ESTÊVAN VIEIRA CABEDA

**Avaliação da perfusão miocárdica com estresse farmacológico
no tomógrafo de 320 canais nos pacientes com bloqueio de ramo
esquerdo em investigação de 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: Dr. José Rodrigues Parga Filho

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cabeda, Estêvan Vieira

Avaliação da perfusão miocárdica com estresse farmacológico no tomógrafo de 320 canais nos pacientes com bloqueio de ramo esquerdo em investigação de doença arterial coronariana / Estêvan Vieira Cabeda. -- São Paulo, 2013.

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

Programa de Radiologia.

Orientador: José Rodrigues Parga Filho.

Descritores: 1.Imagem de perfusão do miocárdio 2.Angiografia coronária
3.Tomografia computadorizada multidetectors 4.Bloqueio do ramo 5.Doença da
artéria coronariana/radiologia

USP/FM/DBD-311/13

DEDICATÓRIA

A meus Pais,
Ubirajara e Eneide,
eternas fontes de inspiração, por toda a dedicação e amor na minha criação,
sempre incentivando a minha busca pelo conhecimento.
Amo vocês.

A minha amada e querida esposa Thaís,
minha companheira nas horas felizes e difíceis da minha vida,
meu ardor para persistir e prosseguir durante esse doutorado e
durante todos os embates da minha vida.
Você me completa e me inspira todos os dias.

Aos meus avós paternos, Ademar (*in memoriam*) e Arnilda, por todo o
conhecimento e experiência de vida que me passaram.

Aos meus avós maternos, Norberto e Marina (*in memoriam*), por acreditarem e
financiarem minha vocação
e pelos valores de vida que realmente valem a pena lutar.

A meu sogro e a minha sogra,
Mário Tadeu e Dalva,
por me acolherem como filho.

Aos pacientes, os quais se doaram em prol da ciência.

A Deus, por me abençoar.

Em especial, ao meu mentor e amigo,
Dr. José Rodrigues Parga Filho,
principal idealizador e incentivador deste projeto.
O seu desejo de acertar me impulsionou e o medo de errar me fortaleceu.
Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

Aos meus mestres do InCor,
Dr. César Higa Nomura, Dr. Carlos Eduardo Rochitte,
Dr. José Rodrigues Parga Filho e Dr. Luís Francisco Rodrigues Ávila,
muito obrigado pela dedicação na minha formação.

Aos meus colegas do InCor,
Léo, Volney, Ricardo, Roberto Nery, Carlão, Matheus, Ismar,
Fábio, Marcos, Antonildes, Mário, Jorge, Rafael, Roberta
e a todos demais que, além de colegas, são meus amigos e sempre me
apoiaram na realização deste projeto.

Agradeço ao meu colega,
Dr. Tiago Augusto Magalhães,
que compartilhou do seu tempo, do seu conhecimento e de sua experiência
para a concretização deste doutorado.

Aos médicos do setor de Medicina Nuclear,
Dra. Andréa, Dr. José Soares Jr., Dra. Marisa e Dra. Maria Clementina,
pelo auxílio na condução deste trabalho e interpretação dos exames de
cintilografia miocárdica.

A todos os técnicos(as) em Radiologia e biomédicos(as) do InCor,
Gabi, Percilda, Júlio, Kátia, Luciane, Jaqueline,
Edilene, Bruno, Valéria, Chizu e Sueli,
que participaram de forma direta e indireta na realização deste projeto e da
minha formação nesta área, tendo me ensinado muito sobre tomografia e
ressonância cardíaca.

A todos os técnicos(as) em Enfermagem,
Maria Pereira, Maria Alves, Eliane, Claudete, Simone, Daniel, Silvia, Izabel,
Samara, Cleide, Natália, Kátia Cilene, Priscila, Vânia e Cristiane,
e às enfermeiras,
Neusa, Helena, Michele e Isabel,
e também à secretária Sandra,
que não mediram esforços para concretização deste projeto.

À FAPESP,
pelo incentivo financeiro que viabilizou este projeto.

"Tudo vale a pena se a alma não é pequena".
Fernando Pessoa

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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*.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE SIGLAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	2
1.1 A pesquisa de isquemia miocárdica e o bloqueio de ramo esquerdo.....	2
1.2 O escore de cálcio coronariano	5
1.3 A angiotomografia coronariana na avaliação da doença arterial coronariana	8
1.4 A perfusão miocárdica sob estresse farmacológico na tomografia com múltiplos detectores	10
1.5 O realce tardio miocárdico na tomografia com múltiplos detectores	13
2 OBJETIVOS.....	17
3 MÉTODOS	19
3.1 Casuística	19
3.2 Protocolo de perfusão de estresse na tomografia	22
3.2.1 Pré-scan & Escore de cálcio.....	22
3.2.2 Perfusão miocárdica de estresse	23
3.2.3 Perfusão miocárdica de repouso - angiotomografia coronariana	24
3.2.4 Realce tardio miocárdico	25
3.3 Protocolo de realização da cinecoronariografia invasiva	25
3.4 Protocolo de realização da cintilografia miocárdica	26
3.5 Análise dos dados.....	28
3.5.1 Análise da perfusão e do realce tardio miocárdico.....	28
3.5.2 Análise da angiotomografia coronariana	31
3.5.3 Análise da cineangiocoronariografia invasiva.....	32
3.5.4 Análise da cintilografia miocárdica	34

3.5.5 Análise do teste combinado da angiografia coronariana pela tomografia com os métodos perfusionais	35
3.6 Análise estatística	37
3.6.1 Tamanho da amostra	37
3.6.2 Análise estatística	37
4 RESULTADOS.....	42
4.1 Características da população.....	42
4.2 Resultados do protocolo de tomografia e SPECT	45
4.2.1 Resultados do protocolo de tomografia e SPECT na avaliação por paciente com o padrão de referência QCA	46
4.2.2 Resultados do protocolo de tomografia e SPECT na avaliação por território com o padrão de referência QCA.....	50
4.2.3 Resultados do protocolo de tomografia e SPECT na avaliação por paciente com o padrão de referência QCA e ATC	53
4.2.4 Resultados do protocolo de tomografia e SPECT na avaliação por território com o padrão de referência QCA e ATC.....	54
4.2.5 Resultados da angiotomografia coronariana com o padrão de referência QCA	55
4.2.6 Resultados do escore de cálcio coronariano.....	56
4.3 Avaliação conjunta da angiografia coronariana e perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada.....	57
4.4 avaliação interobservador do SPECT e da tomografia	61
5 DISCUSSÃO	67
5.1 Limitações	76
6 CONCLUSÃO	80
7 ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	82
8 REFERÊNCIAS.....	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Escore de cálcio coronariano evidenciando intensa calcificação no território da artéria descendente anterior.....	7
Figura 2	Angiotomografia coronariana.....	9
Figura 3	Exame de perfusão miocárdica sob estresse farmacológico pela tomografia.....	12
Figura 4	Realce tardio miocárdico pela tomografia.....	14
Figura 5	Dinâmica do estudo.....	21
Figura 6	Protocolo de perfusão miocárdica de estresse pela tomografia nos pacientes com BRE.....	22
Figura 7	Cintilografia de perfusão miocárdica com os respectivos cortes tomográficos.....	27
Figura 8	Segmentação miocárdica com 17 segmentos, adaptado da <i>American Heart Association</i> ⁶² , com as respectivas nomenclaturas e os territórios coronarianos das artérias coronária descendente anterior (DA), coronária direita (CD) e coronária circunflexa (Cx).....	30
Figura 9	Diagrama da segmentação da anatomia coronariana.....	33
Figura 10	Paciente n. 23. Caso normal e concordância entre os métodos (PMT, ATC, SPECT, QCA e RT).....	47
Figura 11	Paciente n. 28. Caso ilustrativo demonstrando melhor correlação entre PMT/ATC com QCA do que o SPECT.....	48
Figura 12	Paciente n. 42. Caso ilustrativo de falso-positivo de SPECT causado por BRE.....	50
Figura 13	Paciente n. 31. Caso ilustrativo de falso-negativo da PMT e ATC.....	51
Figura 14:	Paciente n. 9. Caso de concordância parcial entre SPECT e CATE, e excelente correlação entre ATC/PMT com o CATE.....	52

Figura 15 A e B	Curvas ROC da ATC na avaliação por paciente e por território, tendo o QCA com estenose $\geq 70\%$ como padrão de referência.....	56
Figura 16	Comparação entre as curvas ROC na avaliação por território.....	58
Figura 17	Comparação entre as curvas ROC na avaliação por paciente	59
Figura 18	Influência do BRE no laudo final do SPECT correlacionado com a presença de doença hemodinamicamente significativa (QCA $\geq 70\%$).....	63
Figura 19 A e B	Correlação espacial entre a angiotomografia coronariana com a perfusão miocárdica pela tomografia	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Os critérios eletrocardiográficos ⁹ para BRE.....	2
Tabela 2	Parâmetros de aquisição do protocolo tomográfico.....	23
Tabela 3	Análise da associação dos dados da ATC com os métodos perfusionais PMT ou SPECT.	36
Tabela 4	Características dos 42 pacientes do protocolo do estudo	42
Tabela 5	Dados do protocolo de perfusão miocárdica de estresse pela tomografia nos pacientes com BRE	45
Tabela 6 A e B	Acurácia diagnóstica do protocolo de tomografia e do SPECT na análise por paciente e por território	46
Tabela 7	Acurácia diagnóstica da PMT e do SPECT na análise por território coronariano específico	53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Tempo de aquisição em segundos da PMT de estresse dos 42 pacientes do protocolo de tomografia	44
Gráfico 2	Acurácia diagnóstica na avaliação por território (90 territórios) - PMT, SPECT e avaliação conjuntada PMT+ ATC	60
Gráfico 3	Acurácia diagnóstica na avaliação por pacientes (30 pacientes) - PMT, SPECT e avaliação conjuntada PMT+ ATC	60
Gráfico 4	Concordância entre os observadores do SPECT e da tomografia	62

LISTA DE ABREVIATURAS

ATC	angiografia coronariana pela tomografia computadorizada com múltiplos detectores
BRE	bloqueio de ramo esquerdo
CATE	cateterismo cardíaco, cineangiocoronariografia invasiva
CD	artéria coronária direita
Cx	artéria coronária circunflexa
DA	artéria coronária descendente anterior
DAC	doença arterial coronariana
DCE	depuração da creatinina endógena
DICOM	<i>digital imaging and communications in medicine</i>
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
EC	escore de cálcio coronariano
ECG	eletrocardiograma
EV	endovenoso
FOV	<i>field of view</i> (campo de visão)
FFR	reserva de fluxo fracionada
<i>Gated</i> SPECT	cintilografia de perfusão miocárdica com imagens tomográficas sincronizadas pelo eletrocardiograma
IMC	índice de massa corpórea
L	<i>level</i> (nível)
MIP	projeção máxima de intensidade
MPR	reformatação multiplanar
PET	tomografia por emissão de pósitrons
PMT	perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada
Pré-scan	<i>scout</i> , escanograma na tomografia.
QCA	angiografia coronariana quantitativa.
ROC	<i>receiver operator characteristic</i> (área sobre a curva roc)
ROI	região de interesse
RR	intervalo entre duas ondas R do eletrocardiograma, (intervalo RR)
RT	realce tardio miocárdico pela tomografia

SDS	<i>summed differential score</i>
SL	sublingual
SPECT	<i>single positron emission tomography</i> (cintilografia de perfusão miocárdica)
SRS	<i>summed rest score</i>
SSS	<i>summed stress score</i>
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
W	<i>window</i> (janela)

LISTA DE SÍMBOLOS

Bpm	batimentos por minuto
HU	unidades Hounsfield
Kg	quilogramas
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
kV	kilovolt
mA	miliampère
MBq	megaBecquerel
mCi	miliCurie
Mg	miligramas
mSv	miliSievert

LISTA DE SIGLAS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIDR	<i>Adaptive Iterative Dose Reduction</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
InCor	Instituto do Coração
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
USP	Universidade de São Paulo

RESUMO

Cabeda EV. *Avaliação da perfusão miocárdica com estresse farmacológico no tomógrafo de 320 canais nos pacientes com bloqueio de ramo esquerdo em investigação de doença arterial coronariana* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013, p.96.

Introdução: A perfusão miocárdica de estresse pela tomografia (PMT) é um método emergente e não-invasivo para detecção de isquemia miocárdica. O objetivo deste estudo foi avaliar a acurácia diagnóstica da PMT em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) que estavam em pesquisa diagnóstica de doença arterial coronariana (DAC) e o valor adicional da PMT sobre a tomografia computadorizada com múltiplos detectores (ATC) usando tomógrafo com 320 detectores, e compará-los com a cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT) para detecção de isquemia miocárdica com estenose coronariana significativa (estenose $\geq 70\%$), utilizando a angiografia coronariana quantitativa (QCA) e a angiografia coronariana pela tomografia computadorizada com múltiplos detectores como referências.

Material e Métodos: Quarenta e dois pacientes com BRE e SPECT (<2 meses) em avaliação diagnóstica de DAC foram encaminhados para realizar o protocolo de tomografia que incluiu o escore de cálcio, PMT, ATC e realce tardio do miocárdio. Trinta pacientes foram encaminhados para angiografia coronária invasiva. As imagens foram interpretadas por observadores independentes e alheios aos resultados dos exames e aos dados clínicos. Foram realizadas análises por paciente e por território. O estudo obteve a aprovação da comissão de ética e todos os pacientes assinaram consentimento informado.

Resultados: A idade média dos pacientes foi 63 ± 10 anos e, destes, 67% mulheres (28 pacientes). A dose média de radiação total foi de $9,3 \pm 4,6$ mSv. Na análise por paciente, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo foram de 86%, 89%, 80 e 93% para a PMT ($p=0,001$) (kappa 0,74) e 63%, 91%, 65% e 90% ($p<0,001$) na análise por território (kappa 0,55), respectivamente. Em ambas as análises, o ATC mostrou excelente precisão, com área sob a curva ROC=0,9. Considerável concordância foi demonstrada entre SPECT e o QCA (kappa 0,32 e 0,26) nas análises por paciente e por território, respectivamente. A avaliação combinada da ATC com a PMT permitiu melhorar a acurácia diagnóstica para detecção de estenose coronariana com redução luminal hemodinamicamente significativa ($\geq 70\%$)

comparando-se com a ATC, PMT ou SPECT isolados, demonstrado por valores de sensibilidade, especificidade, e valores preditivos positivos e negativos de 93%, 87%, 87%, 93% ($p<0,0001$) na avaliação combinada por paciente, e 85%, 90%, 79%, 93% ($p<0,0001$) na avaliação combinada por território.

Conclusão: O uso do protocolo tomográfico de estresse é viável e possui boa acurácia para diagnóstico de DAC em pacientes com BRE com resultados superiores ao SPECT. A combinação da PMT e ATC permitiu melhorar a acurácia diagnóstica da avaliação de obstrução coronariana significativa em pacientes com BRE.

Descritores: 1. Imagem de perfusão do miocárdio; 2. Angiografia coronária; 3. Tomografia computadorizada multidetectores; 4. Bloqueio de ramo; 5. Doença da artéria coronariana/radiologia.

SUMMARY

Cabeda EV. *Evaluation of pharmacological stress myocardial perfusion tomography in 320 channels in patients with left bundle branch block in the investigation of coronary artery disease* [Thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of Sao Paulo; 2013, p.96.

Introduction: Stress computed tomography myocardial perfusion (CTP) is an emerging and non-invasive method to detect myocardial ischemia. The objective of this study was to evaluate diagnostic accuracy of CTP in patients with left bundle branch block (LBBB) who were being evaluated for coronary artery disease (CAD) and the additional value of CTP on computed tomography angiography (CTA) using 320-row detector CT scanner and compare them with single-photon emission computed tomography (SPECT) for detection of myocardial ischemia with significant coronary stenosis $\geq 70\%$ using quantitative invasive coronary angiography (QCA) and coronary CT angiography as references.

Material and Methods: Forty two LBBB patients with SPECT (< 2 months) in diagnostic evaluation for CAD were referred to stress CT protocol which included calcium score, CTP, CTA and myocardial delayed enhancement. Thirty patients were referred to invasive coronary angiography. Independent blinded observers performed analyses of the images. Per-patient and per-territory analyses were conducted. Ethical committee approval was obtained and all patients gave informed consent.

