forma independente, para garantir a reprodutibilidade dos dados.

3.5.1 Análise das imagens do PET-CT ^{82}Rb

Inicialmente, as imagens foram submetidas a processo de fusão, alinhamento e reconstrução por tecnólogo experiente (superior a 15 anos) por meio visual e com auxílio de algoritmo tridimensional (3D-RAMLA), com reorientação em eixo curto e eixos longos vertical e horizontal, a fim de produzir as imagens perfusionais (figura 2). Posteriormente, através de software específico (QPET, *Cedars-Sinai, Los Angeles, California, USA*), calculou-se a RFC, resultado da razão entre o FSM no estresse e no repouso 57,74,75.

Dois médicos com ampla experiência em Medicina Nuclear (superior a 30 anos), sem conhecimento dos dados clínicos ou de outros exames, avaliaram individualmente as imagens perfusionais de forma visual e semiquantitativa quanto à presença e intensidade de defeitos perfusionais

miocárdicos, tanto no estresse como no repouso, seguindo escore padrão de avaliação recomendado pela SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging). Caso houvesse discordância entre eles, a divergência era resolvida pela avaliação de um terceiro observador^{72,76}.

Figura 2. Perfusão miocárdica qualitativa por PET-CT ^{82}Rb . Apresentação através de reformatação em eixo curto e eixos longos, em estresse (Stress) e em repouso (Rest), em paciente sem alteração perfusional

O mapa polar recomendado pela American Heart Association (AHA) foi utilizado como referência, respeitando a correspondência dos segmentos miocárdicos com os territórios de DA, Cx e CD (figura 3). Dados qualitativos,

quantitativos e hemodinâmicos foram incorporados na análise, já dados de motilidade ventricular não foram considerados.

Figura 3. Mapa polar adaptado da AHA – Território DA (vermelho), Cx (laranja) e CD (amarelo) - segmentação miocárdica em 17 segmentos

A interpretação visual semiquantitativa foi realizada através do guia da FDA, subdividindo-se o ventrículo esquerdo em 17 segmentos (conforme já ilustrado na figura 3) e utilizando o sistema de escores de 5 pontos:

- **0** = captação normal
- **1** = discreta hipocaptação
- **2** = moderada hipocaptação
- **3** = importante hipocaptação
- **4** = sem captação

Dependendo do tipo de captação do radiofármaco no miocárdio, obtém-se a seguinte diferenciação na perfusão:

-**Normal**, quando existe normocaptação do radiofármaco no miocárdio no estresse e no repouso.

-**Isquemia** (hipocaptação transitória), quando existe hipocaptação do radiofármaco no miocárdio no estresse e normocaptação no repouso.

-**Fibrose** (hipocaptação fixa), quando existe hipocaptação do radiofármaco no miocárdio no estresse e no repouso.

O especialista em medicina nuclear classificou os escores segmentares com base em sua interpretação visual nos 17 segmentos, de acordo com a prática padrão acima descrita. Para cada segmento, tanto no estresse quanto no repouso, foi dada uma nota de 0 a 4 graduando o defeito perfusional. Posteriormente, foi realizada a soma do escore de estresse (SSS) e descontada a soma do escore de repouso (SRS). O resultado desta subtração ($SSS - SRS = SDS$), considerado alterado a partir de 1 ($SDS \geq 1$), foi multiplicado por 1,47, resultando no déficit de perfusão total e classificado em graus^{72, 77}:

- < 5%	-	déficit de mínima extensão;
- 5-8%	-	déficit de discreta extensão;
- 8-19%	-	déficit de média extensão;
- > 19%	-	déficit de grande extensão;

A qualidade da imagem foi classificada como ótima, boa, regular ou ruim pelos médicos observadores do radioisótopos envolvidos no estudo.

Além disso, foi contabilizado o cálculo da RFM, medida em mL/min/g de miocárdio, que resulta da razão do fluxo de estresse pelo fluxo de repouso, sendo que tal medida foi calculada de forma global, por território vascular, por segmento miocárdico e por parede, considerando-se como normais valores maiores ou iguais a 2,0 mL/min/g (figuras 4 e 5)^{78,79}.

Figura 4. Perfusão miocárdica quantitativa por PET-CT ^{82}Rb . Apresentação através de reformatação em eixo curto do fluxo em estresse (*Str Flow*), em repouso (*Rst Flow*) e da reserva de fluxo coronariana (*CFR*), por território vascular, por segmentos miocárdicos e por parede, em paciente com RFC preservada

Figura 5. Contagem da captação miocárdica do ^{82}Rb ao longo do tempo (s), no repouso (Rst) e sob estresse (Str), medida em Bq/mL. (a) Reserva miocárdica total do VE. (b) Reserva miocárdica por território do VE

3.5.2 Análise das imagens do escore de cálcio coronariano

A quantificação do escore de cálcio foi realizada de forma semiautomática, com *software* dedicado da estação de trabalho Phillips®. Este detecta focos cálcicos que contenham três pixels contíguos (área de 1mm²) com atenuação igual ou superior a 130 HU, apresentando através de sinal colorido as regiões coronarianas preenchidas por cálcio. Essas regiões foram selecionadas individualmente de forma manual, sendo informado a quais territórios pertencem (TCE, DA, Cx ou CD). O *software* atribui 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 (figuras 6 e 7) ^{28,80}.

Figura 6. *Software* utilizado para cálculo do escore de cálcio. Corte axial do coração com placa de ateroma calcificada na CD com atenuação superior a 130 HU, contabilizada juntamente com as demais calcificações coronárias na tabela do escore de Agatston na região inferior da imagem

Figura 7. Exemplo de muito severa ateromatose coronariana. Paciente com múltiplas placas ateromatosas calcificadas (Escore de cálcio > 1000), com maior chance de evento coronariano

Os valores do escore total de cálcio (Agatston) foram então classificados por pontos de corte fixos, categorizados de acordo com limites pré-estabelecidos, de acordo com o grau de acometimento aterosclerótico, como descritos abaixo:

Valores	Grau de calcificação	} EC significativo*
. 0	- Ausência de calcificação	
. 1 a 10	- Grau mínimo de calcificação	
. 11 a 100	- Grau leve de calcificação	
. 101 a 400	- Grau moderado de calcificação	
. 401 a 1000	- Grau severo de calcificação	
. > 1000	- Grau muito severo de calcificação	

* *EC significativo corresponde a EC Agatston > 100.*

3.5.3 Análise das imagens da angiotomografia coronariana

As imagens foram analisadas de forma integral, através de estações de trabalho dedicadas (*Aquarius, Intuition Edition, TeraRecon Inc., Version 4.4.11, California, USA*), por dois observadores experientes em tomografia computadorizada cardiovascular (mais de 5 anos de experiência), de forma independente e em tempos distintos, para garantir a reprodutibilidade dos dados. Nos casos de discordância entre os observadores, a divergência era resolvida pela avaliação de um terceiro observador. Em nenhum momento da avaliação das imagens houve conhecimento por parte dos observadores dos dados clínicos ou referentes a outros exames, sejam eles laboratoriais ou de imagem.

Figura 8. Angiotomografia das artérias coronárias. Reformatações tridimensionais do coração demonstrando a anatomia coronariana de um paciente normal, com tronco da coronária esquerda trifurcado (TCE: tronco da coronária esquerda; DA: descendente anterior; Dgls: diagonalis; Cx: circunflexa; CD: coronária direita; DP: descendente posterior; VP: ventricular posterior)

As avaliações das artérias coronárias foram feitas sobretudo utilizando as fases 70%, 75% e 80% do intervalo RR, através da interpretação das imagens axiais convencionais, multiplanares convencionais e oblíquas (MPR), máxima intensidade de projeção (MIP), reformatação multiplanar curva (cMPR - *vessel probe*) e reformatação tridimensional (figura 8), com quantificação do grau de estenose (visual e semiquantitativa) e classificação da composição predominante da placa aterosclerótica, quando presente, em não calcificada, calcificada ou mista (figuras 9 e 10) ⁸¹.

Figura 9. Angiotomografia das artérias coronárias. Reformatações multiplanares curvas (cMPR) da artéria descendente anterior (DA). (a) Sem lesão. (b) Placa não calcificada proximal (*), com discreta redução luminal

Figura 10. Angiotomografia das artérias coronárias. Reformatações multiplanares curvas (cMPR) da artéria descendente anterior (DA) com placas de ateroma proximais (setas brancas). (a) Placa mista. (b) Placa calcificada

As estenoses coronarianas foram classificadas pelo maior grau de lesão estenosante dentro dos seus segmentos, ou seja, foi considerada para análise aquela placa que causa maior grau de redução luminal. Estas foram graduadas de acordo com as orientações da *SCCT* como:

- . 0 - ausência de redução luminal
- . 1 - mínima (inferior a 25% de redução luminal)
- . 2 - discreta (entre 25 e 49% de redução luminal)
- . 3 - moderada (de 50 a 69% de redução luminal)
- . 4 - importante (de 70 a 99% de redução luminal)
- . 5 - oclusão

Foram consideradas estenoses anatomicamente significativas aquelas que determinavam obstrução maior ou igual a 50%. O percentual da estenose foi resultado da razão do menor diâmetro luminal presente na lesão pelo diâmetro luminal coronariano sadio à montante.

Visando padronizar a análise coronariana, foi utilizado um modelo de segmentação coronariana adaptado de Austen et al (1975), com 19 segmentos coronarianos, conforme ilustrado no desenho esquemático da figura 11. Foram considerados o tronco da coronária esquerda, as três artérias epicárdicas principais (divididas em segmentos proximal, médio e distal), um ramo intermédio, os dois maiores ramos diagonais e marginais esquerdos, além das artérias descendente posterior e ventricular posterior (podendo ter origem na CD ou na Cx), considerando-se diâmetros luminiais de até 1,5 mm⁸¹⁻⁸³.

Figura 11. Diagrama da segmentação adotada da anatomia coronariana (adaptado de Austen et al ,1975)

Com relação à composição das placas de ateroma, estas foram classificadas em três grupos:

- . **Calcificada**
- . **Mista**
- . **Não calcificada**

As placas consideradas calcificadas eram aquelas compostas puramente por cálcio e com atenuação superior a 130 UH. As placas consideradas mistas eram o composto das placas predominantemente não calcificadas e das placas predominantemente calcificadas; eram placas onde existiam os dois componentes, cálcico (inclusive aqueles com atenuação inferior a 130 UH) e com baixa atenuação, independente do componente preponderante na sua composição. As placas não calcificadas foram aquelas que não possuíam componente de cálcio (seja ele maior ou menor que 130 UH) na sua constituição.

Cada exame foi ainda avaliado de forma subjetiva quanto à qualidade de imagem e presença de artefatos de movimento/ruído, sendo classificado como ótimo, bom, regular e insatisfatório/inadequado^{33,81}.

3.6 Desfecho clínico

Após um intervalo de 24 meses, foi realizado contato telefônico e avaliação do prontuário eletrônico dos pacientes, com coleta de várias informações, com o próprio paciente ou familiares, sendo pesquisados/interrogados vários parâmetros clínicos, utilizando-se questionário padrão (anexo B).

O desfecho clínico principal foi definido no período de seguimento como o composto de infarto agudo do miocárdio/óbito cardíaco, pela maior especificidade cardíaca e por se apresentar como um desfecho duro. O desfecho clínico secundário foi dor torácica do tipo angina.

Os óbitos foram classificados como cardiovasculares quando a causa foi relacionada ao espectro das síndromes coronarianas agudas, arritmia cardíaca ou morte súbita.

Vale ressaltar que o relato (verbal ou documentado em prontuário) de dor torácica muitas vezes era mal caracterizado e gerava dúvida se a dor era típica ou atípica. Portanto, todos os pacientes que apresentaram episódio(s) de dor no lado esquerdo do peito neste intervalo foram considerados positivos para análise.

Muitas das outras informações clínicas coletadas/presentes no questionário padrão não foram utilizadas neste momento, sendo alvo de outros estudos/pesquisas.

3.7 Análise estatística

Para a análise descritiva, as variáveis quantitativas foram representadas por suas médias e desvios-padrão quando suas distribuições eram normais e por medianas e intervalos interquartis quando não normais. A definição de normalidade foi feita através de análise gráfica e teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram representadas através de frequências e porcentagens.

Em virtude da maior especificidade para etiologia cardíaca e de se apresentar como um evento duro, foi adotado como desfecho a ocorrência de IAM/óbito cardíaco no período de seguimento. Este desfecho foi utilizado para cálculo do desempenho diagnóstico dos exames, para os quais foram calculados parâmetros de sensibilidade e especificidade, bem como valores preditivos positivos e negativos na amostra estudada. Adicionalmente, foi analisado o desempenho da RFC do PET-CT ^{82}Rb através de curva ROC frente aos desfechos de angina e IAM, com cálculo de AUROC e determinação do ponto ótimo de *cut-off* para comparação com dados da literatura. Também foram analisados através de curva ROC frente ao desfecho de IAM, o desempenho do EC, da Angio TC e da associação destes métodos com a RFC, com cálculo de AUROC.

