

**Roberto Caldeira Cury**

Avaliação da perfusão miocárdica de estresse com  
dipiridamol pela tomografia computadorizada com  
64 colunas de detectores

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

Programa de: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

**São Paulo  
2010**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cury, Roberto Caldeira

Avaliação da perfusão miocárdica de estresse com dipiridamol pela tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores / Roberto Caldeira Cury. -- São Paulo, 2010.

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

Programa de Radiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Isquemia miocárdica 2.Tomografia computadorizada espiral  
3.Imagem de perfusão do miocárdio 4.Dipiridamol

USP/FM/DBD-484/10

## Dedicatória

---

*Aos meus pais, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade e correção, que se doaram por inteiro e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, realizasse os meus. Pela importância em todos os momentos da minha vida e pelo que sou hoje, meu profundo respeito e infinito amor.*

*Aos meus queridos irmãos, pelo apoio e amizade e sobretudo pela sólida união, que nos permite vencer obstáculos e caminhar, juntos, na mesma direção.*

*A minha querida esposa, pela inigualável paciência, motivação e conforto nos momentos mais difíceis. Pela cumplicidade e companheirismo, minha enorme admiração e amor.*

*Aos meus filhos, que sempre me inspiraram na busca da perfeição, com motivação e alegria.*

## Agradecimentos

---

*Aos meus queridos e mais próximos amigos, pelo carinho e compreensão pelo grande período de ausência.*

*À equipe de professores, estagiários, pessoal da secretaria e funcionários do setor da Unidade de Tomografia e Ressonância do Instituto do Coração, pela inestimável colaboração.*

*À FAPESP, pelo suporte financeiro e por ter acreditado neste projeto.*

*Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, minha eterna admiração pelo seu grande conhecimento, experiência e rigor no método científico, que me proporcionaram inestimável aprendizado no campo científico e profissional. Meus sinceros agradecimentos pela oportunidade, paciência e colaboração.*

*Aos pacientes, objetivo maior de toda atividade científica.*

# Sumário

---

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1	A Tomografia de Múltiplos Detectores na avaliação da doença arterial coronária .....	3
1.2	A Tomografia de Múltiplos Detectores na avaliação da perfusão miocárdica.....	5
1.3	Aspectos técnicos da aquisição da perfusão miocárdica por tomografia computadorizada.....	7
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>14</b>
3.1	Casuística .....	15
3.2	Métodos .....	17
3.2.1	Protocolo de realização da Tomografia Computadorizada....	17
3.2.2	Protocolo de realização da cintilografia miocárdica – SPECT.....	20
3.2.3	Protocolo de realização da cinecoronariografia invasiva .....	20
3.3	Análise de dados.....	21
3.3.1	Análise da perfusão miocárdica pela TC - PTC.....	21
3.3.1.1	Análise quantitativa da perfusão miocárdica pela TC – Relação da perfusão transmural .....	23
3.3.2	Análise da angiografia pela TC - ATC .....	24
3.3.3	Análise da cintilografia miocárdica – SPECT.....	25
3.3.4	Análise do teste combinado PTC / SPECT e ATC .....	26
3.3.5	Cinecoronariografia Invasiva (CATE) .....	27

3.4	Análise estatística .....	28
3.4.1	Tamanho da amostra .....	28
3.4.2	Análise estatística.....	29
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
4.1	Características iniciais da amostra.....	31
4.2	Características específicas durante protocolo de aquisição pela TC .....	32
4.3	Comparação da perfusão miocárdica pela TC usando SPECT como referência .....	34
4.4	Comparação da perfusão miocárdica pela TC e o SPECT na detecção de DAC significativa, usando o cateterismo como referência .....	39
4.5	Avaliação da relação da perfusão transmural .....	43
4.5.1	Relação da perfusão transmural nas imagens de repouso pela TC .....	43
4.5.2	Relação da perfusão transmural nas imagens de estresse pela TC .....	44
4.6	Avaliação do valor agregado da perfusão miocárdica pela tomografia e pelo SPECT associado à angiografia coronária pela TC.....	47
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>51</b>
5.1	Protocolo de aquisição.....	54
5.2	Perfusão miocárdica – CTP .....	56
5.3	Limitações .....	58
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>68</b>