Results: The mean age was 63 ± 10 years. 67% were women (28 patients). The total mean radiation dose was $9,3 \pm 4,6$ mSv. In per-patient sensitivity, specificity, positive and negative values were 86%, 89%, 80 and 93%, for CTP ($p=0,001$) ($kappa$ 0.74) and 63%, 91% 65% and 90% ($p<0,001$) in per-territory analysis ($kappa$ 0.55), respectively. In both analyses, CTA showed excellent accuracy with area under receiver operating curve (AUC) = 0.9. Fair agreement was demonstrated between SPECT and QCA ($kappa$ 0,32 e 0,26) in per-patient and per-territory analyses, respectively. The combined analysis of CTA with CTP, improved diagnostic accuracy for detection of coronary stenosis with hemodynamically significant luminal reduction ($\geq 70\%$) compared with CTA, CTP or SPECT alone, demonstrated by sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of 93%, 87%, 87%, 93% ($p<0,0001$) in the combined evaluation by patient and 85%, 90%, 79%, 93% ($p<0,0001$) in the combined evaluation by territory.

Conclusion: The use of customized stress CT protocol is feasible and has good accuracy for the diagnosis of CAD in patients with LBBB with results better than SPECT. The combination of PMT and ATC has improved the diagnostic accuracy of the assessment of significant coronary obstruction in patients with LBBB.

Descriptors: 1. Myocardial perfusion imaging; 2. Coronary angiography; 3. Multidetector computed tomography; 4. Bundle-branch block; 5. Coronary artery disease/radiography.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 A pesquisa de isquemia miocárdica e o bloqueio de ramo esquerdo

A doença arterial coronariana (DAC) é uma das principais causas de mortalidade no mundo e, em mais da metade dos casos, a sua primeira manifestação clínica é o infarto do miocárdio ou morte súbita.¹

A relação entre bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e DAC tem sido avaliada em inúmeros estudos e está associada com o aumento do risco de mortalidade cardiovascular.²⁻⁷

O BRE correlaciona-se com a idade, mas existem poucos dados sobre a sua prevalência na população. Estudo de base populacional realizado na cidade de São Paulo, em 2009, demonstrou uma prevalência de 3,1% de BRE na população adulta acima de 65 anos.⁸

O BRE, que é confirmado por meio de critérios eletrocardiográficos⁹ demonstrados na Tabela 1, possui apresentação clínica variada incluindo desde os pacientes assintomáticos, apenas como uma alteração eletrocardiográfica isolada, até aqueles em investigação de dor torácica, síncope, alterações valvares, miocardiopatias e, especialmente, DAC.

Tabela 1: Os critérios eletrocardiográficos⁹ para BRE.

1. Duração QRS $\geq$ 120 ms;2. Ausência de “q” em D1, aVL, V5 e V6;3. Ondas R alargadas com entalhes e/ou empastamentos médio-terminais em D1, aVL, V5 e V6;4. Onda “r” com crescimento lento em V1 e V2, podendo ocorrer QS de V1 à V3;5. Ondas S alargadas com espessamentos e/ou entalhes em V1 e V2;6. Deflexão intrinsecoide em V5 e V6 $\geq$ 50ms;7. Eixo elétrico do QRS entre -30° e $+60^\circ$;8. ST e T assimétricas em oposição ao retardo médio-terminal.

Estudos demonstraram a prevalência de DAC ao redor de 50% na artéria descendente anterior nos pacientes com BRE encaminhados para cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT) e, posteriormente, confirmados pela cineangiocoronariografia invasiva (CATE).^{10,11}

Quando analisado o estudo de Framingham, a prevalência de DAC nos pacientes com BRE foi 40%, tendo sido associado ao risco de morte cardiovascular quatro vezes maior em dez anos,³ porém, na ausência de doença estrutural cardíaca, não se demonstrou aumento da mortalidade total.¹² Portanto, a identificação de doença arterial coronariana e isquemia miocárdica em pacientes com BRE são importantes para estratificação de risco e manejo clínico, permitindo que o cardiologista promova tratamento precoce especialmente para a categoria com alto risco de eventos cardíacos.

Entretanto, devido às alterações secundárias na repolarização ventricular do BRE (segmento ST-T do eletrocardiograma), a detecção de isquemia miocárdica espontânea ou induzida por estresse físico ou farmacológico torna-se comprometida.¹³

Nesse contexto, testes funcionais, como o teste ergométrico e a cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes com BRE, têm seu valor diagnóstico prejudicado. Consequentemente, devido à acurácia limitada destes testes neste grupo de pacientes, o CATE é usualmente solicitado para confirmar o diagnóstico.^{14,15}

A diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico, *The American College of Cardiology* e *The American Heart Association* relatam que o teste ergométrico não seria um método adequado (indicação classe III) para detecção de isquemia miocárdica nos pacientes com BRE.^{16,17}

Assim como o teste ergométrico, o SPECT com estresse físico, apesar de fornecer informações clínicas relevantes, também não é apropriado para o diagnóstico de isquemia nos pacientes com BRE, devido à presença de defeitos de perfusão presente, principalmente na parede anteroseptal na ausência de estenose significativa na artéria descendente anterior, o que pode ocorrer em cerca de 50% destes pacientes.¹⁶

Não raramente, esses defeitos de perfusão podem se apresentar fixos (hipocaptação persistente) e também reversíveis (hipocaptação transitória) ao SPECT em presença de BRE.

O mesmo fenômeno é demonstrado quando estes pacientes são submetidos à cintilografia com dobutamina, pois este defeito de perfusão cintilográfico parece estar relacionado com o aumento da frequência cardíaca.¹⁸

Assim, esses defeitos fixos no SPECT podem indicar infarto prévio no território da artéria descendente anterior, o que pode ser irreconhecível nos pacientes com BRE, ou seja, o BRE pode ser a causa do defeito fixo no SPECT e não um infarto prévio, assim como, defeito reversível indicando estenose significativa no território da artéria descendente anterior, desse modo, gerando dúvidas diagnósticas em relação a este território coronariano.¹⁹

As causas deste fenômeno presente no SPECT ainda não são bem esclarecidas. Entre as teorias mais aceitas, está aquela que relaciona os defeitos perfusionais visualizados no SPECT nos pacientes com BRE como resultado de uma isquemia funcional secundária à contração assíncrona do septo levando à compressão das artérias septais no início da diástole ventricular, período em que se faz a perfusão coronária.²⁰

Para reduzir o número de testes “falsos-positivos” descritos acima, a cintilografia com vasodilatadores (dipiridamol ou adenosina) tem sido a modalidade de estresse aceita, melhorando a especificidade do exame nesta população,¹⁹ isso porque a vasodilatação induzida por esses vasodilatadores proporciona um maior fluxo de sangue para os vasos coronarianos sem que a frequência cardíaca se eleve excessivamente. Além disso, o *gated*-SPECT (cintilografia de perfusão miocárdica com imagens tomográficas sincronizadas pelo eletrocardiograma) também possibilita a avaliação da motilidade e espessamento miocárdico regional e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, parâmetros os quais são de grande importância clínica.

Apesar da limitação acima mencionada nos exames de SPECT nos pacientes com BRE, estudos²¹ têm demonstrado o importante papel do SPECT associado com vasodilatadores em relação ao valor diagnóstico e prognóstico nesta população.

Portanto, identifica-se a necessidade de uma estratificação de risco cardiovascular por meio de métodos de avaliação eficazes nessa população, com maior acurácia possível e de forma segura, com o intuito de se eliminar ou diminuir o risco de um evento coronário futuro, e também, por outro lado, evitar exames falsos-positivos de DAC em um paciente com BRE.

1.2 O escore de cálcio coronariano

A avaliação dos fatores de risco e o uso do escore de Framingham têm se mostrado limitados na avaliação do risco individual, porque a maior parte dos

eventos coronários ocorre nos pacientes considerados na categoria de risco baixo e intermediário.²²

Dessa forma, há a necessidade de um marcador de risco melhor que possa identificar a DAC subclínica em seu estágio inicial com objetivo de realizar um tratamento medicamentoso precoce e eficaz em relação às metas terapêuticas, dado que exames funcionais, como o teste ergométrico e o SPECT, só conseguem identificar pacientes com DAC avançada que possuam estenose coronária significativa e isquemia miocárdica.

O escore de cálcio coronariano (EC) é um exame seguro por usar baixa dose de radiação, rápido, não invasivo e sem uso de contraste iodado, sendo seu uso validado na triagem de pacientes assintomáticos para uma melhor estratificação do risco cardiovascular, principalmente naqueles com risco intermediário pelo escore de Framingham, segundo as recomendações das diretrizes nacionais e internacionais, em que a decisão sobre o tratamento medicamentoso é mais discutível²³⁻²⁵ (Figura 1).

As imagens são adquiridas sincronizadas ao eletrocardiograma, com reconstrução em cortes de 3mm de espessura. O seu valor total é dado por meio de um produto da área de calcificação pela sua densidade na topografia das artérias coronárias e a somatória dos escores de todas as artérias coronárias constitui o escore total de Agatston.²⁶

A finalidade do EC é diagnosticar DAC subclínica e não determinar estenose coronariana.²⁷ Assim, EC zero apresenta baixa probabilidade de DAC e de estenose significativa em pacientes assintomáticos²⁸, entretanto, a ausência de calcificação pelo EC não exclui a presença de placas obstrutivas não calcificadas, principalmente em uma população sintomática.²⁹

Figura 1: Escore de cálcio coronariano evidenciando intensa calcificação no território da artéria descendente anterior.

Alguns estudos mostraram que, em pacientes sintomáticos com exames positivos para isquemia miocárdica no SPECT e pela tomografia com emissão de pósitrons (PET), o escore de cálcio apresenta valor prognóstico adicional, mostrando o dobro de eventos cardíacos em pacientes com altos valores de EC quando comparados com aqueles com EC zero. Quando nessa população os exames funcionais são negativos para isquemia, o EC dá um valor adicional na avaliação da aterosclerose subclínica e na estratificação do risco cardiovascular.^{30,31}

O EC também é um preditor independente de morte e eventos coronários em pacientes assintomáticos, haja vista a mortalidade cardiovascular possuir uma relação diretamente proporcional com valores elevados de EC.^{32,33}

Outro aspecto estudado em relação ao EC foi a sua relação com a isquemia medida pelo SPECT. Os pacientes assintomáticos com baixos

valores de EC apresentaram menor probabilidade de isquemia miocárdica do que aqueles com EC acima de 100.³⁴

Estudos evidenciaram que o EC também possui impacto na prática clínica, aumentando a aderência medicamentosa em pacientes com dislipidemia em tratamento com estatinas. Além disso, o EC levou a um melhor controle dos fatores de risco sem aumentar os custos com procedimentos médicos.^{35,36}

Apesar das evidências acima mencionadas, não existem estudos específicos sobre a relação entre o escore de cálcio e a população com BRE.

1.3 A angiotomografia coronariana na avaliação da doença arterial coronariana

Com o advento da angiografia coronariana pela tomografia com múltiplos detectores (ATC), a Cardiologia ganhou um novo método não invasivo promissor para análise anatômica das artérias coronárias, e avaliação da estrutura e função cardíaca. Assim, com os tomógrafos com múltiplos detectores, houve uma melhora das resoluções temporal e espacial, e, também, na redução da dose de radiação, permitindo seu uso de rotina na avaliação da DAC em vários cenários.

A ATC é um exame tomográfico com alta resolução espacial, acoplado ao eletrocardiograma, com cortes milimétricos (0,5mm de espessura), capaz não só de detectar e caracterizar as obstruções das artérias coronárias, mas também possui a capacidade de avaliar a parede do vaso (Figura 2).

Como método diagnóstico, a ATC já está validada na literatura médica, apresentando excelente acurácia diagnóstica e correlação com o CATE,³⁷⁻⁴³

identificando estenoses coronarianas hemodinamicamente significativas (acima de 50%) com sensibilidade variando entre 82-99% e especificidade de 94-98%, e, principalmente, apresentando alto valor preditivo negativo atingindo 95-99%.

Figura 2: Angiotomografia coronariana.

Nesse cenário, a ATC passa a ser um método diagnóstico útil dentro de determinado contexto clínico, como na avaliação de pacientes sintomáticos com probabilidade baixa e intermediária de DAC, e testes funcionais positivos ou, ainda, testes funcionais discordantes.²³

Com o surgimento dos novos tomógrafos, como o *Aquilion ONE*, com 320 detectores, é possível a aquisição da imagem em um único batimento, com substancial queda na exposição da radiação ionizante, obtendo imagem com excelente qualidade e mantendo alto desempenho diagnóstico na identificação de DAC.⁴⁴

1.4 A perfusão miocárdica sob estresse farmacológico na tomografia com múltiplos detectores

A perfusão miocárdica sob estresse farmacológico com vasodilatadores (dipiridamol ou adenosina) se apoia no princípio da detecção do déficit perfusional por meio da hiperemia diferencial. Sob a ação desses vasodilatadores, ocorre um aumento do fluxo na microcirculação de forma heterogênea, quando comparados territórios isentos de obstruções coronarianas com aqueles que possuem obstruções significativas. Assim, territórios comprometidos devido à presença de obstruções significativas são incapazes de aumentar a sua reserva de fluxo coronariano em paradoxo com os territórios isentos de obstruções que aumentam sua capacidade de vasodilatação em três a cinco vezes. O resultado é que o fluxo sanguíneo nessas condições é proporcionalmente maior nos territórios sem obstrução, o que gera uma heterogeneidade no fluxo miocárdico durante o estímulo vasodilatador.

A cintilografia de perfusão miocárdica, baseada nesse princípio, utiliza o estresse com vasodilatadores e compara o miocárdio remoto com o isquêmico. Não diferente do SPECT, a ATC, inicialmente em modelos animais e após em estudos clínicos em humanos,⁴⁵⁻⁵³ usando inicialmente tomógrafos de 64 canais, e, atualmente, chegando aos tomógrafos de última geração de 256 a 320 detectores, tem aventado a possibilidade de realizar, em um mesmo exame de angiotomografia coronariana, a perfusão miocárdica com estresse farmacológico com vasodilatadores com o objetivo de detectar defeitos perfusionais em pacientes com doença aterosclerótica obstrutiva significativa.

Embora seja um novo método e ainda não completamente padronizado, a perfusão miocárdica pela tomografia com múltiplos detectores (PMT) tem mostrado resultados promissores exibindo uma excelente acurácia diagnóstica na detecção de lesões coronarianas hemodinamicamente significativas com valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 76-96%, 67-100%, 78-100% e 79-91%, respectivamente, quando comparados aos métodos padrões, como angiografia coronariana quantitativa (QCA) e SPECT.⁴⁵⁻⁵³

A tomografia tem a capacidade de realizar essa avaliação de maneira muito consistente, por meio da perfusão de primeira passagem. O exame baseia-se em adquirir a imagem de todo o miocárdio, com sincronização eletrocardiográfica, no pico do efeito do estresse farmacológico, durante a chegada do contraste iodado no miocárdio do ventrículo esquerdo. Por meio do mecanismo acima descrito, ocorre uma hipoatenuação do território hipoperfundido, gerando uma contrastação entre este miocárdio e o miocárdio remoto (Figura 3).

Além da perfusão sob estresse farmacológico, há necessidade de um novo exame perfusional, agora em repouso, com intuito de comparação com a fase do estresse. Assim como na cintilografia, é feita uma reversão dos efeitos do dipiridamol pelo uso de aminofilina, que é um “antagonista” do dipiridamol, concorrendo ao mesmo receptor, assim, revertendo os efeitos de vasodilatação. Quando utilizada a adenosina, os efeitos cessam quase que imediatamente após a suspensão da sua infusão.

Figura 3: Exame de perfusão miocárdica sob estresse farmacológico pela tomografia. Nota: As setas cinzas apontam para hipoatenuação nos segmentos anterior e lateral basal correspondendo ao defeito perfusional nestes territórios.

Como a ATC identifica somente a redução luminal coronária, a complementação dos achados, com o uso de perfusão miocárdica sob estresse, tem se mostrado de muito valor, não só reclassificando as estenoses coronarianas, mas também fornecendo informações adicionais quando a análise luminal pela ATC torna-se prejudicada por artefatos de movimento ou excessivas calcificações, aumentando a acurácia diagnóstica nestas situações.^{47,53}

Apesar do excelente desempenho da PMT, a sua utilização ainda não foi analisada no grupo específico de pacientes com bloqueio de ramo esquerdo.