Para análise de concordância entre os exames, foi utilizado o Kappa de Cohen. Análise de correlação foi feita por análise gráfica, posteriormente

quantificada através do teste não paramétrico de correlação de Spearman, em virtude da presença de variáveis ordinais e/ou falta de correlação linear. Para comparações entre subgrupos dicotômicos de variáveis contínuas, foi adotado o teste T de student para amostras independentes. Para comparações entre subgrupos ordinais (escore clínico de Framingham) de variáveis contínuas, foi adotado o *one-way ANOVA*. Resultados foram considerados significantes quando obtidos valores $p < 0,05$. As análises foram conduzidas com o software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®, Chicago, IL, EUA) 20.0.

4. Resultados

4.1 Características da população

Cinquenta e quatro pacientes foram submetidos a exame híbrido de PET-CT ^{82}Rb associado a AngioTC/EC entre maio e outubro de 2013 e incluídos no estudo, de um total de 499 pacientes que foram submetidos a estudo perfusional por PET-CT ^{82}Rb sob estresse farmacológico neste período no Departamento de Radioisótopos do InCor HCFMUSP. Nenhum dos pacientes foi excluído do estudo.

As características da população estudada, a prevalência dos fatores de risco para doença arterial coronariana, a sintomatologia, comorbidades e uso de medicamentos encontram-se listados na tabela a seguir (tabela 1).

Tabela 1 - Características epidemiológicas e clínicas da amostra

Características da população	Geral (n = 54)
Sexo masculino	33 (61,1)
Idade Média $\pm$ desvio-padrão	55,5 $\pm$ 13,3
Raça	
Branca	35 (64,8)
Negra	4 (7,4)
Parda	13 (24,1)
Oriental	2 (3,1)
DAC confirmada previamente	9 (16,7)
IMC Média $\pm$ desvio-padrão	28,2 $\pm$ 4,7
Sobrepeso	30 (55,6)
Obesidade	11 (20,4)
Escore de Framingham	
Baixo risco	28 (51,9)
Risco moderado	17 (31,5)
Alto risco	9 (16,7)
	continua

Tabela 1 - Características epidemiológicas e clínicas da amostra (continuação)

Características da população	Geral (n = 54)
Fatores de risco	
HAS	38 (70,4)
Dislipidemia	33 (61,1)
Tabagismo	20 (37,0)
DM	12 (22,2)
História familiar de DAC	22 (40,7)
Circunferência abdominal aumentada	30 (55,6)
Índice cintura-quadril aumentado	45 (83,3)
Comorbidades	
DPOC	1 (1,9)
IAM prévio	2 (3,7)
AVE prévio	0 (0,0)
Doença arterial periférica	1 (1,9)
Outras	6 (11,1)
Medicamentos	
Nenhum	13 (24)
AAS	18 (33,3)
Antidiabético	12 (22,2)
Hipolipemiante	23 (42,5)
IECA	10 (18,5)
Diurético	12 (22,2)
Betabloqueador	16 (29,6)
Vasodilatadores	7 (12,9)
Antagonistas da angiotensina	15 (27,7)
Digitálicos	6 (11,1)
Sintomas clínicos	
Assintomático	27 (50)
Sintomas atípicos	19 (33,3)
Sintomas típicos	9 (16,7)

Todos os dados são apresentados como n (%), exceto se especificado.

DAC confirmada: relato prévio de IAM; exames laboratoriais e de imagem.

História familiar de DAC precoce: homem < 65 anos; mulher < 60 anos.

Tabagismo: ativo ou ex-tabagista por mais de 10 anos, interrompido há menos de dois anos.

Outras comorbidades: IC/miocardiopatia; valvopatia; IRC; TVP; aneurisma aórtico; hepatopatia.

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Houve discreto predomínio de pacientes da raça branca (64,8%), do sexo masculino (61,3%) e na sexta década de vida (idade média de $55,5 \pm 12,3$ anos).

A maior parte dos pacientes encontrava-se com sobrepeso ou obesidade (76%). A maioria também foi classificada clinicamente através do escore de Framingham como baixo risco ou risco intermediário (83,4%) (figura 12).

Hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia foram fatores de risco predominantes (70,4% e 61,1% respectivamente), com tabagismo (37%) e diabetes (22,2%) pouco menos frequentes. Corroborando com as doenças crônicas mais prevalentes, as medicações de uso crônico mais utilizadas foram os hipolipemiantes e os anti-hipertensivos. Histórico familiar positivo para DAC esteve presente em cerca de 40% dos estudados. Fatores de risco relacionados a gordura visceral aumentada estiveram presentes na maioria da população, com destaque para o índice cintura-quadril aumentado, presente em 83,3% dos participantes. Em concordância com a menor quantidade de pacientes classificados clinicamente como de alto risco, poucos pacientes apresentavam sintomas típicos na época da investigação (16,7%), sendo a metade deles assintomática (50%).

Figura 12. Estratificação clínica de risco da população utilizando o escore de Framingham

4.2 Aquisição, dose de radiação e segurança

O protocolo completo atingiu um tempo de sala médio de 52,2 min $\pm$ 3,5 min, a primeira fase (PET-CT ^{82}Rb) cerca de 30,3 min (média) e a segunda fase (TCC) com duração média de 21,9 min, com 85% dos estudos sendo classificados quanto à qualidade de imagem como ótimos/bons. Foi administrada uma média de 15 mg ($\pm$ 5) de tartarato de metoprolol endovenoso e a todos os pacientes foram administrados 5,0 mg de dinitrato de isossorbida sublingual.

Os dados referentes à dose de radiação do estudo híbrido estão expostos na tabela 2. As doses se mantiveram dentro dos parâmetros aceitáveis e propostos para o estudo, com média da tomografia cardíaca inferior a 10,0 mSv e média do estudo de perfusão sob estresse com rubídio menor que 3,0 mSv. O principal responsável pela dose total de radiação no protocolo, como já era esperado, foi a AngioTC, com média de 8,08 mSv.

O protocolo foi considerado bastante seguro. Não houve intercorrências ou reações alérgicas significativas às substâncias administradas. Após o uso do contraste iodado endovenoso, um dos pacientes apresentou discreta náusea e outro participante referiu prurido cutâneo e cursou com discretas placas eritematosas na região dorsal. Outros dois pacientes referiram cefaleia após o uso do nitrato sublingual. Essas intercorrências não demandaram uso de medicamentos e melhoraram espontaneamente após 30 min de observação. Os poucos pacientes (n=2) que referiram dor torácica do tipo anginosa durante o estresse com dipiridamol, relataram melhora completa dos sintomas após a administração de aminofilina.

Tabela 2 - Dados referentes à dose de radiação do protocolo PET-CT ^{82}Rb + AngioTC/EC

Dose de radiação efetiva	mSv*
Dose total do protocolo	12,29 ± 2,88
.PET-CT ^{82}Rb	2,83 ± 0,26
.Tomografia cardíaca (AngioTC/EC)	9,46 ± 2,63
- AngioTC	8,08 ± 2,66
- EC	1,38 ± 0,10

*média ± desvio padrão

4.3 Resultados dos métodos de imagem utilizados no protocolo híbrido

Destrinchando-se o exame híbrido em quatro métodos de investigação/análise distintos na detecção de DAC (significativa e não significativa), a AngioTC e o EC, como esperado (já que os métodos anatômicos são mais sensíveis), foram os que mais apresentaram alterações (em 59,2% e 51,8% dos estudados respectivamente). O índice de alterações encontradas nos estudos funcionais foi um pouco menor, 24% nos exames de perfusão quantitativa/reserva de fluxo e 14,8% naqueles de perfusão qualitativa/ semiquantitativa.

4.3.1 Perfusão miocárdica qualitativa/semiquantitativa

Poucos pacientes do estudo apresentaram resultado alterado na análise perfusional qualitativa/semiquantitativa (n=8; 14,8%). Quatro deles apresentaram isquemia (7,4%) e os outros quatro apresentaram áreas de fibrose (7,4%).

Dentre os pacientes que apresentaram isquemia (defeito transitório), dois deles foram classificados de mínima extensão (1,47% e 2,94%), um deles de discreta extensão (7,35%) e o outro de grande extensão (39,69%).

Nos demais quatro participantes em que o defeito perfusional foi fixo e considerado área de fibrose, três deles foram classificados com fibrose de mínima extensão (1,47%; 2,94% e 4,41%) e um com fibrose de moderada extensão (11,76%). A correlação dos resultados dos defeitos perfusionais transitórios e fixos com o escore de Framingham evidenciou achados semelhantes nestes dois grupos, com dois pacientes no alto risco, um paciente no risco intermediário e um paciente no baixo risco, tanto nos resultados isquêmicos como de fibrose (figura 13).

Figura 13. Distribuição dos resultados de perfusão qualitativa de acordo com o escore clínico de Framingham (n= número de pacientes)

4.3.2 Perfusão miocárdica quantitativa (reserva de fluxo coronariana)

A reserva de fluxo coronariana, quando analisada de forma global, estava reduzida (< 2 mL/min/g) em dez participantes (18,5%) e normal (≥ 2 mL/min/g) em quarenta e quatro pacientes (81,5%). Destes dez pacientes, seis apresentavam redução na reserva dos três territórios (DA, Cx e CD), três apresentavam redução na reserva de dois territórios e um deles apresentava redução em apenas um território.

Outros três pacientes (5,6%) apresentavam redução na reserva de fluxo territorial, todavia mantendo a reserva global preservada, dois destes com alteração em apenas um território e o outro com comprometimento de dois territórios.

A correlação da reserva de fluxo global com o escore de Framingham encontra-se abaixo demonstrada na figura 14. As alterações predominaram na população de alto risco, mostrando boa correlação do teste com a avaliação clínica. Dentre os dez pacientes com reserva de fluxo global reduzida, sete deles foram classificados pelo escore clínico como alto risco, dois destes como risco intermediário e apenas um foi classificado como baixo risco.

Figura 14. Distribuição dos resultados da reserva de fluxo coronariana (RFC) de acordo com o escore clínico de Framingham (n= número de pacientes)

4.3.3 Escore de cálcio

Os resultados do EC na amostra do estudo evidenciaram que cerca de três quartos da população estudada (75,9%) apresentavam resultados normais (zero) ou até calcificações leves ($EC < 100$), corroborando com os achados do escore clínico de Framingham, onde a maior parte dos indivíduos estava classificada como baixo risco/risco intermediário. Dos cinquenta e quatro pacientes, quase metade deles apresentou escore zero (26); dois apresentaram calcificações mínimas ($EC 1$ a 10); doze apresentaram calcificações leves ($EC 11$ a 100); sete apresentaram calcificações moderadas ($EC 101$ a 400); cinco apresentaram calcificações importantes ($EC 401$ a 1000) e dois apresentaram calcificações muito importantes ($EC > 1000$). A média do EC total na amostra estudada foi de $127,3 \pm 249,0$; com distribuição segmentar do EC por coronária caracterizada por: TCE: $8,0 \pm 23,3$; DA $59,4 \pm 105,8$; Cx $23,1 \pm 98,0$ e CD: $36,8 \pm 80,0$ (tabelas 3, 4 e 5).

Dentre os vinte e seis pacientes com escore zero, quatro deles apresentavam como único achado placas de ateroma não calcificadas na DA determinando mínima redução luminal ($< 25\%$), três destes com lesão única proximal e um com lesões nos segmentos proximal e médio.

Tabela 3 - Dados do escore de cálcio total e por vaso

Calcificação coronária	EC (Agatston)*
Total	$127,3 \pm 249,0$
.TCE	$8,0 \pm 23,3$
.DA	$59,9 \pm 105,1$
.Cx	$23,1 \pm 98,0$
.CD	$36,6 \pm 80,0$

*média $\pm$ desvio padrão

Tabela 4 - Dados do escore de cálcio. Faixas de estratificação por paciente (n=54)

Calcificação coronária (EC Agatston)	n (%)
Ausência de calcificação	26 (48,1)
Calcificação mínima (1 a 10)	2 (3,7)
Calcificação leve (11 a 100)	12 (22,2)
Calcificação moderada (101 a 400)	7 (12,9)
Calcificação importante (400 a 1000)	5 (9,2)
Calcificação muito importante (> 1000)	2 (3,7)

Tabela 5 - Dados do escore de cálcio. Faixas de estratificação por vaso (n=216)

Calcificação coronária (EC Agatston)	n (%) vasos
Ausência de calcificação	149 (69,0)
Calcificação mínima (1 a 10)	12 (5,5)
Calcificação leve (11 a 100)	34 (15,7)
Calcificação moderada (101 a 400)	19 (8,8)
Calcificação importante (400 a 1000)	2 (1,0)
Calcificação muito importante (> 1000)	0 (0)

A população do estudo também foi estratificada de forma agrupada, utilizando como pontos de corte escore zero, entre 1 e 100 e maior que 100 (tabela 6), como já realizado em outros trabalhos, de Thompson et al (2005) e Bybee et al (2010), considerando-se valores maiores que 100 como DAC significativa (Tabela 6). Nesse contexto, temos, dentro da população classificada como baixo risco, 21 pacientes com escore zero (84%), quatro pacientes com escore menor ou igual a 100 (16%) e apenas um paciente com escore maior que 100 (4%). No risco intermediário, cinco pacientes apresentaram escore zero (31%), 11 pacientes escore menor ou igual a 100 (69%) e nenhum paciente escore superior a 100. Na população considerada de alto risco, dois pacientes apresentaram escore zero (16,7%), dois tinham

escore menor ou igual a 100 (16,7%) e oito deles apresentavam escore superior a 100 (66,6%)^{36,84}.

Tabela 6 - Dados do escore de cálcio. Faixas de estratificação por paciente modificadas/agrupadas (n=54)

Calcificação coronária (EC Agatston)	n (%)
Ausência de calcificação	26 (48,1)
Escore total de 1 a 100	15 (27,8)
Escore maior que 100	13 (24,1)

Os valores do EC tendem a aumentar em correspondência com o aumento da classificação do escore clínico (figura 15). A maior parte dos pacientes considerados baixo risco apresentou escore zero. No grupo de risco intermediário, predominaram pacientes com escores menores ou iguais a 100 e, no grupo de alto risco, aqueles pacientes com escore superior a 100.

Figura 15. Distribuição dos resultados categorizados do EC total de acordo com o escore clínico de Framingham (n= número de pacientes)

4.3.4 Angiotomografia coronariana

Avaliando-se a anatomia coronariana em relação à presença de áreas de redução luminal, não foram identificadas estenoses em vinte e dois participantes (40,7%). Estenose mínima foi identificada em quinze pacientes (27,8%), dez pacientes (18,5%) apresentaram lesão discreta, três pacientes (5,6%) lesão moderada e quatro indivíduos (7,4%) lesão importante. Nenhum paciente apresentou segmento ocluído (tabela 7).

Tabela 7 - Avaliação anatômica das artérias coronárias. Classificação dos graus de estenose por paciente (n=54)

Estenose coronariana	n (%)
Ausência de redução luminal	22 (40,7)
< 25% (mínima redução luminal)	15 (27,8)
25-49% (discreta redução luminal)	10 (18,5)
50-69% (moderada redução luminal)	3 (5,6)
>70% (importante redução luminal)	4 (7,4)
Oclusão	0 (0)

Na análise por segmentos coronarianos, onde foi adotado o modelo de segmentação coronariana adaptado, com até 19 segmentos por paciente, foram avaliados um total de 864 segmentos, com placas de ateroma determinando estenoses em 148 destes (17,1%). A maioria absoluta dos segmentos avaliados não apresentava lesões (716 segmentos - 82,8%). Foram identificadas 70 (8,1%) estenoses de grau mínimo, 55 (6,4%) de grau discreto, 11 (1,3%) de grau moderado e 12 (1,4%) estenoses de grau importante (tabela 8).

Tabela 8 - Avaliação anatômica das artérias coronárias. Classificação dos graus de estenose por segmento (n=864)

Estenose coronariana	n (%) segmentos
Ausência de redução luminal	716 (82,8)
< 25% (mínima redução luminal)	70 (8,1)
25-49% (discreta redução luminal)	55 (6,4)
50-69% (moderada redução luminal)	11 (1,3)
>70% (importante redução luminal)	12 (1,4)
Oclusão	0 (0)

Entre os 32 pacientes avaliados que apresentavam ateromatose coronariana na AngioTC, o mínimo de lesões encontradas por paciente neste grupo foi de 1 e o máximo foi de 15, com média de 4,6 segmentos acometidos ($\pm 3,7$), destacando-se apenas sete pacientes com estenose significativa, três destes com lesão moderada (50-69%) e os outros quatro com lesão importante ($> 70\%$) .

Dados referentes à composição das placas de ateroma nos segmentos coronarianos acometidos (n=148) revelaram um predomínio de placas mistas (51,3%), seguidas das lesões calcificadas (37,2%) e com menor porcentagem das puramente não calcificadas (11,5%) (tabela 9).

Tabela 9 - Avaliação anatômica das artérias coronárias. Classificação da composição das placas coronarianas nos segmentos com lesão aterosclerótica (n=148)

Características das placas de ateroma	n (%)
Não calcificada	17 (11,5)
Mista	76 (51,3)
Calcificada	55 (37,2)

A classificação dos graus de estenose coronariana diante do escore clínico de Framingham demonstrou predomínio de lesões mínimas e discretas (< 50%) nas populações de baixo risco e risco intermediário e predomínio das lesões moderadas e importantes (> 50%) na população de alto risco (figura16).

Figura 16. Distribuição dos resultados dos graus de estenoses na AngioTC de acordo com o escore clínico de Framingham (n= número de pacientes)

Dentro da população de baixo risco, 26 pacientes (92,9%) apresentavam exame normal ou lesão menor que 50% e dois pacientes (7,1%) apresentavam lesão significativa (> 50%). Na população de risco intermediário, os 17 participantes (100%) apresentavam exame normal ou lesão menor que 50% e nenhum deles possuía lesão significativa. Naqueles considerados de alto risco, quatro pacientes (44,4%) apresentavam exame normal ou lesão menor que 50% e os outros cinco (55,6%) apresentavam lesão superior a 50%.

4.4 Desfecho clínico

No intervalo de 24 meses, cinco pacientes (9,3%) do estudo apresentaram um episódio de infarto agudo do miocárdio, três destes fatais.

Daqueles pacientes que infartaram, quatro deles (75%) eram classificados como de alto risco por Framingham e um deles (25%) era considerado de risco intermediário (figura 17).

Figura 17. Distribuição dos resultados do desfecho primário (IAM) de acordo com o escore clínico de Framingham (n= número de pacientes)

Todos que evoluíram com óbito pós-infarto estavam estratificados no alto risco, apresentavam lesão superior a 50% na AngioTC e o escore total de cálcio era superior a 100. Aqueles que sobreviveram pós-infarto apresentavam lesão menor que 50% na AngioTC, um deles com EC menor que 100 e o outro com EC maior que 100.

Os estudos de perfusão qualitativa/semiquantitativa foram normais em dois dos cinco pacientes que infartaram, um deles seguido de óbito. Os outros três estudos perfusionais apresentaram alteração, dois deles do tipo fibrose

(desfecho: infarto e infarto seguido de óbito) e um deles do tipo isquêmico (desfecho: infarto seguido de óbito).

Todos os pacientes que infartaram apresentavam reserva de fluxo coronariana reduzida (< 2 mL/min/g), contudo, aqueles que faleceram possuíam tendência a reserva mais baixa ($\leq 1,3$ mL/min/g) em relação àqueles que sobreviveram ($\geq 1,7$ mL/min/g).

Em relação à presença de episódios de dor torácica/angina, 11 pacientes do estudo apresentavam resultado positivo (24,4%). Destes pacientes que apresentaram angina, cinco (45,4%) são do grupo de alto risco, cinco (45,4%) do grupo de risco intermediário e apenas um paciente (9,1%) foi classificado como baixo risco. Quanto ao escore de cálcio, apenas um destes (9,1%) não possuía calcificação coronariana, três (27,3%) apresentavam escore abaixo de 100 e sete (63,6%) possuíam escore superior a 100. A média do escore de cálcio destes pacientes com angina foi de $290 \pm 307,1$, enquanto os que não apresentaram angina tiveram uma média de $85,1 \pm 212,2$. A perfusão qualitativa/semiquantitativa estava alterada em sete (63,3%) destes pacientes (3 com isquemia e 4 com fibrose), os demais apresentavam exame normal. A reserva de fluxo coronariana foi considerada alterada (< 2 mL/min/g) em seis (54,6%) pacientes e normal nos outros cinco (45,4%) participantes.

4.5 Correlação entre os resultados dos exames, parâmetros clínicos e desfechos.

4.5.1 Medidas de concordância entre os métodos diagnósticos utilizados e a reserva de fluxo coronariana

As medidas de concordância entre os resultados do escore de cálcio (EC) e a reserva de fluxo coronariana (RFC) foram expressas nas tabelas 10 e 11. Na tabela 10, quando o ponto de corte do escore de cálcio utilizado foi 400, a concordância foi apenas considerável (Kappa de Cohen = 0,237) e não teve significância estatística ($p = 0,109$). Quando o ponto de corte do escore de cálcio foi elevado a 600 (tabela 11), a concordância, apesar de ainda ser apenas considerável, foi um pouco melhor (Kappa de Cohen = 0,289) e teve significância estatística ($p = 0,031$).

Tabela 10 - Medidas de concordância entre resultados do EC (400) e do PET-CT (RFC)

EC	PET-CT Rubídio		Kappa de Cohen	Valor p
	Normal (RFC ≥ 2)	Alterado (RFC < 2)		
EC < 400	40 (74,1)	7 (13,0)	0,237	0,109
EC ≥ 400	4 (7,4)	3 (5,6)		

Todos os dados são apresentados como n (%).

Tabela 11 - Medidas de concordância entre resultados do EC (600) e do PET-CT (RFC)

EC	PET-CT Rubídio		Kappa de Cohen	Valor p
	Normal (RFC ≥ 2)	Alterado (RFC < 2)		
EC < 600	44 (81,5)	8 (14,8)	0,289	0,031
EC ≥ 600	0 (0,0)	2 (3,7)		

Todos os dados são apresentados como n (%).

As medidas de concordância entre os resultados das estenoses na AngioTC e a reserva de fluxo coronariana (RFC) foram expressas nas tabelas 12 e 13. Na tabela 12, quando o ponto de corte utilizado para estenose significativa foi de 70%, a concordância foi apenas considerável (Kappa de Cohen = 0,361) e teve significância estatística ($p = 0,017$). Todavia, quando o ponto de corte da estenose significativa foi reduzido para 50%, a concordância melhorou e se tornou moderada (Kappa de Cohen = 0,514), mantendo significância estatística ($p = 0,01$) (tabela 13).

Tabela 12 - Medidas de concordância entre resultados da AngioTC (70%) e do PET-CT (RFC)

AngioTC	PET-CT Rubídio		Kappa de Cohen	Valor p
	Normal (RFC ≥ 2)	Alterado (RFC < 2)		
Lesão $< 70\%$	43 (79,6)	7 (13,0)	0,361	0,017
Lesão $\geq 70\%$	1 (1,9)	3 (5,6)		

Todos os dados são apresentados como n (%).

Tabela 13 - Medidas de concordância entre resultados da AngioTC (50%) e do PET-CT (RFC)

AngioTC	PET-CT Rubídio		Kappa de Cohen	Valor p
	Normal (RFC ≥ 2)	Alterado (RFC < 2)		
Lesão $< 50\%$	42 (77,8)	5 (9,3)	0,514	0,001
Lesão $\geq 50\%$	2 (3,7)	5 (9,3)		

Todos os dados são apresentados como n (%).

A tabela 14 expressa a medida de concordância entre os resultados da perfusão qualitativa/semiquantitativa e a reserva de fluxo coronariana (RFC). Quando a perfusão miocárdica foi analisada de forma global, os déficits de perfusão apresentaram concordância apenas considerável com a RFC (Kappa de Cohen = 0,335) e tiveram significância estatística ($p = 0,013$). Quando analisada por território, a perfusão miocárdica no território da DA apresentou moderada concordância com a RFC (Kappa de Cohen = 0,472) e significância estatística ($p = 0,001$). Já nos territórios da Cx e da CD, esta concordância foi considerada apenas ligeira e sem significância estatística.

Tabela 14 - Medidas de concordância entre resultados da perfusão qualitativa e da RFC – avaliação qualitativa e quantitativa -

Segmento	Avaliação qualitativa	Avaliação quantitativa		Kappa de Cohen	Valor p
		Normal (RFC ≥ 2)	Alterado (RFC < 2)		
Total	Normal	40 (74,1)	6 (11,1)	0,335	0,013
	Déficit de perfusão	4 (7,4)	4 (7,4)		
DA	Normal	41 (75,9)	6 (11,1)	0,472	< 0,001
	Déficit de perfusão	2 (3,7)	5 (9,3)		
Cx	Normal	44 (81,5)	8 (14,8)	0,129	0,197
	Déficit de perfusão	1 (1,9)	1 (1,9)		
CD	Normal	44 (81,5)	8 (14,8)	0,129	0,197
	Déficit de perfusão	1 (1,9)	1 (1,9)		

Todos os dados são apresentados como n (%).

4.5.2 Desempenho dos diferentes exames frente aos desfechos clínicos

As tabelas de desempenho diagnóstico dos métodos funcional e anatômico isoladamente e em conjunto frente aos desfechos de ocorrência de angina e infarto agudo do miocárdio encontram-se abaixo.

O desempenho dos testes para associação com ocorrência de angina durante o seguimento de 24 meses mostrou sensibilidade baixa da RFC, do EC, da AngioTC e da combinação RFC + AngioTC (50%) para prever este desfecho. Já a especificidade dos exames foi alta (86,1% – 90,7%), com destaque para a AngioTC (utilizando valor de corte de 70% de estenose para lesões consideradas significativas). Vale também destacar o valor preditivo negativo dos diferentes métodos analisados para a ocorrência de angina (82,0% - 88,6%), sobretudo da RFC e a associação da RFC com a AngioTC, utilizando valor de corte de 50% de estenose para lesões consideradas significativas (tabela 15).