1.5 O realce tardio miocárdico na tomografia com múltiplos detectores

Estudos têm evidenciado a capacidade de avaliação da viabilidade miocárdica pela técnica do realce tardio miocárdico (RT) com o uso da tomografia, com boa correlação quando comparado com a ressonância magnética cardíaca e o ecocardiograma com dobutamina.⁵⁴⁻⁵⁸

A pesquisa da viabilidade miocárdica utilizando a ATC possui uma fundamentação teórica semelhante àquela usada pela ressonância magnética cardíaca, porque ambos os agentes de contrastes (iodo na tomografia e gadolínio na ressonância) são extracelulares com cinéticas similares.⁵⁹

O miocárdio preservado possui uma densa barreira de miócitos e pouco espaço extracelular. Portanto, após um infarto do miocárdio e consequente perda da integridade da membrana celular, o contraste iodado penetra nos territórios lesados e, posteriormente, em áreas de fibrose miocárdica, com um tempo de distribuição mais prolongado (washout) em relação ao miocárdio preservado. Este aumento da concentração do contraste iodado local apresenta-se destacado na técnica de RT em relação ao miocárdio preservado⁵⁹ (Figura 4).

A habilidade de distinguir um miocárdio viável de um miocárdio não viável têm importantes implicações terapêuticas dentro da Cardiologia. A revascularização de um miocárdio viável pode melhorar a disfunção ventricular e sobrevida.⁶⁰ Já a revascularização de um paciente com miocárdio predominantemente não viável expõe o paciente a um risco desnecessário de procedimentos invasivos sem claros benefícios.⁶¹

Figura 4: Realce tardio miocárdico pela tomografia.

Nota: A seta preta indica para o realce tardio no segmento anterolateral médio, correspondendo à fibrose nesta topografia.

A aquisição do realce tardio miocárdico pela ATC, embora ainda não totalmente normatizado, consiste em uma aquisição tomográfica, sincronizada ao eletrocardiograma de forma prospectiva, 5 a 15 minutos após a infusão de maior volume de contraste iodado (120 a 150ml) em relação à ATC convencional, utilizando padrões de kV e mA variados, adequado a cada paciente, porém direcionado a se obter uma imagem de qualidade, com adequada resolução espacial e contrastação com o miocárdio remoto e baixa dose de radiação ionizante.

Em relação ao pós-processamento, as imagens de RT são mais bem evidenciadas em cortes espessos, no modo *average*, em janela de visualização otimizando contrastação entre o miocárdio preservado e a fibrose.

Na rotina clínica, o RT pela ATC tem sido solicitado em pacientes com contraindicações ao exame de ressonância magnética cardíaca, como

portadores de marcapasso e cardiodesfibriladores, nos quais se almeja a pesquisa de fibrose e viabilidade miocárdica.

Desse modo, a implementação de uma técnica de viabilidade miocárdica, associada a uma modalidade anatômica, como a ATC, é de grande importância em pacientes que estão sob investigação de DAC.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos primários do estudo foram:

1) Comparar a acurácia diagnóstica da perfusão miocárdica ao estresse farmacológico com dipiridamol utilizando o tomógrafo de 320 canais com a cintilografia miocárdica nos pacientes com bloqueio de ramo esquerdo para detecção de doença arterial coronariana hemodinamicamente significativa (estenose $\geq 70\%$), usando a cineangiocoronariografia invasiva e a angiotomografia coronariana como referências;

2) Avaliação do desempenho diagnóstico da angiotomografia coronariana utilizando o tomógrafo de 320 canais, após exame de estresse perfusional, para detecção de doença arterial coronariana hemodinamicamente significativa (estenose $\geq 70\%$), usando a cineangiocoronariografia invasiva como referência.

O objetivo secundário do estudo foi:

1) Avaliação da combinação dos métodos perfusionais (PMT e SPECT) com a angiotomografia coronariana usando a cineangiocoronariografia invasiva como método de referência.

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

Este é um estudo de coorte prospectivo que avaliou consecutivamente pacientes com bloqueio de ramo esquerdo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, e que tinham realizado cintilografia de perfusão miocárdica com estresse farmacológico, e que aceitaram assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo A).

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), em assembleia no dia 13/10/2010, sob o número 0607/10.

Os critérios de exclusão foram: contraindicações ao contraste iodado, como creatinina > 1,5 mg/dl, clearance de creatinina inferior a 60 ml/min (fórmula de Cockcroft e Gault) ou alergia ao contraste iodado; contraindicações ao uso do dipiridamol ou metoprolol ou ambos, como bradicardia < 40 bpm, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, estenose aórtica importante, asma e DPOC em uso de broncodilatadores; fibrilação atrial; história de prévia de cirurgia cardíaca ou implante de dispositivos como marcapasso e cardiodesfibriladores; angioplastia coronariana ou documentado infarto miocárdico; próteses valvares; insuficiência cardíaca classe funcional III e IV (NYHA); gravidez; IMC > 40 Kg/m²; idade abaixo de 35 anos devido à baixa prevalência de DAC abaixo desta faixa etária, e pacientes que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Este estudo, inicialmente, pré-selecionou 3.709 pacientes os quais realizaram cintilografia de perfusão miocárdica com vasodilatadores (dipiridamol ou adenosina) no período de fevereiro a dezembro de 2011 (Figura 5).

A partir desse universo, foram selecionados 99 pacientes com BRE que estavam em pesquisa para DAC e que tinham realizado cintilografia de perfusão miocárdica com vasodilatadores até 2 meses antes do protocolo de perfusão pela tomografia. Após os critérios de elegibilidade, 42 pacientes com suspeita de DAC foram incluídos para serem submetidos ao estudo de perfusão miocárdica com estresse farmacológico no tomógrafo com 320 canais (*Aquilion ONE, Toshiba Medical System, Japão*), que incluía quatro estágios: escore de cálcio coronariano, perfusão miocárdica com estresse farmacológico (dipiridamol), perfusão miocárdica de repouso/angiotomografia coronariana e realce tardio miocárdio (Figura 6). Desses 42 pacientes, 30 foram encaminhados ao CATE, o qual foi realizado em até 60 dias depois do exame de ATC.

Todos os pacientes foram instruídos a suspender betabloqueadores por 48 horas antes do exame (caso não tenha sido suspenso na cintilografia, também não seria suspenso no exame de tomografia), manter jejum por 6 horas e realizar uma dieta específica, livre de derivados da cafeína por 24 horas antes do exame, tanto para realização do estresse farmacológico com dipiridamol nos estudos de tomografia e cintilografia.

O médico assistente não possuía informações sobre os resultados da perfusão pela tomografia, assim, a decisão para encaminhar o paciente para o CATE era baseada na decisão clínica, e nos resultados do SPECT e da ATC.

Figura 5: Dinâmica do estudo.

NOTA: BRE: bloqueio de ramo esquerdo. TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido. DCE: depuração da creatinina endógena. CATE: cateterismo cardíaco. Contraindicações clínicas incluíam: doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca e asma.

Figura 6: Protocolo de perfusão miocárdica de estresse pela tomografia nos pacientes com BRE.

NOTA: EC: escore de cálcio. PMT estresse: perfusão miocárdica sob estresse farmacológico. PMT repouso e ATC: perfusão miocárdica de repouso e angiotomografia coronariana. RT: realce tardio. ECG: eletrocardiograma. EV: endovenoso. SL: sublingual.

3.2 Protocolo de perfusão de estresse na tomografia

3.2.1 Pré-scan & Escore de cálcio

O protocolo inicia-se com monitorização eletrocardiográfica e da pressão arterial. O escore de cálcio é realizado de forma prospectiva com kV 120 e mA variando de 150 a 400, dependendo do IMC do paciente, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros de aquisição do protocolo tomográfico.

Modalidade	Gating	kV		mA	
		$\leq 29\text{Kg/m}^2$	$>29\text{kg/m}^2$	$\leq 29\text{Kg/m}^2$	$> 29\text{Kg/m}^2$
EC	Prospectivo	120	120	150	300
PMT estresse	Prospectivo (40-80% RR)	100	120	580	450-580
PMT repouso & ATC	Prospectivo* (70-80% RR)	100	120	580	450-580
RT	Prospectivo	80	100	550	580

NOTA: Aquilion ONE – padrão de colimação 320 x 0,5mm.

*Somente (01) exame foi realizado com *gating* retrospectivo devido à elevada frequência cardíaca na fase de perfusão repouso/ATC.

EC: escore de cálcio. PMT: perfusão miocárdica. ATC: angiotomografia coronariana. RT: realce tardio kV: kilovolt. mA: miliampère.

3.2.2 Perfusão miocárdica de estresse

O FOV (campo de visão) da perfusão de estresse é determinado baseado no FOV do EC e calculado para ser o menor possível, incluindo somente o miocárdio do ventrículo esquerdo, para evitar exposição desnecessária à radiação ionizante, com uma média de 100 a 120 mm, dependendo do tamanho do coração.

O exame de estresse é iniciado 2 minutos após infusão de dipiridamol 0,56mg/Kg por 4 minutos. Utilizando monitoramento da chegada do bolus de contraste (*real-time bolus tracking*), foi ajustado um ROI (região de interesse) de 210 HU (unidades Hounsfield) na aorta descendente para início do scan sempre forçando a aquisição para um batimento que incluísse sístole e diástole (40-80% intervalo do RR do eletrocardiograma).

Para essa aquisição, foi administrado uma média de 70ml de contraste iodado (Iopamiron 370mg/ml; *Bayer Schering Pharma*, Berlin, Germany) com

velocidade de infusão de 5ml/segundo, seguido de fluxo de 30ml de soro fisiológico. O kV e mA foram predeterminados de acordo com o IMC do paciente. Durante a infusão do dipiridamol, os sintomas e parâmetros clínicos e eletrocardiográficos foram continuamente monitorizados.

3.2.3 Perfusão miocárdica de repouso - angiotomografia coronariana

Imediatamente após a aquisição do exame de estresse, é administrado por via endovenosa 240mg de aminofilina (Aminofilina, Universidade de São Paulo, Brasil) por 2 minutos para reversão dos efeitos do dipiridamol. De acordo com os critérios clínicos, incluindo a pressão arterial, pacientes recebiam metoprolol endovenoso na dose máxima de 20mg (Seloken, Astrazeneca, São Paulo, Brasil), com objetivo de se alcançar uma frequência cardíaca <65bpm e 0,25mg de Isordil sublingual (Isordil, Sigma pharma, São Paulo, Brasil).

A perfusão de repouso concomitante com a angiotomografia coronariana é realizada de forma prospectiva, com o FOV que garanta a aquisição das artérias coronárias, mantendo o mesmo padrão de aquisição das imagens de estresse (kV e mA) e dose de contraste iodado, determinando um ROI na aorta descendente de 240HU e avaliando somente a fase diastólica (70-80% do intervalo RR do eletrocardiograma).

Ambas as perfusões (estresse e repouso) foram realizadas de maneira estática, ou seja, em uma única aquisição, não sendo utilizadas aquisições de forma dinâmica.

3.2.4 Realce tardio miocárdico

Após 7 minutos, é realizada uma aquisição sem uso de contraste, utilizando o mesmo padrão e espessura do EC, visando ao realce tardio miocárdico com aquisição no modo prospectivo, adquirindo a exato 75% do intervalo RR do eletrocardiograma.

Ao fim do protocolo, os pacientes eram reexaminados e poderiam receber 250 a 500ml de solução salina intravenosa, dependendo das condições clínicas, com intuito de minimizar o risco de nefropatia e hipotensão causados por vasodilatadores.

3.3 Protocolo de realização da cinecoronariografia invasiva

A cinecoronariografia invasiva foi realizada de acordo com a rotina habitual do serviço de hemodinâmica do InCor (Instituto do Coração) que consiste em anestesia local com lidocaína 2% no local da punção, com posterior punção da artéria radial direita ou artéria femoral, com administração de heparina e nitrato intracoronariano pela via lateral do introdutor com intuito de padronizar o *status* vasomotor coronariano e evitar ou minimizar alterações potenciais induzidas pelo cateter.

Em seguida, são introduzidos cateteres tipo “pig-tail” e Judkins de coronárias esquerda e direita, e, após a obtenção do acesso arterial, a canulação seletiva da artéria coronária, são realizadas injeções manuais de contraste iodado (ao redor de 5-15 ml em cada injeção) e obtidos os cinecoronariogramas basais com a identificação adequada das artérias

coronária esquerda e direita, bem como seus ramos secundários, em incidências multiplanares ortogonais.

Foi dada atenção especial para realização de duas projeções de 90 graus de cada coronária que permitisse adequada realização do QCA, cuja técnica fornece de forma quantitativa e reproduzível o grau de estenose coronariana.

Todos os registros foram arquivados no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) para a realização posterior do QCA.

3.4 Protocolo de realização da cintilografia miocárdica

A cintilografia de perfusão miocárdica foi realizada em 40 pacientes utilizando o ^{99m}Tc -Sestamibi (^{99m}Tc) com protocolo de um dia (repouso-estresse). Em dois casos, a cintilografia de perfusão miocárdica foi realizada com Tálzio-201 (^{201}Tl) com protocolo de estresse/reinjeção e redistribuição de 24 horas.

A dose administrada do ^{99m}Tc -Sestamibi no repouso variou de acordo com o peso do paciente da seguinte forma: <75Kg – 11mCi; 75-85Kg -12mCi e >85Kg-13mCi (~370 MBq). Na fase de estresse, foi administrado 35mCi (~1100 MBq) uniformemente para todos os pacientes. As imagens foram adquiridas 30 a 90 minutos após a administração intravenosa do radiofármaco.

O protocolo de Tálzio-201 usado no serviço é: 3,0-3,5 mCi de Tálzio-201 (~130 MBq) injetado no estresse e as imagens de redistribuição realizadas quatro horas após.

O *gated*-SPECT foi a técnica utilizada para avaliação da perfusão miocárdica associada à função ventricular. Nessa técnica, a aquisição das

imagens tomográficas são sincronizadas ao eletrocardiograma, e as imagens são adquiridas em fases temporais distintas, permitindo, dentre outras variáveis, determinar o espessamento e a motilidade regional de modo qualitativo ou quantitativo, calculados por meio de mudanças da radioatividade em sístole e diástole, além da fração de ejeção ventricular esquerda, que é calculada pela variação de volume entre sístole e diástole na cavidade ventricular esquerda.

O método para reconstrução das imagens adquiridas na cintilografia foi a reconstrução iterativa. Também foi usado filtro de pré-reconstrução com intuito de suavização das imagens e eliminação de ruídos de alta frequência.

Após reconstrução das imagens, os cortes tomográficos foram reorientados para o eixo do coração em três planos mutuamente perpendiculares (Figura 7):

- corte axial (eixo curto): do ápice à base;
- corte coronal (eixo longo horizontal): da parede inferior à parede anterior;
- corte sagital (eixo longo vertical): do septo à parede lateral.

Figura 7: Cintilografia de perfusão miocárdica com os respectivos cortes tomográficos.
NOTAS: AP - ápice; S - septo; L - lateral; A - anterior e I - inferior.

Foram adquiridas imagens a partir da cobertura de todo o tórax utilizando-se múltiplas projeções. A aquisição de estresse foi realizada após infusão de dipiridamol na dosagem de 0,56 mg/kg, em 4 minutos, ou durante a infusão de adenosina a 140 µg/kg/min, em 6 minutos.

3.5 Análise dos dados

3.5.1 Análise da perfusão e do realce tardio miocárdico

Dois cardiologistas, alheios aos dados clínicos e de outros testes, com mais de dois anos de experiência em interpretação de exames de angiotomografia coronariana, analisaram de forma independente e na seguinte ordem: Imagens da PMT, RT e ATC, respectivamente.

Quando houve desacordo entre os observadores, este foi resolvido por consenso.

As análises foram realizadas em uma única estação de trabalho (Vitrea FX 2.0, Vital Images, EUA), sob avaliação visual e semiquantitativa, e foram comparados com o QCA como método de referência, estabelecendo redução luminal $\geq 70\%$ do diâmetro considerado como hemodinamicamente significante.