O desempenho dos exames para associação com ocorrência de infarto agudo do miocárdio durante o seguimento de 24 meses mostrou melhores resultados do que aqueles relacionados ao surgimento de angina, com grande destaque para a RFC, que apresenta excelentes sensibilidade (100%), especificidade (89,8%) e valor preditivo negativo (100%). A AngioTC isoladamente (utilizando valor de corte de 50% e de 70% de estenose para lesões consideradas significativas) apresentou sensibilidade baixa, com destaque para a sua especificidade (91,8% - 95,9%) e valor preditivo negativo (95,7% - 94,0%). A associação da RFC com a AngioTC (utilizando valor de corte de 50% de estenose para lesões consideradas significativas), bem como da RFC com o EC (com ponto de corte 400) e a combinação dos três

métodos, RFC + AngioTC (50%) + EC (400), não agregaram melhor desempenho para prever a ocorrência de IAM em 24 meses, inclusive houve redução do valor preditivo positivo e da especificidade em relação à RFC isoladamente. O valor preditivo positivo dos diferentes métodos e de suas combinações foi baixo para este desfecho clínico (tabela 16).

Tabela 15 - Desempenho dos diferentes exames para associação com ocorrência de angina durante seguimento de 24 meses

Exame	Angina n (%)		S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP	VPN
	Não (N = 43)	Sim (N = 11)				
PET (RFC)						
≥ 2 mL/min/g	39 (72,2)	5 (9,3)	54,6% (23,4 – 83,3)	90,7% (77,9 – 97,4)	60,0%	88,6%
< 2 mL/min/g	4 (7,4)	6 (11,1)				
EC > 400						
Não alterado	39 (72,2)	8 (14,8)	27,3% (6,0 – 70,0)	90,7% (77,9 – 97,4)	42,9%	83,0%
Alterado	4 (7,4)	3 (5,6)				
AngioTC (50%)						
< 50%	39 (72,2)	8 (14,8)	27,3% (6,0 – 70,0)	90,7% (77,9 – 97,4)	42,9%	83,0%
≥ 50%	4 (7,4)	3 (5,6)				
AngioTC (70%)						
< 70%	41 (75,9)	9 (16,9)	18,2% (2,3 – 51,8)	95,4% (84,2 – 99,4)	50,0%	82,0%
≥ 70%	2 (3,7)	2 (3,7)				
PET RFC + AngioTC (50%)						
Não alterado	37 (68,5)	5 (9,3)	54,6% (23,4 – 83,3)	86,1% (72,1 – 94,7)	50,0%	88,1%
Alterado	6 (11,1)	6 (11,1)				

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

Tabela 16 - Desempenho dos diferentes exames para associação com ocorrência de IAM durante seguimento de 24 meses

Exame	IAM n (%)		S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP	VPN
	Não (N = 49)	Sim (N = 5)				
PET (RFC)						
≥ 2 mL/min/g	44 (81,5)	0 (0,0)	100% (47,8 – 100)	89,8% (77,7 – 96,6)	50,0%	100%
< 2 mL/min/g	5 (9,3)	5 (9,3)				
AngioTC (50%)						
< 50%	45 (83,3)	2 (3,7)	60,0% (14,7 – 94,7)	91,8% (80,4 – 97,7)	42,9%	95,7%
≥ 50%	4 (7,4)	3 (5,6)				
AngioTC (70%)						
< 70%	47 (87,0)	3 (5,6)	40,0% (5,3 – 85,3)	95,9% (86,0 – 99,5)	50,0%	94,0%
≥ 70%	2 (3,7)	2 (3,7)				
PET RFC + AngioTC (50%)						
Não alterado	42 (77,8)	0 (0,0)	100% (47,8 – 100)	85,7% (72,8 – 94,1)	41,7%	100%
Alterado	7 (13,0)	5 (9,3)				
PET RFC + EC (400)						
Não alterado	40 (74,1)	0 (0,0)	100% (47,8 – 100)	81,6% (68,0 – 91,2)	35,7%	100%
Alterado	9 (16,7)	5 (9,3)				
PET RFC + AngioTC (50%) + EC (400)						
Não alterado	40 (74,1)	0 (0,0)	100% (47,8 – 100)	81,6% (68,0 – 91,2)	35,7%	100%
Alterado	9 (16,7)	5 (9,3)				

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

Adicionalmente, foi analisado o desempenho da RFC pelo PET-CT ⁸²Rb através de curva ROC para predizer surgimento de angina e ocorrência de infarto no intervalo de 24 meses, bem como do EC, da AngioTC e da

associação destes métodos com a RFC para ocorrência de infarto no intervalo de 24 meses, com cálculo de AUROC e determinação do ponto ótimo de *cut-off* para comparação com dados da literatura.

A curva ROC da RFC para surgimento de angina em 24 meses apresentou AUROC de 0,786 (IC95% 0,621 - 0,952; $p = 0,004$), com melhor ponto de corte na RFC de 2,075 mL/min/g (sensibilidade 63,6%; especificidade 90,7%) – análise tanto por índice de Youden como pela minimização da distância ao canto superior esquerdo (figura 18).

Figura 18. Curva ROC da RFC para surgimento de angina em seguimento de 24 meses: AUROC 0,786 (IC95% 0,621 – 0,952); $p = 0,004$

A curva ROC da RFC para ocorrência de IAM em seguimento de 24 meses apresentou AUROC de 0,963 (IC95% 0,912 - 1,000; $p = 0,001$), com melhor ponto de corte na RFC de 1,975 mL/min/g (sensibilidade 100%; especificidade 89,8%) – análise tanto por índice de Youden como pela minimização da distância ao canto superior esquerdo (figura 19).

Figura 19. Curva ROC da RFC para ocorrência de IAM em seguimento de 24 meses: AUROC 0,963 (IC95% 0,912 – 1,000); $p = 0,001$

Também foi realizada a comparação das curvas ROC do EC, da AngioTC e da RFC para ocorrência de IAM em seguimento de 24 meses. O EC apresentou AUROC de 0,882 (IC 95% 0,781 – 0,982; $p = 0,005$); a AngioTC apresentou AUROC de 0,914 (IC 95% 0,827 – 1,000; $p = 0,002$) e a RFC, como já demonstrado na figura 19, apresentou AUROC de 0,963 (IC95% 0,912 - 1,000; $p = 0,001$) – análise tanto por índice de Youden como pela minimização da distância ao canto superior esquerdo (figura 20).

Figura 20. Curvas ROC do EC, da AngioTC e da RFC para ocorrência de IAM em seguimento de 24 meses. EC AUROC de 0,882 (IC 95% 0,781 – 0,982; $p = 0,005$); AngioTC AUROC de 0,914 (IC 95% 0,827 – 1,000; $p = 0,002$) e RFC AUROC de 0,963 (IC95% 0,912 – 1,000; $p = 0,001$)

A curva ROC da combinação da RFC, AngioTC (50%) e EC (> 400) para ocorrência de IAM em seguimento de 24 meses apresentou AUROC de 0,941 (IC95% 0,875 – 1,000; $p = 0,001$), com melhor ponto de corte: exame triplo negativo (sensibilidade 100%; especificidade 81,6%) – análise tanto por índice de Youden como pela minimização da distância ao canto superior esquerdo (figura 21).

Figura 21. Curva ROC da combinação da RFC, AngioTC (50%) e EC (> 400) para ocorrência de IAM em seguimento de 24 meses: AUROC 0,941 (IC95% 0,875 – 1,000); $p = 0,001$

4.5.3 Relações/associações entre os resultados dos testes e parâmetros clínicos com os desfechos

Analisando-se os dados evidenciados no *Scatter plot* que correlaciona os resultados da reserva de fluxo coronariana e a lesão mais significativa na AngioTC dos pacientes estudados que evoluíram com angina no intervalo de 24 meses, é possível observar que existe uma tendência a aumento da ocorrência deste desfecho com o aumento do grau de estenose coronariana e redução da RFC total (figura 22).

Figura 22. *Scatter plot* apresentando resultados da RFC (mL/min/g) e da lesão mais significativa na AngioTC, destacando pacientes que desenvolveram angina durante seguimento de 24 meses

Analisando-se outros diagramas do tipo *Scatter plot*, que demonstram a correlação de algumas variáveis e a ocorrência de infarto agudo do miocárdio durante o seguimento de 24 meses, observou-se que existe uma tendência em ocorrer IAM à medida em que há redução da RFC total e aumento do escore clínico de Framingham (figura 23), do EC total (figura 24), do grau de estenose coronariana na AngioTC (figura 25) e do número de segmentos com lesão - para todo o miocárdio ou para segmentos arteriais específicos (figura 26).

Figura 23. Scatter plot apresentando resultados da RFC (mL/min/g) e do escore clínico de Framingham, destacando pacientes que desenvolveram IAM durante seguimento de 24 meses

Figura 24. Scatter plot apresentando resultados da RFC (mL/min/g) e do Escore de Cálcio, destacando pacientes que desenvolveram IAM durante seguimento de 24 meses

Figura 25. Scatter plot apresentando resultados da RFC (mL/min/g) e da lesão mais significativa na AngioTC, destacando pacientes que desenvolveram IAM durante seguimento de 24 meses

Figura 26. Scatter plot apresentando resultados da RFC (mL/min/g) e do número de segmentos com lesão na AngioTC para todo o miocárdio ou segmentos arteriais específicos, destacando pacientes que desenvolveram IAM durante seguimento de 24 meses

4.5.4 Comparações entre parâmetros clínicos e os achados de exame

Na tentativa de demonstrar correlação do índice cintura-quadril (ICQ) com alterações na média da RFC (figura 27) e na média do número de segmentos coronarianos com lesão na AngioTC (figura 28), não se obteve significância estatística ($p = 0,742$ e $p = 0,487$ respectivamente), apesar de existir uma média ligeiramente maior do número de segmentos com lesão na AngioTC e menor média de RFC total no grupo com ICQ aumentado.

Figura 27. Gráfico de barras apresentando resultados da média da RFC (mL/min/g) total para pacientes com ICQ normal ou aumentado

Figura 28. Gráfico de barras apresentando resultados do número da média de segmentos coronários com lesão encontrados na AngioTC de acordo com ICQ

Correlacionou-se também o escore clínico de Framingham com a média do número de segmentos com lesão na AngioTC (IC95%) e com a média da RFC total (IC95%), encontrando-se resultados com significância estatística ($p < 0,001$), notando-se aumento da média do número de segmentos coronarianos com lesão na AngioTC (figura 29) e redução na média da RFC total (figura 30) com o aumento do risco de Framingham.

Figura 29. Gráfico de barras apresentando resultados da média do número de segmentos com lesão encontrados na AngioTC de acordo com escore clínico de Framingham ($p < 0,001$)

É importante destacar ainda o impacto do tabagismo na reserva de fluxo coronariana total, notando-se média de RFC de $2,48 \pm 1,0$ mL/min/g nos pacientes com histórico de tabagismo e $3,16 \pm 1,0$ mL/min/g nos demais participantes ($p = 0,019$), o que equivale a uma redução de 22% na RFC total (figura 31).

Figura 30. Gráfico de barras apresentando resultados da média da RFC (mL/min/g) de acordo com escore clínico de Framingham ($p < 0,001$)

Figura 31. Gráfico de barras apresentando o impacto do tabagismo na reserva de fluxo coronariana total, medida em mL/min/g ($p = 0,019$)

4.6 Exemplos de casos do protocolo

Exemplo 1: Paciente de 65 anos, assintomático, com baixo risco de Framingham, em investigação para DAC. Apresentou perfusão miocárdica normal, reserva de fluxo coronariana preservada, EC zero e, na AngioTC, uma placa de ateroma não calcificada determinando discreta redução luminal na DA (25 a 49%). Passou a tomar hipolipemiante e não apresentou eventos cardiovasculares até o controle de 24 meses - 7,5% dos estudados tiveram resultado semelhante (figuras 32 e 33).

Figura 32. Imagens da AngioTC. (a) Reconstrução 3D do coração evidenciando TCE, DA, Cx e seus ramos principais (Dg e Mg). (b) Reconstrução multiplanar curva (cMPR) demonstrando a placa de ateroma não calcificada na DA proximal determinando discreta redução luminal (seta vermelha). (c,d) cMPR da Cx e da CD sem lesões

Figura 33. Imagens do estudo funcional de PET-CT ^{82}Rb . (a) Imagem de estudo perfusional do miocárdio demonstrando normocaptação do radiofármaco em todas as paredes do VE, tanto no repouso (Rest) como no estresse (Stress). (b) Imagens da RFC por território; FSM no repouso (*Rst Flow*), FSM sob estresse (*Str Flow*) e o resultado da reserva de fluxo coronariana preservada (CFR)

Exemplo 2: Paciente de 59 anos, assintomático, com risco intermediário de Framingham, em investigação para DAC. Apresentou EC aumentado e classificado como importante (> 500) e, na AngioTC, várias placas de ateroma nos três territórios, com áreas de redução luminal significativa (entre 50 e 69% e maior que 70%) em pelo menos dois territórios, todavia apresentava perfusão miocárdica normal e reserva de fluxo coronariana preservada. Manteve o hábito de praticar exercícios físicos regulares, fez um controle mais rígido da dieta, passou a tomar hipolipemiante e antiagregante plaquetário e a fazer um controle mais rígido da pressão arterial sistêmica. Não apresentou eventos cardiovasculares até o controle de 24 meses (figuras 34 e 35).

Figura 34. Imagens da AngioTC. (a) Reconstrução 3D do coração evidenciando DA, CD e seus ramos principais. (b,c) Reconstrução multiplanar curva (cMPR) demonstrando placas de ateroma calcificadas e não calcificadas esparsas na DA e Cx (setas vermelhas), notadamente na região distal da DA, determinando importante redução luminal. (d) Corte axial do coração sem contraste na aquisição do escore de cálcio evidenciando placas de ateroma calcificadas na DA, Cx e CD

Figura 35. Imagens do estudo funcional de PET-CT ^{82}Rb . (a) Imagem de estudo perfusional do miocárdio demonstrando normocaptação do radiofármaco em todas as paredes do VE, tanto no repouso (Rest) como no estresse (Stress). (b) Imagens da RFC por território; FSM no repouso (*Rst Flow*), FSM sob estresse (*Str Flow*) e o resultado da reserva de fluxo coronariana preservada (CFR)

Exemplo 3: Paciente de 56 anos, obesa e tabagista, com episódios de dor torácica típica, com risco intermediário de Framingham, em investigação para DAC. Apresentou EC total classificado como leve (< 100) e, na AngioTC, foi caracterizada apenas uma placa única mista na DA determinando discreta redução luminal (25 a 49%). Apesar da perfusão qualitativa/semiquantitativa ter sido considerada normal, a reserva de fluxo coronariana estava reduzida, tanto globalmente (1,72 ml/min/g), como por territórios. A paciente não conseguiu perder peso ou iniciar a prática de exercícios físicos regulares. Continuou a tomar anti-hipertensivos e hipolipemiantes de forma irregular e não conseguiu cessar o tabagismo. Evoluiu com um episódio de IAM não fatal até o controle de 24 meses (figuras 36 e 37).

Figura 36. Imagens da AngioTC. (a) Reconstrução 3D do coração evidenciando DA, Cx e CD. (b) Corte axial com técnica de MIP demonstrando o componente calcificado da placa mista da DA (seta vermelha). (c) Corte coronal oblíquo em eixo curto do VE demonstrando o componente não calcificado da placa na DA. (d) Reconstrução multiplanar curva (cMPR) demonstrando a placa de ateroma mista na DA determinando discreta redução luminal

Figura 37. Imagens do estudo funcional de PET-CT ^{82}Rb . (a) Imagem de estudo perfusional do miocárdio demonstrando normocaptação do radiofármaco em todas as paredes do VE, tanto no repouso (Rest) como no estresse (Stress). (b) Imagens da RFC por território; FSM no repouso (*Rst Flow*), FSM sob estresse (*Str Flow*) e o resultado da reserva de fluxo coronariana (CFR) reduzida em todos os territórios

Exemplo 4: Paciente de 75 anos, com episódios de dor torácica atípica, com risco alto de Framingham, em investigação para DAC. Apresentou EC total classificado como importante (> 500) e, na AngioTC, foram caracterizadas várias placas ateromatosas, calcificadas, mistas e não calcificadas difusas, determinando importante redução luminal ($> 70\%$) nos três territórios. A perfusão qualitativa/semiquantitativa mostrou isquemia de grande extensão e a reserva de fluxo coronariana estava reduzida, tanto globalmente ($0,95 \text{ ml/min/g}$), como por territórios. O paciente inclusive foi submetido a cateterismo nas semanas subsequentes, que confirmou os achados da AngioTC. Foi feito tratamento clínico agressivo e programada revascularização, que não chegou a ser realizada. Evoluiu, após alguns meses, com infarto seguido de óbito (figuras 38 a 43).

Figura 38. Imagens da AngioTC. (a,c) Reconstruções 3D do coração evidenciando lesões estenosantes significativas no tronco da coronária esquerda (TCE) e na artéria descendente anterior (DA). (b,d) Reconstruções multiplanares curvas (cMPR) demonstrando estes mesmos achados (indicados pelas setas brancas)

Figura 39. Imagens da AngioTC. (a,c) Reconstruções 3D do coração evidenciando lesões estenosantes significativas em ramo diagonal (Dg) e na artéria circunflexa (Cx). (b,d) Reconstruções multiplanares curvas (cMPR) demonstrando estes mesmos achados (indicados pelas setas brancas), inclusive acometendo o tronco da coronária esquerda (TCE)

Figura 40. Imagens da AngioTC. (a,c) Reconstruções 3D do coração evidenciando lesões estenosantes significativas na coronária direita (CD) e nos ramos descendente posterior (DP) e ventricular posterior (VP). (b,d) Reconstruções multiplanares curvas (cMPR) demonstrando estes mesmos achados (indicados pelas setas brancas).

Figura 41. Imagens do estudo funcional de PET-CT ^{82}Rb . (a) Imagem de estudo perfusional do miocárdio demonstrando extensa hipocaptção transitória difusa do radiofármaco em todas as paredes do VE no estresse (Stress) em relação ao repouso (Rest), notadamente nas paredes anterior, septal e lateral. (b) Imagens da RFC por território; FSM no repouso (*Rst Flow*), FSM sob estresse (*Str Flow*) e o resultado da reserva de fluxo coronariana (CFR) difusamente reduzida, de forma mais acentuada nos territórios da DA e Cx.

Figura 42. Imagens do cateterismo cardíaco. (a) Lesões significativas no TCE e na DA. (b) Lesões significativas na DA e ramos. (c) Lesões significativas na Cx e ramos (d) Lesões significativas na CD e ramos. Setas vermelhas indicam as principais alterações nas imagens.

Figura 43. Imagens da fusão da AngioTC com a perfusão miocárdica. (a,b) Cortes sagitais oblíquos do VE com a via de saída/raiz da aorta. As imagens demonstram lesões significativas no TCE, DA e CD (setas amarelas) determinando déficit perfusional no miocárdio, notadamente na parede anterior.

5.1 Discussão

Ao ser o primeiro na América Latina a avaliar de forma simultânea, integrada, não invasiva e em um único momento (*one stop shop*) a presença de DAC através de método híbrido, utilizando AngioTC/EC e perfusão miocárdica avaliada pelo PET-CT com ^{82}Rb , este estudo adquire originalidade ímpar na nossa realidade.

Utilizando um protocolo com duração e dose de radiação aceitáveis, sem efeitos adversos significativos, o estudo teve a capacidade de avaliar a anatomia coronariana, a carga aterosclerótica, a perfusão miocárdica (sob estresse e repouso) e a RFC, gerando uma série de informações sobre a doença do paciente, que foram correlacionadas com desfechos clínicos (IAM/óbito cardíaco e angina).

A dose média efetiva de radiação para o protocolo completo do nosso estudo foi de $12,29 \pm 2,88$ mSv, semelhante à média do estudo de perfusão miocárdica convencional com SPECT na América Latina (12.1 mSv), extremamente menor que perfusão miocárdica com Tálcio ($^{201}\text{Tálio}$), que tem média de 40 mSv e pouco maior que a dose média de radiação de uma cineangiocoronariografia invasiva convencional (9 mSv), sendo que o estudo perfusional com o PET-CT ^{82}Rb contribuiu com menos de 3 mSv, representando apenas cerca de 25% da dose total ⁸⁵⁻⁸⁹. Este dado é de enorme valia, já que estudos perfusionais de medicina nuclear são rotineiros na prática cardiológica diária e a introdução deste método na nossa rotina reduziria muito a exposição dos pacientes. O uso da radiação na imagem cardiovascular tem gerado muita discussão e é necessário que seja

implementada sempre a melhor prática possível para reduzir a dose efetiva. Com a enorme e crescente prevalência de DAC, os pacientes estão cada vez mais sendo expostos a exames e procedimentos cardiovasculares que emitem radiação ionizante, gerando preocupações significativas a respeito de câncer relacionado a radiação^{86,87}.

Comparada à radiação emitida por tomógrafos mais modernos, incluindo aqueles com 64 colunas de detectores ou mais, que fazem aquisição prospectiva, possuem dupla fonte de Rx e até fazem reconstrução interativa, a dose da TCC do protocolo parece bastante alta ($9,46 \pm 2,63$ mSv), já que esses novos equipamentos conseguem atingir uma média final entre 3 e 4 mSv, muitas vezes até menor que 1 mSv nos “superequipamentos”, todavia, a realidade na maior parte do país é de tomógrafos com as características utilizadas neste estudo, de uma geração mais antiga, cuja a aquisição é retrospectiva e sem outras ferramentas de *software* ou *hardware* que permitam uma maior redução de dose, além de sua capacidade de modular automaticamente a corrente do tubo de Rx na sístole cardíaca (baseado no ECG)^{27,32,33,89}.

Optou-se por estressar o paciente com dipiridamol pelo seu baixo custo e disponibilidade, além de ser mais fácil de manipular. Outro fator determinante foi a menor elevação da frequência cardíaca em relação aos outros estressores farmacológicos mais comumente utilizados (adenosina e dobutamina), facilitando o controle da FC com beta-bloqueador para aquisição da AngioTC livre de artefatos após a reversão do estresse.

A gravidade e a extensão da isquemia miocárdica são fatores determinantes no manejo clínico dos portadores de DAC na medida em que a

presença de isquemia representa marcador de aterosclerose coronariana significativa e é capaz de predizer eventos clínicos adversos, ressaltando-se que a melhora funcional e a redução de desfechos desfavoráveis passa por terapia clínica agressiva e revascularização miocárdica^{6,16,17,90,91}.

Da mesma forma, a caracterização da carga aterosclerótica e a gravidade e extensão das estenoses coronarianas identificadas através da tomografia cardíaca possuem também relevância na estratificação de risco e na agregação de informações prognósticas, desempenhando importante papel, sobretudo naqueles pacientes não isquêmicos, além de demonstrar excelente prognóstico em longo prazo, sobretudo quando descarta a presença de DAC^{8,16,44,92-95}.

Os dados obtidos neste estudo reforçam a importância dos escores clínicos como método inicial e de grande valia na estratificação de risco da população. Os métodos de imagem utilizados apresentaram resultados que corroboram com as diferentes populações de risco estratificadas por Framingham, sendo encontradas maior taxa de isquemia/fibrose e maior taxa de pacientes com reserva de fluxo reduzida na população de alto risco, como também foram observadas maior taxa de escores de cálcio elevados e maior taxa de estenoses significativas nesta mesma população. Na nossa amostra, houve queda progressiva da média da reserva de fluxo coronariana total à medida em que o risco clínico se elevou ($p < 0,001$). Quanto ao desfecho clínico primário de IAM, esta distribuição dos resultados se repete, destacando-se maior taxa de evento nos pacientes de alto risco^{4,21}.

Embora a estratificação clínica do risco coronariano seja amplamente recomendada e eficaz, modelos de previsão baseados em fatores de risco

para DAC, como Framingham, têm limitações em sua capacidade de discriminar indivíduos que irão ou não evoluir com doença coronariana, visto que o número de eventos cardíacos em pacientes estratificados em riscos baixo e intermediário não são desprezíveis ²¹. Em virtude da incerteza atual quanto aos modelos preditivos, já que muitas vezes se provam insuficientes, a busca de novas estratégias para discriminar os pacientes que se beneficiam mais com os esforços intensivos de prevenção primária é um objetivo clinicamente importante, daí a importância de ferramentas complementares, como o EC e outros métodos diagnósticos ³⁴.

Neste estudo, calcificação coronariana significativa baseada no EC foi mais prevalente nos pacientes com escores clínicos mais altos. Por outro lado, uma proporção considerável de pacientes de médio e alto riscos não possuía calcificação coronariana ou esta era não significativa (57,7%), enquanto 25% dos participantes de baixo risco possuíam evidência de DAC subclínica baseada na presença de calcificação coronariana. Na presente análise, foi identificada DAC subclínica através de tomografia cardíaca em quase metade (47,4%) dos pacientes com PET-CT normal, destes, 16,7% apresentaram escore de cálcio significativo (todos acima de 500) e 11,1% possuíam lesão estenosante significativa na AngioTC. Essas são importantes constatações, visto que outras publicações já demonstraram que o EC possui valor adicional na avaliação da aterosclerose subclínica, acrescentando informação prognóstica incremental ao Framingham na estratificação do risco cardiovascular (sobretudo nos pacientes de risco intermediário), além de agregar valor prognóstico na reestratificação dos pacientes com resultados normais nos testes funcionais de perfusão miocárdica ^{20,34-37,96-98}.