A análise dos dados foi realizada para comparar a acurácia da PMT e o RT com as referências ATC e QCA.

Em conformidade com o AHA, um modelo de segmentação miocárdica, com 17 segmentos foi usado para padronizar os defeitos de perfusão de ambos os métodos. Quando comparados os dados da perfusão (PMT vs. SPECT) com os dados derivados da ATC/QCA, seguiu-se a recomendação da

ACC/AHA, segmentando as coronárias em três territórios (análise por território)⁶² (Figura 8).

A perfusão foi avaliada no eixo curto verdadeiro, duas, três e quatro câmaras do ventrículo esquerdo, com 8mm de espessura, em imagens reformatadas multiplanares (MPR), utilizando a técnica de imagem (*average*) que proporciona a média dos valores dos pixels. Utilizou-se apropriada janela (*W*) e nível (*L*) de visualização (350W/150L), conforme descrito em estudos anteriores^{49,53} para se obter maior contrastação entre os tecidos.

Na avaliação dos defeitos perfusionais, foi utilizada a fase diastólica, porém, para prevenir erros ou artefatos, os observadores sempre usaram a fase sistólica para confirmarem os defeitos de perfusão.

O critério para definição de defeito perfusional pela PMT, conforme descrito por estudos prévios,^{49,53} foi a presença de hipoatenuação subendocárdica ultrapassando 25% da espessura da parede do miocárdio presente em diferentes fases do ciclo cardíaco e respeitando o território coronariano.

Para análise do RT, também foi utilizada janela e nível específicos (200W/100L)⁵⁹ nos mesmos planos, modelo de análise (*average*) e com a mesma espessura de corte da análise prévia da perfusão.

Foi definido como fibrose quando se visualizava a presença de realce tardio em um determinado território coronariano com acometimento acima de 25% da espessura do miocárdio.

Considerou-se território isquêmico quando o defeito perfusional estava presente durante a fase de estresse e ausente ou parcialmente presente na fase de repouso. A presença de realce tardio na mesma extensão e localização

do defeito perfusional de estresse foi considerada como fibrose miocárdica e não isquemia miocárdica.

Isquemia peri-infarto foi determinada quando o defeito perfusional no estresse apresentava com uma extensão maior do que a área de fibrose definida pelo RT.

A análise de dados da PMT e RT foi realizada para território coronariano (conforme a descrição da Figura 8) e para paciente – neste caso, com, no mínimo, um território positivo ou alterado, consequentemente tornava o exame positivo.

Figura 8: Segmentação miocárdica com 17 segmentos, adaptado da *American Heart Association*⁶², com as respectivas nomenclaturas e os territórios coronarianos das artérias coronária descendente anterior (DA), coronária direita (CD) e coronária circunflexa (Cx).

3.5.2 Análise da angiotomografia coronariana

As análises da ATC foram realizadas em uma única estação de trabalho (Vitrea FX 2.0, *Vital Images*, EUA), utilizando as projeções ortogonais em duas dimensões e as imagens reformatadas: (MPR) reformatações multiplanares, projeção máxima de intensidade (MIP) e a técnica de *vessel probe*.

As estenoses coronarianas foram graduadas como discreta (0-49%); moderada (50%-69%) e importante quando houve $\geq 70\%$ de redução do diâmetro luminal.⁶³ Os territórios coronarianos foram classificados pelo maior grau de estenose dentro dos seus segmentos. Todos os segmentos coronarianos foram incluídos em nossas análises. Quando algum segmento se apresentasse como inadequado para laudo, seja por presença de artefato seja por alguma limitação, foi considerado, na análise final, como alterado ou positivo.

As imagens da ATC adquiridas durante a perfusão de estresse não foram utilizadas para análise da anatomia coronariana.

Assim como na avaliação das imagens de perfusão miocárdica e do realce tardio, a análise das imagens de angiotomografia coronariana foram realizadas pelos mesmos cardiologistas que foram responsáveis pelo laudo final da perfusão e do realce tardio.

Para cada exame de ATC, foi determinada uma nota subjetiva de qualidade, variando de 1 a 5 pontos: 1= Excelente; 2= Ótimo; 3= Moderado; 4= Pobre/limitada e 5= Imagem inadequada.

Durante a análise da ATC, não foi descartado nenhum segmento coronariano (n=639) baseado em sua importância, diâmetro ou devido à

presença de excessivo cálcio coronariano. Ademais, uma vez incluído, nenhum paciente foi subsequentemente excluído baseado na qualidade de imagem ou de outros artefatos.

Estudos que avaliam a acurácia diagnóstica da ATC comparando com o CATE, geralmente, excluem segmentos coronarianos com diâmetros menores que 1,5mm ou com acentuada calcificação coronariana.⁴² O objetivo de não se excluir tais segmentos ou pacientes neste trabalho foi representar a realidade da "prática clínica diária", na qual os exames de ATC se apresentam com algumas limitações, como leitos coronarianos afilados e calcificações coronarianas excessivas, gerando artefatos e erros diagnósticos.

3.5.3 Análise da cineangiocoronariografia invasiva

O QCA foi realizado utilizando um sistema de detecção semiautomático (QCA for research 2.0.1, Pie Medical Imaging, Maastricht, Netherlands), sendo executado por um biomédico com mais de 5 anos de experiência em realização de QCA, e que não possuía conhecimento dos resultados da ATC, PMT e RT.

O QCA foi aplicado a todos os pacientes que se submeteram ao CATE, incluindo todos os segmentos coronarianos com qualquer grau visual de estenose. Esse sistema de avaliação, utilizando *software* específico, permite quantificar o grau de estenose coronariana, por meio da detecção automática dos contornos coronarianos.

É realizado por meio da determinação dos diâmetros coronarianos de referência (diâmetros dos segmentos do mesmo vaso que se encontravam livres de doença na porção angiograficamente normal, obtidos das bordas

proximal e distal da lesão) e o diâmetro luminal mínimo, considerado como o diâmetro do lúmen arterial no ponto de maior estenose visual na projeção com o maior grau de obstrução das lesões avaliadas.

Portanto, havendo visualmente algum grau de redução luminal, foi realizada a avaliação quantitativa em valores percentuais relativos aos diâmetros de referências e ao diâmetro luminal mínimo, sendo determinado em duas projeções ortogonais e, por meio de uma média dos resultados obtidos, estabeleceu-se a gravidade final da estenose. O observador considerou estenose coronária $\geq 70\%$ como hemodinamicamente significativa.

Com intuito de padronizar a análise da anatomia coronariana entre os diferentes métodos de imagem (ATC e QCA), foi utilizado um modelo de 18 segmentos coronarianos,⁶³ conforme visualizado na Figura 9. Assim como na avaliação da perfusão miocárdica, a análise de dados foi realizada para território coronariano e para paciente. Como na análise na ATC, os territórios coronarianos foram classificados pelo maior grau de estenose dentro dos seus segmentos.

Figura 9: Diagrama da segmentação da anatomia coronariana.

NOTAS: TCE: tronco de coronária esquerda. DG: ramos diagonais. DA: artéria coronária descendente anterior. Diagonalis: artéria diagonalis. OM: ramos oblíquos marginais. CX: artéria coronária circunflexa. CD: artéria coronária direita. DP-D: artéria descendente posterior-direita. DP-E: artéria descendente posterior-esquerda. VP-D: artéria ventricular posterior-direita. VP-E: artéria ventricular posterior-esquerda.

3.5.4 Análise da cintilografia miocárdica

As análises das imagens obtidas na fase de estresse e repouso do SPECT permitiram determinar a presença de isquemia miocárdica induzida por dipiridamol ou adenosina e, ainda, defeito fixo de perfusão correspondendo à fibrose miocárdica.

Os defeitos de perfusão foram analisados visualmente subdividindo-se o ventrículo esquerdo em 17 segmentos (conforme a descrição da Figura 8). Dependendo o tipo de captação do radiofármaco pelo miocárdio, permitiu-se a diferenciação dos tecidos em:

- Normais, quando ocorreu normocaptação do radiofármaco nas fases de estresse e repouso;
- Isquêmicos (hipocaptação transitória), quando houve hipocaptação do radiofármaco na fase de estresse e normocaptação no repouso;
- Fibrose (hipocaptação persistente), quando houve hipocaptação do radiofármaco em ambas as fases.

Para ser considerado significativo, um defeito de perfusão deveria ser verificado em, pelo menos, dois eixos distintos e em dois cortes sequenciais.

Foram avaliados outros parâmetros além dos parâmetros perfusionais, como a função ventricular e a motilidade segmentar. A avaliação semiquantitativa incluiu: o *Summed Stress Score* (SSS), que é a soma da pontuação da fase de estresse, *Summed Rest Score* (SRS), que é a soma da pontuação da fase de repouso, e o *Summed Differential Score* (SDS), que é a diferença entre a pontuação da fase de estresse e repouso, indicando o grau de isquemia, sendo classificados da seguinte maneira.^{64,65}

Categorias para o SSS

- SSS <4 pontos - perfusão normal;
- SSS 4-8 pontos - perfusão levemente anormal;
- SSS 9-13 pontos - perfusão moderadamente anormal;
- SSS $\geq$ 14 pontos - perfusão severamente anormal.

Categorias para o SDS

- SDS 0-1 ponto - Normal;
- SDS 2-4 pontos - Isquemia leve;
- SDS 5-7 pontos - Isquemia moderada;
- SDS >7 pontos - Isquemia severa.

A motilidade foi classificada como: motilidade segmentar normal, hipocinesia, acinesia e discinesia.

A avaliação das imagens foi realizada de forma visual e semiquantitativa, e a análise dos dados foi realizada para comparar a acurácia do SPECT, e a PMT com as referências ATC e QCA.

A interpretação dos exames do SPECT foi realizada de forma convencional por dois médicos nucleares. Quando houve desacordo na interpretação final dos resultados entre eles, um terceiro médico nuclear interpretava e decidia a divergência.

3.5.5 Análise do teste combinado da angiografia coronariana pela tomografia com os métodos perfusionais

Na análise da combinação dos métodos perfusionais (PMT ou SPECT) com a ATC, foi utilizada a Tabela 3 da seguinte forma:

1) Inicialmente, os observadores avaliaram as imagens perfusionais, independente e alheio aos resultados da ATC, verificando a existência dos defeitos perfusionais tanto na PMT e no SPECT;

2) Posteriormente, foi realizada a avaliação anatômica pela ATC, dando o grau estimado de obstrução coronariana como descrito anteriormente (discreta < 50%, moderada entre 50 e 69% e importante $\geq$ 70%).

Na avaliação combinada, a variante anatômica (estenose pela ATC) foi o critério decisivo para a definição do exame como negativo ou positivo quando havia estenose discreta ou importante, respectivamente. Quando houve casos de estenose moderada pela ATC, o critério da perfusão definia a análise combinada final.

A análise combinada foi realizada para ambos métodos perfusionais separadamente, ou seja, a análise combinada foi avaliada para ATC+PMT e ATC+SPECT, tendo como padrão de referência o QCA com estenose $\geq$ 70%. Não houve reclassificação das estenoses coronarianas pela ATC após a avaliação combinada.

A análise de dados foi realizada por território e por paciente – neste caso, no mínimo, um território positivo tornava o paciente positivo.

Tabela 3: Análise da associação dos dados da ATC com os métodos perfusionais PMT ou SPECT.

ATC (ESTENOSE CORONARIANA)	PMT/SPECT (PERFUSÃO MIOCÁRDICA)	ANÁLISE COMBINADA
0-50%	-	-
	+	-
51-70%	-	-
	+	+
>70%	-	+
	+	+

NOTAS: ATC - angiotomografia coronariana. PMT - perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada. SPECT - cintilografia de perfusão miocárdica.

Adaptado de Cury RC. Avaliação da perfusão miocárdica de estresse com dipiridamol pela tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores [tese]. São Paulo: Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo; 2010. USP/FM/DBD-484/10.

3.6 Análise estatística

3.6.1 Tamanho da amostra

Para realização do cálculo amostral do estudo, admitiu-se que a acurácia da PMT fosse diferente do SPECT, sendo considerada a hipótese a ser rejeitada (H_0):

- (H_0) → Acurácia de perfusão pelo SPECT = Acurácia da perfusão pela PMT nos pacientes com BRE.

Para avaliar a concordância entre os métodos, a proporção hipotetizada foi de 90% e a postulada de 70%, tendo em vista estudos semelhantes na literatura.^{49,53}

Baseada nessa hipótese e utilizando um poder de amostra de 80% e $\alpha=0,05$, obtivemos um tamanho amostral de 42 pacientes com BRE com SPECT, que foram submetidos ao protocolo de perfusão personalizado pela tomografia, utilizando o tomógrafo com 320 detectores para detecção do defeito perfusional miocárdico, realce tardio e avaliação anatômica, sendo que uma parcela destes pacientes foi encaminhada ao CATE, conforme indicação do médico assistente.

3.6.2 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com STATA 10.0 (STATA Corp, College Station, TX, USA). Variáveis contínuas foram expressas em média $\pm$ desvio-

padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas por meio de números absolutos e porcentagens.

A associação entre os métodos foi avaliada usando os seguintes índices: sensibilidade, especificidade, valores preditivos e acurácia. O teste *kappa* foi utilizado para avaliar a concordância entre os métodos. Para a correlação entre variáveis, foi utilizado o coeficiente de Spearman.

A associação entre as variáveis categóricas e o desfecho QCA $\geq 70\%$, foi averiguada pelo teste Chi-quadrado, teste exato de Fischer ou teste de comparação de duas proporções.

A área sobre a curva ROC foi calculada e descrita com 95% de intervalo de confiança. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características da população

As características dos pacientes estão listadas na Tabela 4. Dos 42 pacientes com BRE, a média de idade era 63 ± 10 anos, 67% mulheres, 71% hipertensos, 31% obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), 12% tabagistas e 38% com diabetes mellitus. Dispneia foi o sintoma mais referido (60%) dos pacientes seguido por dor torácica (52%).

Tabela 4: Características dos 42 pacientes do protocolo do estudo.

Dados demográficos e fatores de risco	Valores
Idade (anos), média $\pm$ DP	63 ± 10
Raça branca, n (%)	29 (69%)
Mulheres, n (%)	28 (67%)
Hipertensão, n (%)	30 (71%)
Tabagismo, n (%)	5 (12%)
Diabetes Mellitus tipo II, n (%)	16 (38%)
Dislipidemia, n (%)	32 (76%)
História Familiar, n (%)	14 (33%)
Sobrepeso ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$), n (%)	28 (67%)
Obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), n (%)	13 (31%)
Dispneia, n (%)	25 (60%)
Dor torácica, n (%)	22 (52%)
Fração de ejeção pelo SPECT, (média) $\pm$ DP	$42,4 \pm 17$
Escore de Framingham entre os homens (média em pontos) $\pm$ DP	$12 \pm 3,5$
Escore de Framingham entre os homens (média percentual - 10 anos)	10%
Escore de Framingham entre as mulheres (média em pontos) $\pm$ DP	$17 \pm 4,2$
Escore de Framingham entre as mulheres (média percentual - 10 anos)	5%
Níveis lipídicos	
Colesterol total (mg/dl), média $\pm$ DP	188 ± 49
HDL colesterol (mg/dl), média $\pm$ DP	46 ± 11
LDL colesterol (mg/dl), média $\pm$ DP	115 ± 36
Triglicerídeos (mg/dl), média $\pm$ DP	135 ± 95

NOTAS: IMC: índice de massa corporal. DP: desvio-padrão. SPECT: cintilografia de perfusão miocárdica.

A população avaliada pelo escore de risco de Framingham, entre os homens, demonstrou risco intermediário (entre 10 a 20%), já entre as mulheres, embora com uma pontuação mais elevada, o escore demonstrou baixo risco (abaixo de 10%).²⁵

Todos os 42 pacientes completaram o protocolo de tomografia com uma média de exposição de dose de radiação⁶⁶ de $9,3 \pm 4,6$ mSv. (Tabela 5). A dose média de radiação concernente ao SPECT foi $14,6 \pm 4,4$ mSv.

Tanto o EC quanto o RT foram efetuados com dose de radiação média abaixo de 1 mSv.