O EC tem relação com a isquemia detectada pelo PET-CT, já que pacientes com baixos valores de EC, em geral, têm menor probabilidade de isquemia miocárdica do que aqueles com EC acima de 100 ³⁶. Neste estudo, apenas 14,6% dos pacientes com baixos valores de EC apresentaram alguma alteração nos testes funcionais, enquanto que 76,9% daqueles com EC significativo demonstraram resultados alterados no PET-CT. Estudo realizado por Schenker et al (2008) já demonstrava que a presença de calcificação coronariana em graus elevados estava associada a uma maior taxa de eventos coronarianos em pacientes com ou sem isquemia detectada pelo PET-CT, em contraposição àqueles com baixo valores de EC, sugerindo que estratificação de risco incremental pode ser alcançada pela incorporação de informações anatômicas da carga aterosclerótica do EC à informação fisiológica extraída da imagem de perfusão miocárdica. Embora, neste estudo, não tenhamos conseguido demonstrar com significância estatística o valor incremental do EC ao exame perfusional para fins de desfecho coronariano desfavorável em curto prazo, o EC isoladamente conseguiu atingir acurácia satisfatória para predizer ocorrência de IAM em 24 meses, com AUROC de 0,882 (IC 95% 0,781 – 0,982; $p = 0,005$) ^{35,37}.

O EC impacta na prática clínica aumentando a aderência medicamentosa ao tratamento com estatinas em pacientes com dislipidemia, levando a um melhor controle dos fatores de risco sem aumentar os custos com procedimentos médicos ^{36,40,46}.

A AngioTC, com sua alta sensibilidade, foi capaz de identificar placas de ateroma não calcificadas em 15,4% dos pacientes cujo escore de cálcio foi zero; com seu alto valor preditivo negativo, classificou exames normais e

alterações mínimas/discretas em 87% da amostra, identificando lesões significativas em apenas 13% dos pacientes. A distribuição dos resultados das estenoses na AngioTC de acordo com Framingham demonstra que, apesar do baixo número de lesões significativas encontradas dentre os estudados, estas predominavam na população de alto risco. Trabalhos anteriores já comprovaram excelente prognóstico de longo prazo quando o resultado da AngioTC é normal, além de sua capacidade de reestratificação de risco quando alterada⁹³. Na nossa análise, nenhum paciente com exame normal ou com alterações mínimas (estenoses inferiores a 25%) apresentou desfecho clínico de IAM e apenas 18,2% destes evoluíram com angina, com a ressalva de que estes pacientes que apresentaram dor torácica tinham alterações no exame perfusional.

Foi identificada, na AngioTC, uma média do número de segmentos com lesão mais alta no grupo estratificado como alto risco por Framingham ($p < 0,01$) e uma tendência a um maior número de segmentos com lesão dentre os pacientes que infartaram. A AngioTC demonstrou concordância com a RFC, utilizando como pontos de corte estenoses superiores a 50% e estenoses superiores a 70%, ambas com significância estatística, todavia com melhor resultado quando utilizado o ponto de corte mais baixo, considerando lesões moderadas e importantes para esta análise (Kappa de Cohen = 0,514; $p = 0,001$), além de ter conseguido demonstrar acurácia satisfatória para prever ocorrência de IAM em curto prazo (AUROC de 0,914 (IC 95% 0,827 – 1,000; $p = 0,002$), como já foi constatado em outros trabalhos, como o de Hou et al (2012), que, após acompanhamento de mais de cinco mil pacientes por uma média de três anos, demonstrou que os achados da AngioTC têm valor

prognóstico e valor incremental aos tradicionais fatores de risco para MACE (*major adverse cardiac events*), inclusive superiores ao do EC. Azevedo et al (2011) também verificaram, na tentativa de demonstrar valor prognóstico da AngioTC em pacientes com testes funcionais não invasivos com stress inconclusivos, que a presença de graus crescentes de DAC obstrutiva pela AngioTC foi um fator independente de efeitos adversos, salientando que estenoses $\geq 50\%$ estavam associadas com risco aumentado de eventos cardiovasculares^{8,95}.

A perfusão qualitativa/semiquantitativa demonstrou poucos resultados alterados neste estudo e, apesar de ter atingido significância estatística, apresentou concordância apenas considerável em relação aos resultados da RFC. Uma quantidade razoável de pacientes com perfusão normal apresentou reserva baixa (17,4% - global e/ou segmentar), ressaltando-se que, dentre estes pacientes, em 25% a alteração foi atribuída a lesões angiograficamente significativas na AngioTC, sendo nos demais alterações provavelmente relacionadas a distúrbios da microcirculação. Apesar do pequeno número de exames anormais, uma maior proporção de resultados alterados foi encontrada nos pacientes de alto risco, embora não tenha sido constatada com esta amostra acurácia satisfatória com relação ao desfecho de infarto utilizando-se apenas a análise visual qualitativa/semiquantitativa.

Apesar das alterações perfusionais de RFC reduzida aumentarem a probabilidade de doença coronariana obstrutiva significativa, elas não conseguem de forma confiável distinguir estenose de artéria coronária epicárdica de aterosclerose não obstrutiva difusa ou disfunção microvascular,

demonstrando um grande fator agregador de informações proporcionado pela tomografia cardíaca^{60,78}.

A presença de RFC preservada nos pacientes com resultado de perfusão qualitativa normal ou discretamente anormal foi associada a uma baixa probabilidade de DAC de alto risco na AngioTC (alto valor preditivo negativo). Por outro lado, apesar da tendência do aumento do EC e das lesões mais significativas na AngioTC estarem associadas a uma maior magnitude de isquemia e redução da RFC, uma elevada proporção de pacientes (40%) com doença estenosante não significativa na AngioTC e aqueles pacientes sem EC significativo ou até sem calcificações coronarianas mostraram redução da RFC.

Além das lesões coronarianas epicárdicas obstrutivas significativas, outras causas de redução da RFC podem ser a disfunção subjacente do endotélio ou da célula muscular lisa. De fato, disfunção vascular coronariana frequentemente ocorre na ausência de lesões angiograficamente significativas. Naya et al (2014), ao testarem a hipótese de que uma RFC normal seria útil para excluir a presença de DAC de alto risco na angiografia, demonstraram que mais da metade dos pacientes com DAC angiograficamente não obstrutiva (59%) apresentavam RFC reduzida e sugeriram que outros fatores além do grau de redução luminal no estudo da aterosclerose em humanos, como as alterações decorrentes de hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo e obesidade determinando aterosclerose difusa e disfunção vasodilatadora dos vasos de resistência/disfunção microvascular, confundem a estreita relação entre o grau de estenose e o fluxo coronariano^{67,78,99-108}.

Há clara associação do cigarro com o aumento do risco cardiovascular. O tabagismo demonstrou impacto na reserva de fluxo coronariana total dentre os participantes, com menor média de RFC entre os pacientes com histórico de tabagismo ($p = 0,019$). Já é bem estabelecido o efeito deletério que o tabagismo possui na circulação coronariana, afetando o fluxo miocárdico e a reserva de fluxo coronariana. Esta alteração acontece através de uma disfunção na microcirculação relacionada à presença de inflamação e estresse oxidativo no endotélio vascular, pivô no controle da circulação coronariana, determinando uma deficiente função circulatória miocárdica. O risco cardiovascular relacionado ao tabagismo aumenta proporcionalmente de acordo com a carga tabágica e com a extensão/grau de severidade da aterosclerose coronariana e a cessação do tabagismo, apesar de reduzir estes riscos, ainda permanece alta por mais de uma década após a interrupção do hábito ¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Apesar de não ter atingido significância estatística, houve uma maior média de segmentos coronários com lesão encontrados na AngioTC e menor média de RFC naqueles pacientes com índice cintura-quadril aumentado, corroborando o que já foi demonstrado em relação a gordura abdominal com resultados estatisticamente significativos em outros trabalhos da literatura. Lee et al (2007) estudando se a obesidade abdominal está relacionada à aterosclerose coronariana, verificaram que essa comorbidade, medida pelo perímetro da cintura ou índice cintura-quadril, está associada a aterosclerose precoce, conforme constatado pela presença de calcificação coronariana no EC. Já Reis et al (2013), quando avaliaram de forma prospectiva mais de três mil pacientes, investigando se a duração da obesidade geral e abdominal

estava associada à presença e progressão de calcificação coronariana em 10 anos, notaram que a duração mais longa da obesidade geral e abdominal estava associada a doença coronariana subclínica e a sua progressão através da idade não dependia do grau de adiposidade. Prevenir ou, pelo menos, retardar o aparecimento da obesidade na idade adulta jovem pode reduzir o risco de desenvolver aterosclerose coronariana ^{112,113}.

Há um consistente crescimento de evidências que reforçam e embasam a RFC como a mais acurada ferramenta para mensurar isquemia ⁶¹⁻⁶³, tanto para doença epicárdica obstrutiva quanto para aterosclerose difusa e disfunção microvascular, demonstrando associação da redução da RFC com aumento do risco de efeitos cardíacos adversos ¹¹⁴⁻¹¹⁸.

Com relação à análise dos métodos diagnósticos utilizados no estudo híbrido, não foi demonstrada grande concordância destes com a RFC, o método não invasivo consagrado como o mais sensível e específico para DAC significativa. Isto se dá porque a combinação das informações morfoanatômica (TCC) e funcional (PET-CT) gera dados complementares, visto que as duas modalidades refletem diferentes aspectos fisiopatológicos da DAC. A presença de aterosclerose coronariana na tomografia cardíaca não resulta necessariamente em anormalidades no PET-CT. Por outro lado, resultados normais no PET-CT não excluem DAC subclínica ou obstrutiva anatomicamente.

Neste estudo, a concordância da RFC foi apenas considerável quando comparada com o EC e com a perfusão qualitativa e pouco melhor, mas ainda moderada, quando correlacionada com AngioTC (50%). Tais achados, em parte, são esperados nesta população, onde a maior parte é de risco

baixo/intermediário, e o papel destes outros métodos, sobretudo a AngioTC/EC, é de reestratificar o risco dos pacientes, identificando aqueles sem achados isquêmicos e que necessitam de cuidados clínicos mais intensivos, além de determinar valor prognóstico incremental ao estudo isquêmico, tentando identificar pacientes de maior risco dentro desta população.

Em recente trabalho publicado por Danad et al (2017), cujo objetivo foi estabelecer a acurácia diagnóstica da AngioTC, SPECT e PET-CT, além do valor incremental do estudo híbrido (SPECT/AngioTC e PET-CT/AngioTC), utilizando como método de referência a reserva de fluxo fracionada (FFR) pelo CATE em pacientes com pelo menos uma lesão hemodinamicamente significativa pela FFR, os autores chegaram à conclusão de que o fluxo coronariano calculado por PET-CT apresenta a maior acurácia para o diagnóstico não invasivo de isquemia miocárdica e vão além disso, afirmam que a avaliação híbrida (anatômica e funcional) não tem valor diagnóstico adicional, apesar de ajudar a guiar decisões clínicas ⁶¹, corroborando com os resultados aqui demonstrados.

O grande destaque do nosso protocolo híbrido foi a RFC, que, de forma isolada, foi capaz de identificar aqueles pacientes que tendem a evoluir com pior desfecho clínico e infartar em 24 meses, com altos VPN, sensibilidade e especificidade, destacando-se excelente acurácia - AUROC de 0,963 (IC95% 0,912 – 1,000; p = 0,001), superior à do método híbrido – AUROC de 0,941 (IC95% 0,875 – 1,000; p = 0,001), com melhor ponto de corte de 1,975 mL/min/g, semelhante aos dados estabelecidos da literatura, como os de Naya et al (2013) e Fukushima et al (2011), que demostraram, ao

estudar pacientes suspeitos ou com DAC conhecida, que a baixa RFC é um relevante marcador para prever eventos cardiovasculares em curto prazo^{61,79,114,116}. Em nossa análise, não houve alteração na sensibilidade ou no VPN quando a RFC foi agregada aos outros métodos, inclusive houve redução no VPP e na especificidade quando esta foi associada a AngioTC e ao EC.

Nesta mesma linha, encontra-se o trabalho de Kenneth Lance Gould (2009), que questiona se o fluxo coronariano supera a anatomia coronariana e lança como paradoxos no manejo da DAC que grau de estenose não prediz ou se relaciona de forma confiável com a RFC, da mesma forma que revascularização miocárdica não reduz mortalidade mais do que terapia medicamentosa agressiva nos pacientes que, apesar de apresentarem estenoses anatomicamente significativas, possuem RFC preservada. Ele sugere que o conceito de estenose coronariana anatomicamente crítica seja substituído por redução crítica da capacidade de fluxo. Trabalhos mais antigos, como de White et al (1984), já demonstravam a falta de relação entre a RFC (aferida indiretamente pela velocidade do fluxo coronário com Doppler) e a interpretação qualitativa do cateterismo, sugerindo que os efeitos fisiológicos da obstrução coronária não podem ser determinados unicamente de forma acurada através da interpretação do grau de estenose vascular na angiografia. Essa dissociação entre grau de severidade anatômica e funcional foi reconfirmada através do trabalho de Meijboom et al (2008), que identificou pobre correlação da angiografia (tanto invasiva como por TC) com o cálculo da FFR do CATE como medida indireta de RFC¹¹⁹⁻¹²¹.

Demonstrando resultados antagônicos aos previamente descritos, Kajander et al (2013) testaram o desempenho do estudo híbrido (PET-CT + TCC) em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de DAC, frente a estudos invasivos nas semanas subsequentes (CATE associado a FFR), independente dos resultados de imagens não invasivos e seus dados sugeriram que, embora tanto o PET-CT como a TCC tenham proporcionado excelente exclusão de DAC, achados falsos positivos não eram incomuns e, usando imagens híbridas, combinando informações anatômicas e funcionais, houve significativa melhora da acurácia na caracterização de DAC significativa para 98% ²⁴. Apesar de não termos conseguido demonstrar maior acurácia no papel agregado da Angio TC e do EC para identificar aqueles pacientes com pior prognóstico em curto prazo, foi observado que, dentre os indivíduos que desenvolveram IAM durante o acompanhamento, aqueles que possuíam lesões estenosantes significativas na AngioTC e EC significativo evoluíram de forma pior (infarto seguido de óbito), em contraposição aos que sobreviveram.

Quanto ao desempenho dos diferentes métodos isoladamente e da combinação anatômica e funcional (RFC + AngioTC) frente à ocorrência de angina, apesar de demonstrarem boa especificidade e VPN, não obtiveram resultados tão significativos como para IAM, com baixas sensibilidade e VPP, grande parte pelo fato da probabilidade do achado ser pequena nessa amostra, além do critério utilizado para validar angina neste estudo ser frágil, já que muitas vezes, na abordagem telefônica e na leitura do prontuário, era difícil caracterizar a dor como típica, gerando confundimento. Todavia, mais uma vez, a estratificação clínica por Framingham mostra boa concordância

com o desfecho, categorizando mais de 90% dos pacientes que evoluíram com angina alocados nos grupos de riscos intermediário e alto. Houve também uma maior frequência de resultados de escore de cálcio significativos e estudos perfusionais alterados dentre os pacientes que evoluíram com angina. Além disso, houve uma tendência dos pacientes apresentarem lesões mais significativas na AngioTC e reserva de fluxo reduzida, destacando-se acurácia satisfatória da RFC para o surgimento de angina no intervalo de 24 meses, com AUROC de 0,786 (IC95% 0,621 – 0,952; $p=0,004$).

Embora nosso estudo represente uma pequena experiência de um único centro, ele demonstra a enorme robustez da RFC como ferramenta isolada para identificar aqueles pacientes sob maior risco de IAM em curto prazo, sem benefício quando agregada às outras ferramentas estudadas nesta análise para este desfecho. Apesar disto, a tomografia cardíaca (com carga aterosclerótica e grau de estenose) tem um importante papel na avaliação da doença arterial coronária, mostrando uma tendência a corroborar com o dado perfusional na identificação dos pacientes sob maior risco coronariano em curto e sobretudo possivelmente em médio/longo prazo.

O estudo híbrido tem potencial para simplificar a interpretação do estudo cardíaco multimodal e exercer um forte impacto nas decisões clínicas. Esta tecnologia deverá futuramente estar disponível de forma abrangente na nossa realidade, embora muitos ajustes relacionados a custo-efetividade, dose de radiação e ganho de experiência com o método sejam necessários para que este se torne rotina na nossa prática clínica^{38,39,122,123}.

5.2 Limitações

As limitações deste estudo merecem considerações. Este representa uma pequena experiência de um único centro, possui um n pequeno, onde a maior parte da população foi classificada como baixo risco para DAC através de escore clínico.

Os pacientes foram encaminhados de forma aleatória e sob demanda do hospital para estudo perfusional, a maior parte assintomática ou com sintomas atípicos; por outro lado, esta população é mais representativa da prática clínica diária. A taxa de eventos cardíacos adversos foi baixa considerando-se toda a população estudada (cerca de 9,3 % para IAM/óbito e 20,4% para angina).

A pequena quantidade de pacientes com lesões anatômicas obstrutivas significativas e muitos pacientes com escore zero ou baixo foi um fator limitante para demonstrar o valor prognóstico da TCC em curto prazo.

Foi realizado CATE em poucos pacientes, pois a maior parte dos estudos não demonstrou lesões anatomicamente significativas ou defeitos perfusionais e de RFC. O CATE, quando indicado, foi feito a partir de decisões clínicas da equipe de cardiologia.

Apesar dos resultados obtidos neste estudo não demonstrarem maior acurácia do método híbrido em relação à RFC isoladamente para desfecho de IAM em curto prazo, são necessários novos estudos com uma população maior, com mais pacientes classificados em risco intermediário e com um período de acompanhamento mais amplo para tentar demonstrar o valor agregado dos métodos anatômicos para prever eventos cardíacos adversos.

6. Conclusão

Os resultados da nossa amostra demonstraram que o método híbrido não apresentou maior acurácia que a CRF pelo PET-CT⁸²Rb isoladamente na predição de IAM em dois anos de acompanhamento.

Diante de uma RFC global normal, mesmo na presença de discretas alterações na perfusão miocárdica qualitativa e diante de alterações no EC e na AngioTC, inclusive significativas, foi possível afastar a possibilidade de DAC de alto risco com desfecho desfavorável em curto prazo, em virtude do alto valor preditivo negativo da RFC.

Por outro lado, RFC globalmente alterada aumentou a probabilidade de desfecho desfavorável (IAM) em curto prazo com elevada acurácia, não sendo constatada maior acurácia dos métodos anatômicos ou do estudo híbrido para tal finalidade na nossa amostra. Foi observada apenas uma tendência a infarto com pior prognóstico (seguido de óbito) nos pacientes com reserva de fluxo mais baixa, com EC mais elevado e com lesões obstrutivas significativas na AngioTC.

Um fator limitante da RFC é de não conseguir distinguir doença obstrutiva epicárdica significativa de aterosclerose difusa não obstrutiva/doença microvascular, fator que é sobrepujado através da associação com a tomografia cardíaca, que também agrega outras importantes informações capazes de influenciar a conduta clínica nos pacientes não isquêmicos e possivelmente modificar desfechos em médio/longo prazo.

Este estudo foi realizado como subprojeto de outro projeto da mesma instituição, intitulado “Cintilografia de Perfusão Miocárdica com PET: Bases Clínicas para Elaboração de Gerador Estrôncio/Rubídio-82 no Brasil”, cujos custos de realização foram contemplados no projeto principal, aprovado pela CAPPesq n. 0030/11; SDC no 3.568/10/157).

Anexo A. 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/ESTADO

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/ESTADO

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

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

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Dr. José Cláudio Meneghetti

Cremesp: 23639

Cargo/Função: Diretor Medicina Nuclear e Cardiomolecular - InCor

PESQUISADORES EXECUTANTES:

Dr. José Soares Júnior

Cremesp: 44715

Cargo/Função: Médico Chefe – Medicina Nuclear InCor

Dra. Maria Clementina Pinto Giorgi

Cremesp: 40912

Cargo/Função: Médica Assistente – Medicina Nuclear InCor

Dra. Marisa Izaki

Cremesp: 57267

Cargo/Função: Médica Assistente – Medicina Nuclear InCor

Dr. Mateus Guimarães Fahel

Cremesp: 127856

Cargo/Função: Médico Assistente – Radiologia InCor

Dr. Roberto Nery Dantas Junior

Cremesp: 136514

Cargo/Função: Pós-graduando - Tomografia e Ressonância Cardiovascular

Dr. Ismar Aguiar Marques Filho

Cremesp: 152781

Cargo/Função: Pós-graduando - Tomografia e Ressonância Cardiovascular

Dr. Antonildes Nascimento Assunção Junior

Cremesp: 126809

Cargo/Função: Pós-graduando - Tomografia e Ressonância Cardiovascular

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

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) em 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, ele 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 vasodilatador, que, no seu caso, foi avaliado e não tem problema em ser administrado. Mesmo assim, muitos pacientes relatam bateadeira 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 necessária a complementação do seu exame com tomografia de coração. É um aparelho que emite pequena quantidade de radiação. Consiste em um tubo curto, que pode 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 tirada uma fotografia do seu coração durante a passagem deste contraste. Esta substância não é radioativa e vai ser 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 durarão poucos segundos. Este exame vai durar no máximo meia hora. Raramente, alguns efeitos adversos podem acontecer por causa do contraste, dentre eles, os mais comuns são as reações alérgicas (coceira no corpo, placas avermelhadas, 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 à continuidade de seu tratamento na instituição.

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

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

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 “CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA COM PET: BASES CLÍNICAS PARA ELABORAÇÃO DE GERADOR ESTRÔNCIO/RUBÍDIO-82 NO BRASIL”.

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

Data: ____/____/____

(Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

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 pesquisador responsável/pesquisadores executantes

Data: ____/____/____

Anexo B. Entrevista de acompanhamento (segundo ano).**RUBÍDIO
FOLLOW UP- YEAR 2****Nº Rb:** _____

Data do Follow-up: ____/____/____

Paciente: _____

RGHC: _____ ID: _____

Data de nascimento: _____ Sexo: F () M ()

Telefone: _____

1) O paciente foi contatado? () Sim
() Não - Por quê? _____

2) Óbito em: ____/____/____ () Cardíaco
() Não cardíaco

Causa? _____

3) As informações foram obtidas por: () telefone
() prontuário

O Sr (a) realizou um exame de perfusão do coração ("cintilografia") no InCor em 2013, fazendo parte de um estudo clínico, gostaríamos de lhe fazer algumas perguntas sobre seu estado de saúde atual.

4) Tem passado bem? () Sim
() Não _____

5) Teve dor no peito (angina)?
() Sim Se Sim () em repouso () ____/____/____
() Não () aos esforços () ____/____/____
() às emoções () ____/____/____

6) Precizou ir ao Pronto Socorro?

() Não

() Sim - Qual motivo? _____
Quando? ____/____/____
Quantas vezes procurou o PS? _____

7) Realizou:

() Cateterismo ____/____/____

() AngioTC de Coronária ____/____/____

() Outra Cintilografia ____/____/____

() Não realizou nenhum outro exame

8) Fez algum procedimento, como:

() Angioplastia ____/____/____

() Cirurgia ____/____/____

() Não

9) Precizou ser hospitalizado? Qual hospital? _____

() Não

() Sim - Por qual motivo?

() Cardíaco () Quando? ____/____/____

() Outro

10) Teve Infarto do Miocárdio?

() Não

() Sim - Quando? ____/____/____

11) Sente algum outro tipo de dor ou mal estar?

() Não

() Sim - Desde quando? ____/____/____

Especifique: _____

12) Você sente palpitações (batedeiras)?

() Sim - Qual frequência? _____

() Não

13) Tem inchaço? () Não

() Sim - Pés () Pernas () Tornozelos ()

14) Sente falta de ar? () Sim Em que situação? _____

() Não

- 15) Sente cansaço? ☐ Não
 ☐ Sim: ☐ pequenos esforços
 ☐ médios esforços
 ☐ grandes esforços

16) Após o resultado do exame realizado conosco ("cintilografia"), o médico modificou o seu tratamento clínico (ex: fazer caminhada, alteração da medicação etc)?

- ☐ Não
☐ Sim - Qual modificação? _____
 Em que data? ____/____/____

17) Faz uso de medicações?

- ☐ Não
☐ Sim - Quais? _____

Desde quando? _____

Gostaríamos de agradecer sua colaboração. Obrigado.

Realizado por: _____ Data: ____/____/____

Horário: _____

9. Referências

1. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1483-92.
2. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J*. 2004;148(1):7-15.
3. Organization WH. WORLD HEALTH STATISTICS - MONITORING HEALTH FOR THE SDGs. World Heal Organ 2016. p. 1-121.
4. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):e50-103.
5. Tavares CA, Rassi CH, Fahel MG, Wajchenberg BL, Rochitte CE, Lerario AC. Relationship between glycemic control and coronary artery disease severity, prevalence and plaque characteristics by computed tomography coronary angiography in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(10):1577-85.
6. Cremer P, Hachamovitch R, Tamarappoo B. Clinical decision making with myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Semin Nucl Med*. 2014;44(4):320-9.
7. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JAC. Escore de Cálcio e Angiotomografia Coronariana na Estratificação do Risco Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6):559-68.
8. Hou ZH, Lu B, Gao Y, Jiang SL, Wang Y, Li W, et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(10):990-9.

9. 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. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2010;4(6):407.e1-33.
10. Beanlands RS, Chow BJ, Dick A, Friedrich MG, Gulenchyn KY, Kiess M, et al. CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease--executive summary. *Can J Cardiol*. 2007;23(2):107-19.
11. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, 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. *Circulation*. 2010;121(22):2462-508.
12. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, El Fakhri G, Sitek A, Moore SC. Clinical myocardial perfusion PET/CT. *J Nucl Med*. 2007;48(5):783-93.
13. Sicari R, Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):7.
14. Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, Detrano RC, Eisenberg H, Goel M, et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am Heart J*. 1994;127(2):422-30.