A dose média de radiação da perfusão de estresse e de repouso foi baixa e semelhante (3,8 mSv). Isso se deve ao fato de que, na perfusão de estresse, foi usado um FOV restrito, e, como citado anteriormente, calculado para ser o menor possível para evitar exposição à radiação ionizante. Já na perfusão de repouso, embora com o FOV maior assegurando tanto as artérias coronárias como todo o miocárdio do ventrículo esquerdo, foi utilizada somente uma curta porção do segmento RR do eletrocardiograma (70-80%). Isto assegurou uma menor exposição à radiação e, além de tudo, ambas as fases de perfusão ainda foram realizadas com um único batimento cardíaco, o que contribuiu de forma significativa para queda da radiação.

Um ponto importante é o tempo de aquisição da imagem de perfusão de estresse. Isso significa o tempo em segundos desde o início da infusão do contraste no acesso venoso periférico até aquisição da imagem. O nosso protocolo demonstrou um tempo de aquisição ao redor de 18 ± 4 segundos (Gráfico 1), o que confere com a média de tempo de aquisição recomendada em outros trabalhos semelhantes.⁴⁹

Adquirir a perfusão de estresse no tempo certo é fundamental para uma contrastação adequada entre o miocárdio remoto e isquêmico.

Gráfico 1: Tempo de aquisição em segundos da PMT de estresse dos 42 pacientes do protocolo de tomografia.

A frequência cardíaca pós-estresse, na fase de perfusão de repouso/angiotomografia coronariana, foi, em média, $62,7 \pm 9$ bpm. Esta frequência cardíaca mais elevada não diminuiu a qualidade de imagem, demonstrado pelo valor médio de 1,8 (1-5) para análise da anatomia coronariana.

Os pacientes apresentaram raros e leves efeitos adversos no protocolo da tomografia, em três casos, referindo náusea concernente à infusão do contraste. Apesar de 4 pacientes apresentarem pressão arterial $\leq 90/70$ mmHg na fase de perfusão de repouso, não houve casos de hipotensão sintomática, tendo seus níveis pressóricos corrigidos após uso de solução salina ao final do protocolo de tomografia.

Tabela 5: Dados do protocolo de perfusão miocárdica de estresse pela tomografia nos pacientes com BRE.

Dose de radiação efetiva (mSv)	Valores
Dose total de radiação, média $\pm$ DP	9,3 $\pm$ 4,6
Escore de Cálcio, média $\pm$ DP	0,8 $\pm$ 0,3
Perfusão Estresse, média $\pm$ DP	3,8 $\pm$ 3
Perfusão Repouso, média $\pm$ DP	3,7 $\pm$ 2
Realce tardio, média $\pm$ DP	0,8 $\pm$ 0,4
SPECT*, média $\pm$ DP	14,6 $\pm$ 4,4
Outros parâmetros	3 $\pm$ 1,2
Tempo de aquisição PMT estresse, média $\pm$ DP (segundos)	18 $\pm$ 4
Total de contraste, média $\pm$ DP (ml)	131 $\pm$ 10,3
Qualidade de imagem (análise subjetiva) da ATC , média	1,8
β -bloqueadores, média $\pm$ SD	3 $\pm$ 1,2
Frequência cardíaca (bpm)	
Frequência cardíaca basal na sala de TC, média $\pm$ DP	71,1 $\pm$ 11,6
Frequência cardíaca no estresse, média $\pm$ DP	87,3 $\pm$ 12,2
Aumento da frequência cardíaca com dipiridamol, média (%)	18%
Frequência cardíaca no repouso (pós-estresse) média $\pm$ DP	62,7 $\pm$ 9

*Em dois pacientes, foi usado Tálzio-201 e, no restante dos pacientes, foi usado ^{99m}TC-sestamibi.

NOTAS: DP: desvio-padrão. mSv: miliSievert.

4.2 Resultados do protocolo de tomografia e SPECT

Os resultados da acurácia diagnóstica por pacientes e por territórios foram realizados para o protocolo de tomografia e o SPECT, usando o QCA como referência e a ATC para aqueles casos sem CATE, considerando estenose coronariana significativa $\geq 70\%$ de redução luminal do diâmetro do vaso. (Tabela 6 A e B).

Tabela 6 A e B: Acurácia diagnóstica do protocolo de tomografia e do SPECT na análise por paciente e por território.

A	Análise por paciente					Análise por território			
	PMT	ATC	RT	SPECT isquemia e/ou def. fixo	SPECT* isquemia	PMT	ATC	RT	SPECT
Sensibilidade	86%	86%	43%	97%	50%	63%	85%	23%	44%
Especificidade	81%	94%	100%	32%	81%	86%	94%	99%	81%
VPP	80%	92%	100%	56%	70%	65%	85%	93%	50%
VPN	87%	88%	67%	92%	65%	84%	94%	75%	77%
Acurácia	83%	90%	73%	63%	67%	79%	91%	77%	70%
Kappa	0,67	0,8	0,42	0,28	0,32	0,49	0,78	0,29	0,26

B	Análise por paciente				Análise por território		
	PMT	RT	SPECT isquemia e/ou def. fixo	SPECT [†] isquemia	PMT	RT	SPECT
Sensibilidade	86%	22%	100%	50%	63%	22%	44%
Especificidade	89%	99%	29%	86%	91%	99%	86%
VPP	80%	86%	41%	63%	65%	86%	46%
VPN	93%	82%	100%	77%	90%	82%	85%
Acurácia	88%	83%	52%	74%	85%	83%	77%
Kappa	0,74	0,29	0,2	0,38	0,55	0,29	0,3

NOTAS: PMT – perfusão miocárdica pela tomografia. RT – realce tardio miocárdico pela tomografia. SPECT – cintilografia de perfusão miocárdica. VPP – valor preditivo positivo. VPN – valor preditivo negativo.

A – Dados referentes a 30 pacientes e 90 territórios usando o QCA como método de referência (considerando estenose coronariana $\geq 70\%$).

B – Dados referentes a 42 pacientes e 126 territórios usando o QCA em 30 pacientes e a ATC em 12 pacientes que não realizaram CATE como referências. (considerando estenose coronariana $\geq 70\%$).

* $p=0,122$ [†] $p=0,067$. Demais resultados com significância estatística $p<0,05$.

4.2.1 Resultados do protocolo de tomografia e SPECT na avaliação por paciente com o padrão de referência QCA

Analisando-se os resultados da PMT, somente nos casos em que se submeteram ao CATE (30 pacientes, e determinando estenose $\geq 70\%$ pelo QCA como padrão de referência; sensibilidade, especificidade, valores

preditivos positivo e negativo, e acurácia para a análise por paciente foi 86%, 81%, 80%, 87% e 83%, respectivamente ($p < 0,001$). Kappa de 0,67 refletiu uma substancial concordância entre a PMT e o QCA. (Figura 10).

Figura 10: Paciente n. 23. Caso normal e concordância entre os métodos (PMT, ATC, SPECT, QCA e RT).

NOTAS: (A) PMT de estresse e (B) repouso normais. (C) RT normal. (D) SPECT de estresse e (E) repouso normais. (F) QCA mostrando artérias normais sem comprometimento aterosclerótico. (G) ATC normal nas imagens de reformatação curva.

A prevalência do RT foi 20%, sendo presente em 6/30 pacientes. O RT demonstrou excelente especificidade (100%) e valor preditivo positivo (100%) com limitada sensibilidade (43%), porém com significativa acurácia diagnóstica (73%) ($p = 0,005$) (Figura 11).

Figura 11: Paciente n. 28. Caso ilustrativo demonstrando melhor correlação entre PMT/ATC com QCA do que o SPECT

NOTAS: (A) Discreta isquemia na parede apical no SPECT demonstrado por setas amarelas no estresse e normal em repouso. (B) ATC evidenciando estenose importante no ramo obtuso marginal em sua porção proximal na reformatação multiplanar curva (acima) e no CATE (abaixo). (C) Estenose grave na porção proximal e média da artéria descendente anterior evidenciada por imagens de ATC em reformatação multiplanar curva (acima) e no CATE (abaixo). (D) PMT na projeção de 4-câmaras demonstrando isquemia das paredes lateral e apical (setas pretas). (E) PMT em projeção de eixo curto mostrando isquemia nas paredes anterior e lateral (seta preta). (F) Presença de RT na parede anterolateral (seta preta).

Resultados concernentes ao SPECT, na avaliação por paciente, na mesma população avaliada apenas pelo QCA (estenose $\geq 70\%$) como padrão de referência, e considerando isquemia miocárdica e/ou defeito fixo, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e acurácia foram 97%, 32%, 56%, 92% e 63%, respectivamente ($p=0,045$), com kappa de 0,28, indicando considerável concordância com o método de referência.

Quando analisado o SPECT somente sobre o ponto de vista de isquemia miocárdica, a prevalência nesta população foi de 33% (10/30 pacientes). Nota-se uma diminuição da sensibilidade (50%) com incremento da especificidade

(81%) e acurácia final (67%), quando comparado à análise anterior, todavia, sem significância estatística $p=0,122$.

A extensão e a gravidade de isquemia miocárdica foram quantificadas pelo SPECT por meio do SDS. Entre os 10 pacientes com isquemia, 2 apresentaram isquemia em grau leve, 5 pacientes em grau moderado e 3 em grau severo, porém sem correlação estatística com o QCA considerando estenose $\geq 70\%$ ($p=NS$).

Dos 30 pacientes avaliados, 12/30 possuíam SSS <4 pontos; 10/30 com SSS entre 4 e 8 pontos; 5/30 com SSS entre 9 e 13 pontos, e 3/30 com SSS $\geq$ de 14 pontos.

A prevalência do SSS ≥ 4 pontos, que é considerada como anormalidade perfusional ao estresse, foi de 60% (18/30 pacientes). Quando essa pontuação foi correlacionado com o QCA (estenose $\geq 70\%$), sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e acurácia foram 84%, 53%, 58%, 82% e 67%, respectivamente ($p=0,057$).

Avaliando-se a função segmentar do ventrículo esquerdo no SPECT e correlacionando com o QCA (estenose $\geq 70\%$), é demonstrada uma especificidade baixa (31%) e moderados valores de sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo 77%, 47% e 62%, respectivamente, sem significância estatística.

Não houve diferença estatisticamente significativa na fração de ejeção medida pelo SPECT nesses 30 pacientes entre os grupos com DAC $\geq 70\%$ e DAC $< 70\%$ pelo QCA, $41\pm 20\%$ vs. $44\pm 16\%$, respectivamente, $p=0,684$.

4.2.2 Resultados do protocolo de tomografia e SPECT na avaliação por território com o padrão de referência QCA

Na avaliação por território coronariano (n=90 territórios), incluindo apenas os pacientes submetidos ao CATE, tendo como referência estenose coronariana pelo QCA $\geq 70\%$, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, e acurácia, os valores para a PMT foram 63%, 86%, 65%, 84% e 79%, respectivamente ($p < 0,001$) (Figuras 12, 13 e 14).

Em uma subanálise, avaliando especificamente o território anterior (n=30), com o mesmo padrão de referência QCA $\geq 70\%$, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, e acurácia diagnóstica da PMT foram 83%, 78%, 71%, 87% e 80%, respectivamente ($p = 0,0022$).

Figura 12: Paciente n. 42. Caso ilustrativo de falso-positivo de SPECT causado por BRE.

NOTAS: (A) SPECT de estresse e (B) repouso mostrando defeito fixo de perfusão na parede anteroseptal (seta branca). (C) ATC em imagens de reformatação curva multiplanar e (D) CATE mostrando artéria coronária descendente anterior normal sem comprometimento aterosclerótico. (E) PMT normal ao estresse e (F) ao repouso. (G) RT normal.

Figura 13: Paciente n. 31. Caso ilustrativo de falso-negativo da PMT e ATC.

NOTAS: (A) SPECT de estresse e (B) repouso mostrando isquemia na parede septal (seta branca). (C) Estenose importante no CATE localizado na porção média da artéria coronária descendente anterior (seta preta) (D) ATC nas imagens de reformatação curva mostra placa calcificada na porção média da artéria descendente anterior sendo considerada como moderada estenose (seta branca). (E) PMT de estresse, em diferentes fases, tendo sido avaliada como artefato na parede septal (seta preta), e o resultado final sendo considerado como PMT normal. (F) PMT normal ao repouso. (G) RT normal.

Na avaliação do SPECT por território coronariano, tendo o mesmo padrão de referência QCA $\geq 70\%$ e relacionando apenas os pacientes com isquemia miocárdica, excluindo aqueles com defeito fixo de perfusão, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, e acurácia foram de 44%, 81%, 50% e 77%, 70%, respectivamente, com significância estatística ($p=0,019$).

Figura 14: Paciente n. 9. Caso de concordância parcial entre SPECT e CATE, e excelente correlação entre ATC/PMT com o CATE.

NOTAS: (A) Estenose grave do ramo diagonal no CATE (seta preta) e na ATC na imagem de reformatação multiplanar curva (seta branca). (B) Artéria coronária direita normal visualizada em ambas as técnicas (a esquerda CATE e a direita ATC). (C) Isquemia anterior e anterolateral demonstrada pela PMT de estresse no eixo curto (seta preta) com o repouso normal (lado direito). (D) Isquemia na PMT de estresse na projeção em 2-câmaras (seta preta) e normal na PMT de repouso (lado direito). (E) Defeito fixo de perfusão nas paredes inferior e anterior apical (setas brancas). (F) RT normal.

A análise específica do território anterior ($n=30$) nessa mesma população e estabelecendo o mesmo padrão de referência, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, e acurácia diagnóstica do SPECT para isquemia miocárdica foram 58%, 83%, 70% 75% e 74%, respectivamente ($p=0,045$).

Quando comparado o território anterior cujos resultados seriam mais influenciados pela presença de BRE, averiguou-se que há uma melhor acurácia diagnóstica da PMT sobre o SPECT (80% vs. 74%), à custa,

principalmente, da sensibilidade da PMT em relação ao SPECT (83% vs. 58%). (Tabela 7).

Assim como na avaliação por paciente, na avaliação por território, nota-se que o RT apresenta limitada sensibilidade (23%) com elevada especificidade (99%), valor preditivo positivo (93%) e acurácia (77%) ($p < 0,001$).

Tabela 7: Acurácia diagnóstica da PMT e do SPECT na análise por território coronariano específico.

	PMT			SPECT		
	DA [*]	Cx [†]	CD [*]	DA [†]	Cx [*]	CD [*]
Sensibilidade	83%	78%	33%	58%	33%	33%
Especificidade	78%	86%	92%	83%	81%	79%
VPP	71%	70%	50%	70%	43%	28%
VPN	87%	90%	85%	75%	74%	82%
Acurácia	80%	83%	80%	74%	67%	70%

NOTAS: DA – artéria coronária descendente anterior. Cx – artéria coronária circunflexa. CD – artéria coronária direita. PMT – perfusão miocárdica pela tomografia. SPECT – cintilografia de perfusão miocárdica. VPP - valor preditivo positivo. VPN - valor preditivo negativo.

* $p=0,002$; [†] $p=0,0017$; [†] $p=0,045$; * $p=NS$ ($>0,05$).

4.2.3 Resultados do protocolo de tomografia e SPECT na avaliação por paciente com o padrão de referência QCA e ATC

Dos pacientes que não realizaram o CATE ($n = 12$), 30% ($n = 4$) apresentaram artérias coronárias normais, 53% ($n = 6$) apresentaram estenose discreta, e apenas dois pacientes com estenose moderada (estenose coronariana ao redor de 50-60%) na análise pela ATC. Nenhum paciente tinha estenose avaliada como sendo superior a 70%.

Houve uma diferença discreta da acurácia diagnóstica da PMT a favor do grupo total de pacientes (42 pacientes), quando comparado ao grupo que se submeteu ao CATE (30 pacientes) (88% vs. 83%).

Quando analisamos todos os 42 pacientes, utilizando QCA (estenose $\geq 70\%$) e a ATC (estenose $\geq 70\%$) para aqueles sem CATE, como método de referência na avaliação por paciente, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e acurácia foram 86%, 89%, 80%, 93% e 88% para a PMT ($p=0,001$), respectivamente, com substancial concordância com os padrões de referência (kappa 0,74).

No tocante ao SPECT, utilizando isquemia e/ou fibrose, os valores foram de 100%, 29%, 41%, 100% e 52%, respectivamente ($p=0,037$), com pobre concordância entre o SPECT e os padrões de referência (kappa 0,20). Avaliando somente isquemia pelo SPECT com os mesmos padrões de referência, houve um decréscimo dos valores de sensibilidade e valor preditivo negativo (50% e 77%), respectivamente, porém tornando o exame mais específico e acurado (86% e 74%), respectivamente.