15. Rassi CH, Churchill TW, Tavares CA, Fahel MG, Rassi FP, Uchida AH, et al. Use of imaging and clinical data to screen for cardiovascular disease in asymptomatic diabetics. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:28.
16. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300.
17. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. 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*. 2008;117(10):1283-91.
18. 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;88(6):2548-55.
19. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, Chen L, deKemp RA, Garrard L, et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):1029-39.
20. Brodov Y, Gransar H, Dey D, Shalev A, Germano G, Friedman JD, et al. Combined Quantitative Assessment of Myocardial Perfusion and Coronary Artery Calcium Score by Hybrid 82Rb PET/CT Improves Detection of Coronary Artery Disease. *J Nucl Med*. 2015;56(9):1345-50.
21. 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;104(15):1863-7.
22. Chatal JF, Rouzet F, Haddad F, Bourdeau C, Mathieu C, Le Guludec D. Story of Rubidium-82 and Advantages for Myocardial Perfusion PET Imaging. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:65.

23. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1052-8.
24. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietilä M, Ukkonen H, Saraste A, et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(6):603-13.
25. 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;60(18):1828-37.
26. 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: a meta-analysis. *Acad Radiol*. 2008;15(4):444-51.
27. Schoepf UJ, Zwerner PL, Savino G, Herzog C, Kerl JM, Costello P. Coronary CT angiography. *Radiology*. 2007;244(1):48-63.
28. 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;15(4):827-32.
29. 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: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1724-32.

-
30. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2135-44.
 31. Sajjadih A, Hekmatnia A, Keivani M, Asoodeh A, Pourmoghaddas M, Sanei H. Diagnostic performance of 64-row coronary CT angiography in detecting significant stenosis as compared with conventional invasive coronary angiography. *ARYA Atheroscler*. 2013;9(2):157-63.
 32. 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;359(22):2324-36.
 33. 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;35(17):1120-30.
 34. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210-5.
 35. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, Namdar M, Valenta I, Scheffel H, et al. Added value of coronary artery calcium score as an adjunct to gated SPECT for the evaluation of coronary artery disease in an intermediate-risk population. *J Nucl Med*. 2007;48(9):1424-30.
 36. Bybee KA, Lee J, Markiewicz R, Longmore R, McGhie AI, O'Keefe JH, et al. Diagnostic and clinical benefit of combined coronary calcium and perfusion assessment in patients undergoing PET/CT myocardial perfusion stress imaging. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(2):188-96.
 37. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a

combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation*. 2008;117(13):1693-700.

38. Knaapen P, de Haan S, Hoekstra OS, Halbmeijer R, Appelman YE, Groothuis JG, et al. Cardiac PET-CT: advanced hybrid imaging for the detection of coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2010;18(2):90-8.

39. Slomka PJ, Berman, D.S. & Germano, G. Curr. State of the Art Hybrid Technology: PET/CT. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2013;6(4):328-37.

40. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):579-96.

41. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610-6.

42. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):126-33.

43. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1860-70.

44. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, Kavousi M, van Rooij FJ, Hunink MG, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(17):1407-14.

45. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary

artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(7):627-34.

46. Kalia NK, Miller LG, Nasir K, Blumenthal RS, Agrawal N, Budoff MJ. Visualizing coronary calcium is associated with improvements in adherence to statin therapy. *Atherosclerosis*. 2006;185(2):394-9.

47. Sun Z, Choo GH, Ng KH. Coronary CT angiography: current status and continuing challenges. *Br J Radiol*. 2012;85(1013):495-510.

48. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86.

49. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):147-54.

50. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, et al. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):174-82.

51. Cabeda EV, Falcão AM, Soares J, Rochitte CE, Nomura CH, Ávila LF, et al. Dipyridamole stress myocardial perfusion by computed tomography in patients with left bundle branch block. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(6):614-24.

52. Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Naya M, Manabe O, Tomiyama Y, Sasaki T, et al. Quantification of myocardial blood flow using dynamic 320-row multi-detector CT as compared with ^{15}O -H $_2\text{O}$ PET. *Eur Radiol*. 2014;24(7):1547-56.

53. Halpern EJ, Savage MP, Fischman DL, Levin DC. Cost-effectiveness of coronary CT angiography in evaluation of patients without symptoms who have positive stress test results. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(5):1257-62.
54. Hulten E, Goehler A, Bittencourt MS, Bamberg F, Schlett CL, Truong QA, et al. Cost and resource utilization associated with use of computed tomography to evaluate chest pain in the emergency department: the Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography (ROMICAT) study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(5):514-24.
55. Slomka P, Berman DS, Alexanderson E, Germano G. The role of PET quantification in cardiovascular imaging. *Clin Transl Imaging*. 2014;2(4):343-58.
56. Nakazato R, Berman DS, Alexanderson E, Slomka P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Imaging Med*. 2013;5(1):35-46.
57. Klein R, Beanlands RS, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(4):555-70.
58. Yoshinaga K, Klein R, Tamaki N. Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging-From basic aspects to clinical applications. *J Cardiol*. 2010;55(2):163-73.
59. Camici PG, Gropler RJ, Jones T, L'Abbate A, Maseri A, Melin JA, et al. The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases. *Eur Heart J*. 1996;17(1):25-34.
60. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJ, 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;19(4):670-80.
61. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C, et al. Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiol*. 2017.

62. 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 added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):150-6.
63. 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. *Circulation*. 2017;135(6):566-77.
64. 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;126(15):1858-68.
65. 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;5(10):1025-34.
66. 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;15(5):259-64.
67. 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;41(8):1387-93.
68. Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Lodge MA, Merrill J, Bengel FM, Sgouros G. Radiation dosimetry of ⁸²Rb in humans under pharmacologic stress. *J Nucl Med*. 2011;52(3):485-91.
69. Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Esaias C, Lodge MA, Merrill J, Hobbs RF, et al. Human biodistribution and radiation dosimetry of ⁸²Rb. *J Nucl Med*. 2010;51(10):1592-9.
70. 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;48(7):1069-76.

71. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. *Circulation.* 1995;91(1):54-65.

72. Dorbala S, Di Carli MF, Delbeke D, Abbara S, DePuey EG, Dilsizian V, et al. SNMMI/ASNC/SCCT guideline for cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1485-507.

73. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(6):435-49.

74. Germano G, Kavanagh PB, Su HT, Mazzanti M, Kiat H, Hachamovitch R, et al. Automatic reorientation of three-dimensional, transaxial myocardial perfusion SPECT images. *J Nucl Med.* 1995;36(6):1107-14.

75. Klein R, Renaud JM, Ziadi MC, Thorn SL, Adler A, Beanlands RS, et al. Intra- and inter-operator repeatability of myocardial blood flow and myocardial flow reserve measurements using rubidium-82 pet and a highly automated analysis program. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(4):600-16.

76. U.S., Department of Health and Human Services F. Guidance for industry developing medical imaging drug and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretation of clinical studies. In: HFD-240 DoDI, Research CfDEa, Administration FaD, editors. 2014.

77. Berman, DS, Germano, G. Interpretation and reporting of gated myocardial perfusion SPECT. 2 ed. Berman, DS, Germano, G, editors. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2006.

78. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med*. 2014;55(2):248-55.
79. Naya M, Murthy VL, Foster CR, Gaber M, Klein J, Hainer J, et al. Prognostic interplay of coronary artery calcification and underlying vascular dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2098-106.
80. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, Budoff MJ, Kazerooni EA, Narula J, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(1):74-84.
81. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014;8(5):342-58.
82. 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;19(4):816-28.
83. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
84. Thompson RC, McGhie AI, Moser KW, O'Keefe JH, Stevens TL, House J, et al. Clinical utility of coronary calcium scoring after nonischemic myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2005;12(4):392-400.
85. Einstein AJ, Pascual TN, Mercuri M, Karthikeyan G, Vitola JV, Mahmarian JJ, et al. Current worldwide nuclear cardiology practices and

radiation exposure: results from the 65 country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS). *Eur Heart J.* 2015;36(26):1689-96.

86. Einstein AJ, Knuuti J. Cardiac imaging: does radiation matter? *Eur Heart J.* 2012;33(5):573-8.

87. Picano E, Vañó E, Rehani MM, Cuocolo A, Mont L, Bodi V, et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 2014;35(10):665-72.

88. Pantos I, Patatoukas G, Katritsis DG, Efsthopoulos E. Patient radiation doses in interventional cardiology procedures. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(1):1-11.

89. Javadi M, Mahesh M, McBride G, Voicu C, Epley W, Merrill J, et al. Lowering radiation dose for integrated assessment of coronary morphology and physiology: first experience with step-and-shoot CT angiography in a rubidium 82 PET-CT protocol. *J Nucl Cardiol.* 2008;15(6):783-90.

90. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;101(12):1465-78.

91. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(17):2212-41.

-
92. Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros S, Merkely B, Hoffmann U. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(7):390-402.
93. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Antonioli L, et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(7):690-701.
94. Mouden M, Timmer JR, Reiffers S, Oostdijk AH, Knollemma S, Ottervanger JP, et al. Coronary artery calcium scoring to exclude flow-limiting coronary artery disease in symptomatic stable patients at low or intermediate risk. *Radiology.* 2013;269(1):77-83.
95. de Azevedo CF, Hadlich MS, Bezerra SG, Petriz JL, Alves RR, de Souza O, et al. Prognostic value of CT angiography in patients with inconclusive functional stress tests. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(7):740-51.
96. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(5):807-14.
97. Ghadri JR, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Goetti R, Buechel RR, Husmann L, et al. Very high coronary calcium score unmask obstructive coronary artery disease in patients with normal SPECT MPI. *Heart.* 2011;97(12):998-1003.
98. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(20):1872-82.
99. Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K, Sdringola S, Hess MJ, Haynie M, et al. Frequency and clinical implications of fluid dynamically significant diffuse coronary artery disease manifest as graded, longitudinal, base-to-apex

myocardial perfusion abnormalities by noninvasive positron emission tomography. *Circulation*. 2000;101(16):1931-9.

100. Campisi R, Czernin J, Schöder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME, et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation*. 1998;98(2):119-25.

101. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation*. 1994;90(2):808-17.

102. Di Carli MF, Charytan D, McMahon GT, Ganz P, Dorbala S, Schelbert HR. Coronary circulatory function in patients with the metabolic syndrome. *J Nucl Med*. 2011;52(9):1369-77.

103. Iwado Y, Yoshinaga K, Furuyama H, Ito Y, Noriyasu K, Katoh C, et al. Decreased endothelium-dependent coronary vasomotion in healthy young smokers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(8):984-90.

104. Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, Schäfers KP, Lüscher TF, Camici PG. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):103-9.

105. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkänen OP, Iida H, Viikari J, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):147-53.

106. Selthofer-Relatić K, Bošnjak I, Kibel A. Obesity Related Coronary Microvascular Dysfunction: From Basic to Clinical Practice. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:8173816.

107. Quercioli A, Pataky Z, Montecucco F, Carballo S, Thomas A, Staub C, et al. Coronary vasomotor control in obesity and morbid obesity: contrasting flow responses with endocannabinoids, leptin, and inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(8):805-15.

108. Tsukamoto T, Morita K, Naya M, Katoh C, Inubushi M, Kuge Y, et al. Myocardial flow reserve is influenced by both coronary artery stenosis severity and coronary risk factors in patients with suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(10):1150-6.
109. Rooks C, Faber T, Votaw J, Veledar E, Goldberg J, Raggi P, et al. Effects of smoking on coronary microcirculatory function: a twin study. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):500-6.
110. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46(1):11-29.
111. Czernin J, Waldherr C. Cigarette smoking and coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45(5):395-404.
112. Lee CD, Jacobs DR, Schreiner PJ, Iribarren C, Hankinson A. Abdominal obesity and coronary artery calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):48-54.
113. Reis JP, Loria CM, Lewis CE, Powell-Wiley TM, Wei GS, Carr JJ, et al. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age. *JAMA*. 2013;310(3):280-8.
114. 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;124(20):2215-24.
115. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJ, 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;58(7):740-8.
116. Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T, Lautamäki R, Merrill J, Nekolla SG, et al. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of

global myocardial flow reserve in patients referred for clinical ^{82}Rb PET perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2011;52(5):726-32.

117. Tio RA, Dabeshlim A, Siebelink HM, de Sutter J, Hillege HL, Zeebregts CJ, et al. Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease. *J Nucl Med*. 2009;50(2):214-9.

118. 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;131(1):19-27.

119. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(8):1009-23.

120. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med*. 1984;310(13):819-24.

121. Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):636-43.

122. Slomka P. Hybrid quantitative imaging: Will it enter clinical practice? *J Nucl Cardiol*. 2017.

123. Liga R, Vontobel J, Rovai D, Marinelli M, Caselli C, Pietila M, et al. Multicentre multi-device hybrid imaging study of coronary artery disease: results from the EValuation of INtegrated Cardiac Imaging for the Detection and Characterization of Ischaemic Heart Disease (EVINCI) hybrid imaging population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):951-60.