4.2.4 Resultados do protocolo de tomografia e SPECT na avaliação por território com o padrão de referência QCA e ATC

Utilizando o mesmo grupo (42 pacientes), agora em uma análise por território ($n = 126$), sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e acurácia foram para a PMT de 63%, 91%, 65% e 90% e 85% ($p < 0,001$), respectivamente, com moderada concordância (kappa 0,55).

A mesma análise para o SPECT demonstrou 44%, 86%, 46% e 85% e 77% ($p=0,002$), com considerável concordância entre os métodos (kappa 0,3).

4.2.5 Resultados da angiotomografia coronariana com o padrão de referência QCA

Trinta pacientes foram submetidos ao CATE e apenas um paciente apresentou complicação vascular (hematoma local leve no local da punção).

Quanto ao número de artérias coronárias comprometidas (DA, Cx e CD), encontramos:

- 9/30 pacientes (30%) tinham artérias coronárias normais;
- 3/30 pacientes (10%) tinham DAC, porém, com discreta obstrução coronariana (estenose <50%);
- 4/30 pacientes (13,5%) tinham estenose coronariana em um único vaso (estenose >50%);
- 2/30 pacientes (6,5%) eram biarteriais (estenose >50%);
- 12/30 pacientes (40%) possuíam doença triarterial (estenose >50%).

Avaliando-se o desempenho diagnóstico da ATC, na análise por paciente e por território, tendo como método de referência padrão o QCA e estabelecendo a estenose coronária $\geq 70\%$ como hemodinamicamente significativa, ocorreu uma substancial concordância com kappa de 0,8 e 0,78, respectivamente, com excelente acurácia diagnóstica, estabelecida pela área sob curva ROC de 0,9 e 0,89, respectivamente ($p < 0,001$) (Figura 15 A e B).

A qualidade da ATC permaneceu adequada mesmo após a fase do estresse. Houve uma queda da frequência cardíaca média de 87 bpm durante a fase do estresse para 63 bpm usando em média 15mg de metoprolol intravenoso. Isso se refletiu na qualidade dos exames de ATC, sendo que, do total de 42 exames do protocolo, 22 apresentaram nota 1; 11 nota 2; 7 nota 3 e

2 nota 4, ou seja, mais da metade das ATC foram de qualidade boa ou excelente, demonstrado por um índice de qualidade médio de 1,8.

Em apenas um paciente, ocorreu limitação da avaliação luminal. Os segmentos 2 e 3 da coronária direita deste paciente apresentaram-se com limitada avaliação luminal devido à presença de artefatos causados pela frequência cardíaca elevada no momento da aquisição em repouso.

Figura 15 A e B: Curvas ROC da ATC na avaliação por paciente e por território, tendo o QCA com estenose $\geq 70\%$ como padrão de referência.

NOTAS: (A) Análise por paciente ($n=30$) ROC 0.9 (IC 95% 0-1.0) $p<0.001$. (B) Análise por território ($n=90$) ROC 0.89 (IC 95% 0.8-0.98) $p<0.001$.

4.2.6 Resultados do escore de cálcio coronariano

Avaliando o EC do grupo de pacientes submetido ao CATE ($n=30$), verificou-se que há uma íntima relação da carga de DAC pelo EC com o grau de obstrução coronariana. Isso ficou demonstrado pelo escore de Agatston médio de 33 (0-153) e percentil 57 (1-91) de acordo com sexo, raça e idade⁶⁷

para o grupo sem estenose (< 70% de redução luminal) e um escore de Agatston médio de 512 (244-814) e no percentil 93 (91-98) $p < 0,001$ no grupo com estenose coronária ($\geq 70\%$ redução luminal).

4.3 Avaliação conjunta da angiografia coronariana e perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada

A associação da perfusão miocárdica de estresse à angiografia coronária pela tomografia melhorou significativamente a acurácia do método, quando comparada aos métodos perfusionais isolados, como mostrado nas Figuras 16 e 17.

Esse acréscimo considerável na acurácia diagnóstica em ambos os métodos perfusionais (PMT e SPECT) quando adicionado à ATC na avaliação conjunta é nítida tanto na análise por paciente quanto na análise por território.

O resultado mais consistente foi encontrado na avaliação conjunta do SPECT+ATC, tanto na avaliação por território como por paciente, demonstrado por uma área sobre a curva ROC de 0,91 e 0,93, respectivamente, ambas com significância estatística.

A análise do teste combinado da PMT+ATC também demonstrou excelente acurácia em ambas as análises. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as curvas ROC do SPECT+ATC e da PMT+ATC.

Ao focar no valor diagnóstico agregado da (ATC+PMT) realizado por um único exame, como é o caso do nosso protocolo, nota-se superioridade diagnóstica quando comparado ao SPECT, com diferenças entre curvas ROC

de 0,259 e 0,277, para avaliação por território e por paciente, respectivamente ($P < 0,05$).

Curvas ROC	p	Diferenças entre curvas
PMT vs. SPECT	0,066	0,124
PMT+ATC vs. PMT	0,0024	0,135
SPECT+ATC vs. PMT	0,0019	0,169
PMT+ATC vs. SPECT	<0,0001	0,259
SPECT +ATC vs. SPECT	<0,0001	0,295
SPECT+ATC vs. PMT+ATC	0,3166	0,034

Figura 16: Comparação entre as curvas ROC na avaliação por território

NOTAS: PMT – perfusão miocárdica pela tomografia. SPECT- cintilografia de perfusão miocárdica (isquemia). SPECT + DEF. FIXO – cintilografia de perfusão miocárdica (isquemia e/ou defeito fixo). ATC – angiotomografia coronariana.

Curvas ROC	p	Diferenças entre curvas
PMT vs. SPECT	0,038	0,21
PMT+ATC vs. PMT	0,3	0,067
SPECT+ATC vs. PMT	0,27	0,092
PMT+ATC vs. SPECT	0,01	0,277
SPECT+ATC vs. SPECT	0,0014	0,308
SPECT+DEF.FIXO vs. PMT	0,054	0,179
SPECT+DEF.FIXO vs. SPECT	0,74	0,031
SPECT+ATC vs. SPECT+DEF.FIXO	0,001	0,277
PMT+ATC vs. SPECT+ DEF.FIXO	0,0045	0,246

Figura 17: Comparação entre as curvas ROC na avaliação por paciente

NOTAS: PMT – perfusão miocárdica pela tomografia. SPECT - cintilografia de perfusão miocárdica (isquemia). SPECT+DEF.FIXO – cintilografia de perfusão miocárdica (isquemia e/ou defeito fixo). ATC – angiotomografia coronariana.

Os resultados da acurácia diagnóstica para o valor agregado da ATC +PMT, tanto para avaliação por paciente como por território, demonstraram excelente acurácia diagnóstica quando comparados com os métodos perfusionais isolados, principalmente quando foi comparado a ATC+PMT com o SPECT (Gráfico 2 e 3).

Gráfico 2: Acurácia diagnóstica na avaliação por território (90 territórios) - PMT, SPECT e avaliação conjuntada PMT+ ATC.

NOTAS: VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo.

PMT – perfusão miocárdica pela tomografia, SPECT- cintilografia de perfusão miocárdica (isquemia), ATC – angiotomografia coronariana.

Gráfico 3: Acurácia diagnóstica na avaliação por pacientes (30 pacientes) - PMT, SPECT e avaliação conjuntada PMT+ ATC.

NOTAS: VPP – valor preditivo positivo. VPN – valor preditivo negativo.

PMT – perfusão miocárdica pela tomografia. SPECT- cintilografia de perfusão miocárdica (isquemia). ATC – angiotomografia coronariana.

4.4 Avaliação interobservador do SPECT e da tomografia

Os resultados concernentes à variabilidade interobservador estão expostos no Gráfico 4. A concordância na avaliação da ATC e do RT alcançaram índices muito relevantes, mas sem significância estatística.

Comparando-se os protocolos de perfusão (PMT vs. SPECT), a PMT atingiu um maior grau de concordância total interobservador em 77% dos casos (23 dos 30 pacientes), com discreta superioridade em relação às leituras do SPECT cuja concordância ocorreu em 70% dos casos (21 dos 30 pacientes), porém sem significância estatística ($p=0,67$). Adicionando também os casos de discordância parcial, quando havia uma concordância entre os observadores sobre exames alterados/positivos ou normais, porém uma discordância nos territórios, ocorre uma elevação para 90% de concordância entre os exames de PMT vs. 83% do SPECT.

Em cinco casos (17%) no SPECT e em três casos (10%) da PMT, houve uma discordância total entre os observadores. Essa ponderação ocorria quando os leitores não concordavam quanto à leitura dos resultados dos exames entre alterados e normais.

Gráfico 4: Concordância entre os observadores do SPECT e da tomografia.

* $p=0,045$. Demais observações sem significância estatística. ($p>0,05$)

Dentre os 30 pacientes que foram encaminhados ao CATE, 15 (50%) apresentaram influência do BRE no laudo final do SPECT. Desses 15 pacientes reportados com alteração no SPECT devido ao BRE, 9 pacientes (60% do total de pacientes) não apresentavam doença hemodinamicamente significativa (estenose $<70\%$) pelo método de referencia QCA, sendo que a grande maioria desses pacientes apresentavam artérias coronárias angiograficamente normais e sem evidência de DAC.

Foi nesta população sem doença hemodinamicamente significativa que ocorreu o maior percentual de dúvida diagnóstica entre os médicos nucleares no SPECT demonstrado por 45% (4/9 pacientes) em concordância total, 45% (4/9 pacientes) em discordância total, conforme evidenciado na Figura 18.

No grupo de pacientes com doença hemodinamicamente significativa (estenose $\geq 70\%$), correspondendo a 6/15 pacientes, apesar da dúvida diagnóstica em razão da presença do BRE, apresentou concordância total entre os observadores em quase todos os casos sem nenhuma discordância total.

Figura 18: Influência do BRE no laudo final do SPECT correlacionado com a presença de doença hemodinamicamente significativa (QCA $\geq 70\%$).
 NOTAS: BRE – bloqueio de ramo esquerdo. SPECT – cintilografia de perfusão miocárdica. QCA - angiografia coronariana quantitativa. Fibrose – defeito fixo de captação pelo SPECT. Isquemia – defeito reversível de captação pelo SPECT.

5 DISCUSSÃO

A singularidade deste estudo baseia-se em ser o primeiro a analisar a acurácia diagnóstica da PMT e a combinação da angiotomografia coronariana e perfusão miocárdica ao estresse com dipiridamol em pacientes com BRE, utilizando o tomógrafo de última geração com 320 detectores.

Utilizando um protocolo personalizado de estresse pela tomografia, viável e abrangente, foi capaz de avaliar imagens de perfusão miocárdica durante o estresse e o repouso, anatomia coronariana e realce tardio com boa acurácia diagnóstica, com baixa taxa de eventos adversos, e aceitável duração e dose de radiação.

Isquemia miocárdica representa um importante fator determinante de eventos clínicos adversos.⁶⁸ A revascularização miocárdica das lesões coronarianas que induzem isquemia melhorara o *status* funcional e traz benefícios nos desfechos clínicos.⁶⁹⁻⁷¹ Portanto, com a identificação de estenose coronariana significativa pela ATC, os pacientes habitualmente irão necessitar de testes adicionais funcionais, o que acarreta em custos, e, dependendo da modalidade utilizada, também há exposição à radiação ionizante. Entre esses testes funcionais, a PMT tem sido avaliada⁷² e se tornou mais uma opção ao cardiologista para investigação de isquemia miocárdica. A sensibilidade da PMT varia de 79% a 97% e a especificidade de 72% a 98% dependendo do tipo de tomógrafo, referência angiográfica, população estudada e se a análise for por paciente ou território.⁷²

A fim de confirmar defeitos de perfusão durante a aquisição de estresse, principalmente em relação à parede septal devido ao BRE, foi realizada a aquisição prospectiva incluindo uma fase sistólica e diastólica (40-80% do intervalo RR do eletrocardiograma), com o objetivo de encontrar um defeito de perfusão verdadeiro presente em ambas as fases.

A presença de falsos negativos da PMT pode ser secundária à pequena dimensão do defeito de perfusão, ao inadequado nível e janela de visualização e artefatos de movimento sobrepostos que impedem uma avaliação precisa de certos territórios. A presença de falsos negativos também está relacionada ao tempo de aquisição da PMT de estresse. Utilizando o mecanismo de primeira passagem, a aquisição das imagens no tempo ideal garante a maior contrastação entre o miocárdio isquêmico e remoto, já uma aquisição mais tardia tende a diminuir essa diferenciação da densidade miocárdica, porque tanto o miocárdio hipoperfundido como o saudável já foram perfundidos de maneira semelhante. O tempo médio de aquisição da PMT de estresse foi 18 ± 4 segundos, o que é recomendado na maioria dos trabalhos na área,⁴⁹ conferindo maior ponto de contrastação do miocárdio.

A avaliação conjunta da PMT a ATC em um único exame foi recentemente descrita e validada.^{47,49,52,53} A associação dos métodos anatômico e funcional em um só teste pode trazer informações úteis ao cardiologista, como o grau de obstrução e sua respectiva repercussão funcional por meio da identificação e da quantificação dos déficits perfusionais. Além das informações sobre a isquemia miocárdica, a associação da PMT também pode ser útil, dando valor adicional para alguns segmentos não

avaliáveis da ATC (por exemplo, artefato de movimento ou calcificações excessivas), assim, melhorando a precisão diagnóstica nestas situações.^{47,52}

A avaliação conjunta da PMT e da ATC também tem um papel considerável quando há situações cujos resultados apresentam lesões anatômicas moderadas (redução luminal entre 50 e 69%), tendo a PMT um papel importante na tomada de decisão clínica.⁴⁷

A adição da ATC ao exame de perfusão miocárdica pode auxiliar na detecção de exames falsos positivos perfusionais, como artefatos de endurecimento de feixe do raio-X, no caso da PMT, e defeitos de perfusão causados pelo BRE, no SPECT, e, ainda, alguns casos de exames falsos-negativos do SPECT, como DAC triarterial ou isquemia balanceada.

Este estudo demonstrou que a avaliação combinada da perfusão e anatomia pode identificar a melhor estratégia terapêutica para os pacientes, evitando procedimentos invasivos desnecessários.

O que irá definir o critério de escolha do método funcional nessa população com BRE na prática clínica talvez seja aquele método conjunto que, além de seguro e acurado, exponha o paciente a menor dose de radiação. Usando esse protocolo de tomografia de estresse em pacientes com BRE, pode-se avaliar a presença, a extensão e a gravidade da DAC. A dose de radiação total de $9,3 \pm 4,6$ mSv do protocolo de tomografia foi menor do que o SPECT que forneceu avaliação da perfusão sem anatomia coronária. Além disso, quando este estudo foi realizado, não se dispunha, neste tomógrafo com 320 canais, a tecnologia AIDR (*Adaptive Iterative Dose Reduction*) que, provavelmente, reduziria mais ainda a dose de radiação.

Apesar do fato da PMT não ser uma aquisição dinâmica, há uma grande oportunidade de visualizar as diferenças de atenuação de raio-X entre miocárdio isquêmico e remoto. Além do mais, existem potenciais vantagens da PMT sobre o SPECT, que são a habilidade de adquirir imagem em alta resolução espacial isotrópica e tridimensional que permitem a visualização de pequenos defeitos perfusionais não detectados pelo SPECT e uma correlação quase que exata da anatomia coronariana com a perfusão miocárdica em um único exame⁴⁸ (Figuras 19 A e B). Isso pode ser de particular interesse para a decisão e manejo da revascularização miocárdica.

Figura 19 A e B – Correlação espacial entre a angiotomografia coronariana com a perfusão miocárdica pela tomografia.

NOTAS:

- A. Angiotomografia coronariana. Seta lilás: lesão coronariana importante no terço proximal da artéria circunflexa. Seta amarela: topografia do defeito perfusional localizado na parede lateral basal na angiotomografia coronariana em reconstrução tridimensional.
- B. Perfusão miocárdica pela tomografia. Seta amarela: defeito perfusional na parede lateral basal correspondendo ao mesmo local da reconstrução tridimensional da seta amarela da figura A.

Ainda existem dúvidas em relação à análise da PMT que incluem: janela e nível ideal para visualização, fase cardíaca, espessura de corte e algoritmo de reconstrução.⁴⁸

Também não há consenso na PMT sobre qual fase deve ser realizada primeiro: a fase de estresse farmacológico ou a fase de perfusão em repouso incluindo a angiotomografia de coronariana. Ambas as modalidades têm suas particularidades. Realizando a fase de estresse farmacológico primeiro, garante-se um miocárdio livre de contraste iodado e se evita uma potencial interferência desse na avaliação da perfusão miocárdica. Em contrapartida, como não se tem acesso à anatomia coronária quando se faz primeiramente a fase de perfusão de estresse, torna-se desnecessário sua realização em pacientes que, eventualmente, possuam artérias coronárias normais ou com mínima/discreta doença.

Já a vantagem da realização da fase de repouso com ATC previamente ao estresse, tem a intenção de se garantir uma ATC com melhor qualidade devido a uma frequência cardíaca mais baixa, porém, com a frequente administração de betabloqueadores na fase de repouso, previamente ao estresse, poderia diminuir a extensão e a severidade do defeito perfusional miocárdico, resultando na diminuição da acurácia do método e subestimação de DAC hemodinamicamente significativa.⁷³⁻⁷⁵

Assim, o protocolo deve ser particularizado para cada paciente de acordo com a sua maior necessidade (anatomia vs. avaliação funcional).

O EC fornece informações relevantes acerca da carga de aterosclerose coronariana com implicações prognósticas. O EC é um marcador melhor da extensão da aterosclerose coronária do que um preditor de severidade de estenose coronariana, ou seja, quanto maior o seu valor, maior a chance de possuir um estenose hemodinamicamente significativa.^{76,77} Esses achados se

confirmaram no nosso trabalho quando houve uma correlação significativa entre EC e estenose coronariana $\geq 70\%$ pelo CATE.

A baixa prevalência de RT foi em decorrência da maioria dos pacientes não possuir lesões coronarianas importantes/oclusões. Assim, o RT deve ser testado também nesse cenário. Além de determinar a fibrose miocárdica consequente a um infarto prévio, pode ser útil nos casos em que se tem déficit perfusional em ambas as fases (estresse e repouso), fornecendo, assim, informações relevantes acerca da viabilidade miocárdica. A sua realização relativamente fácil sem a necessidade de mais infusão de contraste encoraja a sua realização dentro do protocolo de tomografia de estresse.

Neste trabalho, também pode-se evidenciar a superioridade da qualidade de imagem da PMT de estresse adquirida com frequência cardíaca mais baixa ($\sim 60-70$ bpm) quando comparado à frequência cardíaca mais elevada (>70 bpm).

Apesar disso, mesmo com a frequência cardíaca mais elevada durante a fase de estresse ($87,3 \pm 12$ bpm), os resultados não parecem ter afetado a acurácia diagnóstica da perfusão miocárdica de estresse.

O trabalho demonstrou uma qualidade média da ATC de 1,8 com imagens adquiridas com uma frequência cardíaca média de $62,7 \pm 9$ bpm, tendo apenas um caso de limitação diagnóstica. Isso significa o alto poder de resolução do tomógrafo mesmo em frequências cardíacas mais elevadas.

As aquisições da perfusão e da ATC foram realizadas com apenas um único batimento cardíaco, com intuito de se diminuir a exposição à radiação ionizante, entretanto, se fossem utilizados dois ou três batimentos cardíacos, de acordo com a frequência cardíaca no momento da aquisição, isso poderia

melhorar tanto a resolução temporal não só da PMT como também da ATC, diminuindo o aparecimento de artefatos de movimento, dessa forma, contribuindo mais para melhorar a acurácia diagnóstica, todavia com aumento significativo da radiação.

O BRE não influenciou de forma significativa a PMT a ponto de alterar parâmetros de acurácia diagnóstica como no SPECT. Uma explicação para este fenômeno é que os métodos possuem mecanismos de ação diferentes. A PMT baseia-se no mecanismo de perfusão de primeira passagem, independentes das alterações cinéticas provocadas pelo BRE. O SPECT apoia-se na captação do radiofármaco que tem uma particularidade que consiste na sua capacidade de penetrar na célula miocárdica em nível mitocondrial e aí permanecer, sendo dependente de fluxo e também da integridade celular. A redução da perfusão é causada pela dissincronia de contração septal, pois a contração (despolarização) desta região coincide com o final da sístole ventricular, levando à compressão das artérias septais no início da diástole ventricular, período em que se faz a perfusão coronária. Assim, com o aumento da frequência cardíaca, ocorre diminuição do tempo de diástole e, conseqüentemente, diminuição do fluxo coronário para a parede septal devido à compressão dos ramos septais pela dissincronia de contração septal.^{20,78} Acredita-se ser esse o principal mecanismo para menor captação do radiofármaco na parede septal.

Recentemente, estudos^{48,49} em populações gerais têm comparado a acurácia diagnóstica da PMT com o SPECT, demonstrando resultados semelhantes entre os métodos.

O SPECT é, frequentemente, utilizado para detecção de DAC em pacientes com BRE. Nessa população, o SPECT com vasodilatadores apresenta uma sensibilidade que varia ao redor de 73 a 100% e especificidade de 75 a 90%.⁷⁹ A frequente presença de defeitos septais, anterior e apical, na ausência de DAC, diminui sua especificidade, no entanto, tem sido mostrado que a última pode ser melhorada usando estresse farmacológico com dipiridamol.^{19,80,81}

Outros fatores também podem estar relacionados a menor especificidade do SPECT nos pacientes com BRE, tais como: fatores técnicos, efeito do volume parcial e atenuação.^{82,83}

Em dois casos, o SPECT foi realizado com Tálzio-201. O ^{99m}Tc-Sestamibi nas imagens de perfusão miocárdica da Medicina Nuclear é amplamente mais usado do que o Tálzio-201. Isso se deve ao fato de que o Tálzio-201 apresenta baixa energia, alta radiação e imagens de pior qualidade quando comparado ao ^{99m}Tc-sestamibi. Todavia, as recomendações da diretriz nacional e dos *guidelines* internacionais^{84,85} aventam a possibilidade de realizar perfusão miocárdica em pacientes que estão investigando isquemia miocárdica utilizando o Tálzio-201 e, por esse motivo, mantivemos os dois pacientes que realizaram Tálzio-201 na análise final do estudo.

Com o *gated-SPECT*, as regiões que apresentam defeitos de perfusão por prováveis artefatos podem ser identificadas por meio da avaliação da motilidade e do espessamento miocárdicos naquela região, os quais se apresentam se normais.²⁰

Vários estudos demonstraram valor prognóstico de SPECT em pacientes com BRE. Recentemente, Fovino et al, relataram que a presença de isquemia

miocárdica no SPECT foi o único preditor de eventos cardíacos em pacientes com BRE com baixo e intermediário risco cardíaco seguido por 32 ± 18 meses.²¹

O estudo presente evidenciou que o SPECT apresentou um alto valor preditivo negativo na análise por paciente (100%) e por territórios (85%). O SSS demonstrou, no grupo encaminhado ao CATE, uma acurácia diagnóstica igual à avaliação perfusional pelo SPECT, sendo uma ferramenta diagnóstica e prognóstica para os pacientes.

Portanto, os pacientes com BRE e resultados cintilografias normais não necessitam de maiores investigações ou estratégias invasivas, por outro lado, o paciente que tem um resultado alterado pode necessitar de avaliação cardíaca adicional e de apropriado manejo clínico.

Estes resultados do SPECT com estresse farmacológico nos pacientes com BRE estão de acordo com a literatura e confirmam o seu alto valor preditivo negativo.⁸⁶

O SPECT continua sendo uma importante ferramenta diagnóstica em pacientes com BRE em investigação de isquemia miocárdica. A análise dos parâmetros funcionais do método somados à perfusão miocárdica melhoram a acurácia para identificação de pacientes com DAC.

A acurácia diagnóstica do protocolo de angiotomografia com estresse farmacológico, segurança e reprodutibilidade por meio da adequada taxa de concordância entre os observadores poderiam sustentar esse protocolo para aplicação clínica, dando ao cardiologista uma nova ferramenta para pesquisa de DAC nessa população.

5.1 Limitações

Esse estudo é unicêntrico com pequeno número de pacientes, assim, os achados desse estudo necessitam de confirmação com estudos multicêntricos maiores.

Como os pacientes eram provenientes do setor de Medicina Nuclear do InCor, isso poderia incorrer em um viés de seleção devido ao fato teórico da população incluída no estudo ter tendência a possuir DAC mais grave. Isso se refletiu no perfil da população estudada, demonstrado pela prevalência de diabetes de 16/42 (38%), sendo 50% no sexo masculino e 50% no sexo feminino, apesar do escore de risco Framingham ter indicado baixo risco entre a população feminina e risco moderado entre a população masculina,

Este estudo incluiu pacientes com BRE de forma consecutiva e sem controle populacional de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, com uma inclusão maior de pacientes do sexo feminino (67%), o que poderia determinar um viés de seleção. Mesmo com mais exclusões no grupo feminino 1,3:1, a maioria dos pacientes com BRE encaminhados ao serviço de Medicina Nuclear do InCor no período de inclusão deste trabalho foi a população feminina, na proporção de 1,5:1. O fato do estudo possuir mais mulheres poderia incorrer em mais artefatos devido à atenuação mamária do ponto de vista da Medicina Nuclear e, consequentemente, ter diminuído a acurácia de alguns exames.

Sendo uma nova modalidade diagnóstica, a PMT envolve uma curva de aprendizado e certo grau de incertezas. Apesar disso, a avaliação interobservador com dois leitores do protocolo de tomografia e SPECT

mostrou-se equivalente com substancial concordância para ambos os métodos (kappa PMT 0,8) (kappa SPECT 0,67), o que, provavelmente, reflita a prática diária.

Somente 30 pacientes (71%) foram submetidos ao CATE. Isso se justifica devido ao fato do restante dos pacientes não possuírem defeitos de perfusão, ou apresentarem defeito de perfusão fixo no SPECT relacionado ao BRE, risco de doença arterial coronariana baixo e também devido a exames de ATC normais ou com apenas discreta estenose.

Nas análises finais de acurácia diagnóstica, foram analisados 12 pacientes com ATC, que não é considerado o padrão-ouro. Como descrito acima, cerca de 80% desses pacientes não tinham doença ou apenas estenose discreta e a acurácia diagnóstica não diferiu de forma significativa quando comparado com 30 pacientes com CATE. Além disso, valores preditivos negativos da ATC são elevados e considerados como a principal força do método.⁴¹

O padrão de referência angiográfico utilizado foi QCA. Porém, o padrão de referência ideal seria o uso do FFR (reserva de fluxo fracionada), mas, devido a uma questão de custos, esta técnica não foi aplicada neste estudo. O FFR é uma técnica de cateterismo que tem sido empregada nos últimos anos para guiar intervenções coronarianas por meio da passagem de um fio-guia pela estenose coronária realizando uma comparação de pressões antes e depois da obstrução, assim, é capaz de dizer se a estenose está trazendo repercussão funcional para o paciente.

Em se tratando de um método funcional, estudos têm mostrado a superioridade dessa metodologia na determinação de intervenções

percutâneas em comparação com análise visual ou semiquantitativa do aspecto visual da estenose no CATE.^{87,88} Por exemplo, no estudo FAME, 65% das lesões entre 50-70% pelo CATE não eram funcionalmente significantes pelo FFR.

A variável do SPECT, espessamento miocárdico, não foi avaliada. Sabe-se que este marcador, assim como a motilidade segmentar, é importante e auxilia no diagnóstico de DAC, principalmente quando existem limitações ou artefatos na avaliação perfusional.

As imagens de realce tardio miocárdico apresentaram baixa relação de contraste-ruído e sinal-ruído e não foram comparadas com ressonância magnética cardíaca, considerada padrão-ouro. O RT pode ser útil, principalmente nos casos em que defeito de perfusão está presente em ambas as fases de estresse e de repouso, ajudando a definir melhor os casos de fibrose miocárdica. O prejuízo é o uso da sala de tomografia por mais sete minutos, sem necessitar de mais contraste e com baixa dose de radiação adicional (~0.8 mSv).

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

A acurácia da PMT é superior ao SPECT nos pacientes com BRE, tendo como padrão de referência o CATE com estenose $\geq 70\%$.

O desempenho diagnóstico da ATC nos pacientes com BRE, realizado após estresse farmacológico, utilizando o tomógrafo com 320 canais e usando o CATE como referência (estenose $\geq 70\%$), apresentou substancial concordância e excelente acurácia diagnóstica nas avaliações por paciente e por território.

A combinação da PMT com ATC em um único exame possui acurácia diagnóstica superior ao SPECT, sendo equiparável à adição do SPECT com ATC nos pacientes com BRE, adotando estenose $\geq 70\%$ no CATE como método de referência.

Os resultados deste estudo sugerem que a perfusão miocárdica com estresse farmacológico utilizando o tomógrafo com 320 detectores é uma estratégia alternativa para diagnóstico de DAC em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo que estão em pesquisa de isquemia miocárdica.

7 ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

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

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

ENDEREÇO Nº

APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO: Nº APT:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Pesquisa de doença arterial coronariana em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo: Um novo paradigma para a angiotomografia coronariana através da avaliação anatômica e perfusional.

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. José Rodrigues Parga Filho¹ Cremesp: 36255

PESQUISADOR EXECUTANTE: Dr. Estêvan Vieira Cabeda² Cremesp: 138923

CARGO/FUNÇÃO: (1) Médico assistente e orientador do programa de pós-graduação de tomografia e ressonância cardiovascular (2) Pós-graduando do setor de tomografia e ressonância cardiovascular.

UNIDADE DO HCFMUSP: INCOR

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

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

1 – O objetivo deste estudo é avaliar a acurácia da tomografia com múltiplos detectores na detecção de doença arterial coronariana com o uso da perfusão miocárdica com estresse farmacológico (dipiridamol) conjuntamente com a avaliação das artérias coronárias nos pacientes com bloqueio de ramo esquerdo ao eletrocardiograma.

2 - Os pacientes, provenientes do setor de medicina nuclear, após terem realizado a cintilografia com estresse farmacológico (dipiridamol), serão encaminhados para realização da tomografia com múltiplos detectores, onde realizará o escore cálcio, angiotomografia e o estudo perfusional com estresse farmacológico (dipiridamol).

3 – Os pacientes deverão fazer jejum de 3 horas antes da realização do exame . Um acesso venoso será puncionado para a administração de contraste. A frequência e o ritmo cardíaco do paciente serão monitorados continuamente. Após a realização escore cálcio, iniciar-se-á a perfusão com estresse farmacológico utilizando o dipiridamol em infusão lenta e controlada por quatro minutos, sendo realizado a aquisição das imagens em perfusão ao sexto minuto com a infusão aproximada de 60ml de contraste endovenoso iodado. Após aquisição do exame, será realizada a reversão do seu efeito com a infusão de aminofilina. Posteriormente a esta etapa do estresse farmacológico, para os pacientes com frequência cardíaca maior que 65bpm (batimentos por minuto) será administrado metoprolol endovenoso até dose máxima de 15mg, salvo contraindicações a esta medicação e uma nova infusão de 85ml contraste endovenoso será infundido através de um injetor automatizado. Tempo total de duração do exame ao redor de 20 minutos.

4 – Os efeitos adversos relacionados à tomografia estão relacionados ao meio de contraste e a radiação emitida pelo tomógrafo.

Reações conhecidas ao contraste iodado incluem, reações alérgicas (moderadas ou severas), anafilaxia, prurido, *rash*, insuficiência renal, nefropatia induzida por contraste e reação vasovagal.

Os riscos conhecidos do agente farmacológico dipiridamol na dose proposta podem proporcionar calor, dor no peito (não específica para isquemia) e cefaleia, sendo todos os sintomas revertidos com a infusão de aminofilina após a realização do exame. Em relação a dose de radiação, o protocolo será ajustado para menor dose possível. (<10mSv)

Nos pacientes que, devido a orientação do médico assistente realizarem cateterismo cardíaco, devem estar cientes que os efeitos adversos relacionados estão concernentes ao acesso vascular, contraste iodado e a radiação. Complicações

vasculares como hematomas e isquemia são raras. Em relação ao contraste iodado, o perfil de segurança e os eventos adversos foram discutidos acima. No tocante a radiação, o paciente receberá ao redor de 7 mSv.

6 – Esperamos ao final deste projeto oferecer uma nova abordagem na pesquisa de doença coronariana nos pacientes com bloqueio de ramo esquerdo. Assim, a tomografia poderia ser fundamental na redução de custos, na avaliação dos eventuais exames inconclusivos da cintilografia miocárdica, na diminuição da radiação emitida pelos métodos complementares e ainda, evitando procedimentos invasivos desnecessários e com maiores riscos.

7 – O paciente terá garantia de acesso em qualquer etapa do estudo e acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são o Dr. José Rodrigues Parga Filho e Dr. Estêvan Vieira Cabeda, que podem ser encontrados no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo/SP Telefone: 11-3069-5000 (ramal da tomografia cardíaca). 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: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

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

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

10 – O paciente tem o direito de se manter atualizado sobre os resultados parciais desta pesquisa cujos resultados sejam do conhecimento dos pesquisadores;

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

12 – Os dados e o material coletado será exclusivamente utilizado pelo pesquisador nesta pesquisa.

Eu discuti com o **Dr. José Rodrigues Parga Filho** e/ou com o **Dr. Estêvan Vieira Cabeda** 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 responsável pelo estudo Data / /

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. 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;88:2548-55.
2. Eriksson P, Wilhelmsen L, Rosengren A. Bundle-branch block in middle aged men: risk of complications and death over 28 years. The Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J*. 2005;26:2300-6.
3. Schneider JF, Thomas HE Jr., Sorlie P, Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the general population: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1981;47:931-40.
4. Rotman M, Triebwasser JH. A clinical and follow-up study of right and left bundle branch block. *Circulation*. 1975;51:477-84.
5. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of "high-risk" bundle branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med*. 1982;307:137-43.
6. Hesse B, Diaz LA, Snader CE, Blackstone EH, Lauer MS. Complete bundle branch block as an independent predictor of all-cause mortality: report of 7,073 patients referred for nuclear exercise testing. *Am J Med*. 2001;110:253-9.
7. Freedman RA, Alderman EL, Sheffield LT, Saporito M, Fisher LD. Bundle branch block in patients with chronic coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:73-80.
8. Kawabata-Yoshihara LA, Benseñor IM, Kawabata VS, Menezes PR, Scazufca M, Lotufo PA. Prevalência de achados eletrocardiográficos no paciente idoso: estudo envelhecimento e saúde de São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:651-656.
9. Nicolau, JC, Polanczyk, CA, Pinho JA, Bacelar MS de C, Ribeiro DGL, Darwich RN et al. Diretriz de interpretação de eletrocardiograma de repouso. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(2):1-18.
10. Larcos G, Gibbons RJ, Brown ML. Diagnostic accuracy of exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol*. 1991;68:756-60.

11. Jukema JW, Van der Wall EE, Van der Vis-Melsen MJ, Kruyswijk HH, Bruschke AV. Dipyridamole thallium-201 scintigraphy for improved detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients with left bundle branch block. *Eur Heart J*. 1993;14:53-6.
12. Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, McCabe N, Pye C, Walsh MJ, Robinson K. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol*. 1996;77:1185-90.
13. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *N Engl J Med*. 1996;334:481-7.
14. Orzan F, Garcia E, Mathur VS, Hall RJ. Is the treadmill exercise test useful for evaluating coronary artery disease in patients with complete left bundle branch block? *Am J Cardiol*. 1978;42:36-40.
15. Geleijnse ML, Vigna C, Kasprzak JD, Rambaldi R, Salvatori MP, Elhendy A, Cornel JH, Fioretti PM, Roelandt JR. Usefulness and limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. A multicentre study. *Eur Heart J*. 2000;21:1666-73.
16. Iskandrian AE, Verani MS, editors. *Nuclear Cardiac Imaging: Principles and Applications*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University, 2003. p.164-89.
17. Meneghelo RS, Araujo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):1-26.
18. Iskandrian AE. Detecting coronary artery disease in left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 21;48(10):1929-34.
19. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*. 2003;108:1404-18.
20. Falcao AM, Chalela WA, Moffa PJ, Ferreira BA, Ramires JAF, Meneghetti JC. Can Gated-SPECT identify coronary artery disease in patients with Left Bundle Branch Block (LBBB)? *World J Nuc Med*. 2007;6:71-7.
21. Fovino LN, Saladini G, Mormino GP, Saladini F, Razzolini R, Evangelista L. Risk stratification and prognostic assessment by myocardial perfusion-

- gated SPECT in patients with left bundle-branch block and low-intermediate cardiac risk. *Ann Nucl Med*. 2012;26(7):559-70.
22. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, Greenland P. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610-6.
 23. Rochite CE, Pinto IFM, Fernandes JL, Azevedo-Filho CF, Jatene A, Carvalho ACC, Ribeiro JP, Ramires JAF, Oliveira SA. Diretrizes SBC Ressonância e Tomografia Cardiovascular 2006. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):e60-e100.
 24. 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. *JACC*. 2010;56(25):e 50-103.
 25. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(1):1-19.
 26. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-32.
 27. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. 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. *JACC*. 1998;31(1):126-33.
 28. Cheng VY, Lepor NE, Madyoon H, Eshaghian S, Naraghi AL, Shah PK. Presence and severity of noncalcified coronary plaque on 64-slice computed tomographic coronary angiography in patients with zero and low coronary artery calcium. *Am J Cardiol*. 2007;99(9):1183-6.
 29. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, Niinuma H, Bush DE, Paul N, Vavere AL, Texter J, Brinker J, Lima JA, Rochitte CE. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *JACC*. 2010;55(7):627-34.
 30. Ramakrishna G, Miller TD, Breen JF, Araoz PA, Hodge DO, Gibbons RJ. Relationship and prognostic value of coronary artery calcification y electron beam computed tomography to stress-induced ischemia by single photon emission computed tomography. *Am Heart J*. 2007;153(5):807-14.
 31. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, Di Carli MF. 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;117:1693-1700.
32. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *JACC*. 2004;43(9):1663-9.
 33. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *JACC*. 2007;49(18):1860-70.
 34. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, Mahmarian JJ. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2000;101:244-51.
 35. 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.
 36. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, Wong ND, Rana JS, Orakzai R, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LE, Polk D, Min J, Budoff MJ, Berman DS. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing. The EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) Prospective Randomized Trial. *JACC*. 2011;57(15):1622-32.
 37. Leber AW, Knez A, Von Ziegler F, Becker A, Nikolau K, Paul S, Wintersperger B, Reiser M, Becker CR, Steinbeck G, Boekstegers P. 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;46:147-54.
 38. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64- slice technology: first experience. *Eur Heart J*. 2005;26:1482-7.
 39. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation*. 2005;112:2318-23.
 40. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:552-7.
 41. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. 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;18;52(21):1724-32.
42. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
43. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 16;52(25):2135-44.
44. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, Laule M, Dübel HP, Schlattmann P, Knebel F, Rutsch W, Hamm B. Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation*. 2009;120(10):867-75.
45. George RT, Arbab-Zadeh A, Cerci RJ, Vavere AL, Kitagawa K, Dewey M, Rochitte CE, Arai AE, Paul N, Rybicki FJ, Lardo AC, Clouse ME, Lima JA. Diagnostic Performance of Combined Noninvasive Coronary Angiography and Myocardial Perfusion Imaging Using 320-MDCT: The CT Angiography and Perfusion Methods of the CORE320 Multicenter Multinational Diagnostic Study. *Am J Roentgenol*. 2011 Oct;197(4):829-37.
46. Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, Rocha-Filho JA, Okada DR, Sarwar A, Soni AV, Bezerra H, Ghoshhajra BB, Petranovic M, Loureiro R, Feuchtner G, Gewirtz H, Hoffmann U, Mamuya WS, Brady TJ, Cury RC. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(12):1072-84.
47. Rocha-Filho JA, Blankstein R, Shturman LD, Bezerra HG, Okada DR, Rogers IS, Ghoshhajra B, Hoffmann U, Feuchtner G, Mamuya WS, Brady TJ, Cury RC. Incremental value of adenosine- induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT at cardiac CT-angiography. *Radiology*. 2010;254:410-9.
48. Okada DR, Ghoshhajra BB, Blankstein R, Rocha-Filho JA, Shturman LD, Rogers IS, Bezerra HG, Sarwar A, Gewirtz H, Hoffmann U, Mamuya WS, Brady TJ, Cury RC. Direct comparison of rest and adenosine stress myocardial perfusion CT with rest and stress SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2010 Jan-Feb;17(1):27-37.

49. Cury RC, Magalhães TA, Borges AC, Shiozaki AA, Lemos PA, Júnior JS, Meneghetti JC, Cury RC, Rochitte CE. Dipyridamole stress and rest myocardial perfusion by 64 detector row computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;106(3):310-15.
50. Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, Leung M, Antonis PR, Nasis A, Crossett M, Hope SA, Lehman SJ, Troupis J, DeFrance T, Seneviratne SK. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(1):67-77.
51. Tamarappoo BK, Dey D, Nakazato R, Shmilovich H, Smith T, Cheng VY, Thomson LE, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Slomka PJ, Berman DS. Comparison of the extent and severity of myocardial perfusion defects measured by CT coronary angiography and SPECT myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Oct;3(10):1010-9.
52. Bamberg F, Becker A, Schwarz F, Marcus RP, Greif M, von Ziegler F, Blankstein R, Hoffmann U, Sommer WH, Hoffmann VS, Johnson TR, Becker HC, Wintersperger BJ, Reiser MF, Nikolaou K. Detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis: incremental diagnostic value of dynamic CT-based myocardial perfusion imaging. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):689-98.
53. Magalhaes TA, Cury RC, Pereira AC, Moreira VM, Lemos PA, Kalil-Filho R, Rochitte CE. Additional value of dipyridamole stress myocardial perfusion by 64-row computed tomography in patients with coronary stents. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011 Nov-Dec;5(6):449-58.
54. Baks T, Cademartiri F, Moelker AD, Weustink AC, van Geuns RJ, Mollet NR, Krestin GP, Duncker DJ, de Feyter PJ. Multislice computed tomography and magnetic resonance imaging for the assessment of reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):144-52.
55. Gerber BL, Belge B, Legros GJ, Lim P, Poncelet A, Pasquet A, Gisellu G, Coche E, Vanoverschelde JL. Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance. *Circulation*. 2006;113:823-33.
56. Lardo AC, Cordeiro MA, Silva C, Amado LC, George RT, Saliaris AP, Schuleri KH, Fernandes VR, Zviman M, Nazarian S, Halperin HR, Wu KC, Hare JM, Lima JA. Contrast-enhanced multidetector computed tomography viability imaging after myocardial infarction: characterization of myocyte death, microvascular obstruction, and chronic scar. *Circulation*. 2006 Jan 24;113(3):394-404.

57. Habis M, Capderou A, Ghostine S, Daoud B, Caussin C, Riou JY, Brenot P, Angel CY, Lancelin B, Paul JF. Acute myocardial infarction early viability assessment by 64-slice computed tomography immediately after coronary angiography: comparison with low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1178-85.
58. Lessick J, Dragu R, Mutlak D, Rispler S, Beyar R, Litmanovich D, Engel A, Agmon Y, Kapeliovich M, Hammerman H, Ghersin E. Is functional improvement after myocardial infarction predicted with myocardial enhancement patterns at multidetector CT? *Radiology*. 2007 Sep;244(3):736-44.
59. Mendoza DD, Joshi SB, Weissman G, Taylor AJ, Weigold WG. Viability imaging by cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2010 Mar-Apr;4(2):83-91.
60. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983;68:785-95.
61. Bax JJ, Schinkel AF, Boersma E, Rizzello V, Elhendy A, Maat A, Roelandt JR, van der Wall EE, Poldermans D. Early *versus* delayed revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy and substantial viability: impact on outcome. *Circulation*. 2003;108(1):II-39 – II-42.
62. Cerqueira MD, Weisman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-42.
63. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009 Mar-Apr;3(2):122-36.
64. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation*. 1996;93(5):905-14.
65. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43.

66. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Gerber TC, McCollough C, Martinoff S, Kastrati A, Schömig A, Achenbach S. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*. 2009;301:500-7.
67. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-7.
68. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101:1465-78.
69. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS: Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-7.
70. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. 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;117:1283-91.
71. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve *versus* angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213-24.
72. Ko BS, Cameron JD, Defrance T, Seneviratne SK. CT stress myocardial perfusion imaging using multidetector. CTA review. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011 Nov-Dec;5(6):345-56.
73. Sharir T, Rabinowitz B, Livschitz S, Moalem I, Baron J, Kaplinsky E, Chouraqui P. Underestimation of extent and severity of coronary artery disease by dipyridamole stress thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patients taking antianginal drugs. *J Am Coll Card*. 1998 June;31(7):1540-6.
74. Reyes E, Stirrup J, Roughton M, D'Souza S, Underwood SR, Anagnostopoulos C. Attenuation of adenosine-induced myocardial perfusion heterogeneity by atenolol and other cardioselective beta-adrenoceptor blockers: a crossover myocardial perfusion imaging study. *J Nucl Med*. 2010 Jul;51(7):1036-43.

75. Taillefer R, Ahlberg AW, Masood Y, White CM, Lamargese I, Mather JF, McGill CC, Heller GV. Acute beta-blockade reduces the extent and severity of myocardial perfusion defects with dipyridamole Tc-99m sestamibi SPECT imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1475.
76. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Brünig R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):451-7.
77. Rumberger JA, Sheedy PF 3rd, Breen JF, Schwartz RS. Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram. Effect of patient's sex on diagnosis. *Circulation*. 1995;91(5):1363.
78. Zanco P, Desideri A, Mobilia G, Cargnel S, Milan E, Celegon L, Buchberger R, Ferlin G. Effects of left bundle branch block on myocardial FDG PET in patients without significant coronary artery stenoses. *J Nucl Med*. 2000 Jun;41(6):973-7.
79. Burns RJ, Galligan L, Wright LM, Lawand S, Burke RJ, Gladstone PJ. Improved specificity of myocardial thallium 201 single photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole. *Am. J. Cardiol*. 1991;68:504-8.
80. Campeau RJ, Garcia OM, Colon R, Agusala M, Correa OA. False-positive Tc-99m sestamibi SPECT in a patient with left bundle-branch block. *Clin Nucl Med*. 1993;18:40-2.
81. Jukema JW, van der Wall EE, van der Vis Melsen MJ, Kruyswijk HH, Bruschke AV. Dipyridamole thallium-201 scintigraphy for improved detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients with left bundle-branch block. *Eur Heart J*. 1993;14:53-6.
82. Krishnan R, Lu J, Zhu YY, Dae MW, Botvnick Eh. Myocardial perfusion scintigraphy in left bundle branch block: A perspective on the issue of image analysis in a clinical context. *Am Heart J*. 1993;126:578-86.
83. Ten Cate TJF, Kelder JC, Bogaard MD, Van hemel NM, Verzijlbergen JF. The prognostic significance of typical perfusion defects on vasodilator stress myocardial perfusion SPECT in patients with left bundle branch block or right ventricular apical pacing. *Nucl Med Commun*. 2009;30:232-9.
84. Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, Cerqueira MD, Garcia EV, Iskandrian AS, Schelbert HR, Wackers FJ, Balon HR, Lang O, Machac J. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging 3.3. *J Nucl Med Technol*. 2008 Sep;36(3):155-61.

85. Feitosa GS, Nicolau JC, Chalela WA, Meneghetti JC, Ximenes AAB, Almeida CA, et al. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(III):5-42.
86. Hayat SA, Dwivedi G, Jacobsen A, Lim TK, Kinsey C, Senior R. Effects of left bundle-branch block on cardiac structure, function, perfusion, and perfusion reserve: implications for myocardial contrast echocardiography *versus* radionuclide perfusion imaging for the detection of coronary artery disease. *Circulation*. 2008 Apr 8;117(14):1832-41.
87. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. J. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Am Coll Cardiol*. 2007 May 29;49(21):2105-11.
88. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic *versus* functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve *versus* angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 22;55(25):2816-21