## **APÊNDICE**

## Lista de Abreviaturas

---

AE	–	artéria com estenose
ATC	–	angiografia pela tomografia computadorizada
BPM	–	batimento por minuto
CATE	–	cateterismo
Cx	–	artéria circunflexa
DA	–	artéria descendente anterior
DAC	–	doença arterial coronariana
Dg	–	artéria diagonal
DII	–	derivação DII (do eletrocardiograma)
DS	–	densidade de sinal
ECG	–	eletrocardiograma
FC	–	frequência cardíaca
IAM	–	infarto agudo do miocárdio
IC	–	intervalo de confiança
L	–	“level”, nível
MPR	–	reformatação multiplanar
PET	–	“positron emission tomography”, tomografia por emissão de pósitrons
PTC	–	perfusão pela tomografia computadorizada
QCA	–	angiografia coronariana quantitativa
RM	–	revascularização miocárdica
ROC	–	Receiver-Operator Characteristic

RPT	–	relação da perfusão transmural
TC	–	tomografia computadorizada
TCMD	–	tomografia computadorizada de múltiplos detectores
VE	–	ventrículo esquerdo
VP	–	artéria ventricular posterior
VPN	–	valor preditivo negativo
VPP	–	valor preditivo positivo
W	–	“window” , janela



## Lista de Símbolos

---

Kg	–	kilograma
kV	–	kilovolt
Kg/m <sup>2</sup>	–	kilograma por metro quadrado
mA	–	miliampere
min	–	minuto
mg	–	miligrama
mg/dl	–	miligrama por decilitro
ml	–	mililitro
ml/s	–	mililitro por segundo
mm	–	milímetro
mmHg	–	milímetro de mercúrio
ms	–	milisegundo
mSv	–	miliSievert
UH	–	unidades Hounsfield

## **Lista de Siglas**

---

- ACC – American College of Cardiology
- AHA – American Heart Association
- CAPPesq – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
- EUA – Estados Unidos da América
- FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- InCor – Instituto do Coração
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- USP – Universidade de São Paulo

## Lista de Figuras

---

- Figura 1.** Curva de atenuação durante a perfusão cardíaca dinâmica do ventrículo esquerdo (VE), do miocárdio da artéria com estenose (AE) e do miocárdio remoto. Densidade de atenuação expressa em unidades Hounsfields (UH) ..... 11
- Figura 2.** Fluxograma de seleção dos pacientes incluídos no protocolo de perfusão miocárdica após estresse com dipiridamol pela TC ..... 16
- Figura 3.** Protocolo e parâmetros de aquisição utilizados na tomografia. .... 18
- Figura 4.** Protocolo específico de aquisição pela tomografia ..... 19
- Figura 5.** Mapa polar representativo da divisão miocárdica em 17 segmentos com as respectivas nomenclaturas, recomendada para uso em imagens tomográficas cardíacas e a correspondência dos 17 segmentos miocárdicos com os respectivos territórios coronarianos da artéria descendente anterior (DA), coronária direita (CD) e circunflexa (Cx) ..... 22
- Figura 6.** Segmentação em eixo curto do ventrículo esquerdo para análise da atenuação da densidade subendocárdica e subepicárdica em unidades Hounsfields ..... 24
- Figura 7.** Variação da frequência cardíaca em batimentos por minuto (FC), durante o protocolo de aquisição pela tomografia ..... 33
- Figura 8.** Curva de atenuação da densidade modificada<sup>28</sup> durante a perfusão cardíaca, mostrando esquema representativo (cinza) do tempo de aquisição do protocolo deste estudo. Densidade de atenuação expressa em unidades Hounsfields (UH) ..... 34
- Figura 9.** Valores diagnósticos da perfusão miocárdica pela tomografia (PTC), usando o SPECT como referência. .... 35
- Figura 10.** Correlação das imagens de perfusão miocárdica de repouso e estresse, em eixo curto, da tomografia com o SPECT ..... 36
- Figura 11.** Imagens de perfusão miocárdica em eixo longo, correlacionando o defeito de perfusão após estresse farmacológico (setas brancas) da tomografia e do SPECT ..... 37

<b>Figura 12.</b> Análise por paciente, avaliando a concordância entre PTC e SPECT .....	38
<b>Figura 13.</b> Valores diagnósticos, por território, comparando a PTC e o SPECT usando o CATE como referência na detecção de DAC significativa.....	40
<b>Figura 14.</b> Imagens de perfusão miocárdica, correlação da tomografia e do SPECT, usando o CATE como referência anatômica.....	41
<b>Figura 15.</b> Imagens de perfusão miocárdica, correlação da tomografia e do SPECT, usando o CATE como referência anatômica.....	42
<b>Figura 16.</b> Distribuição em faixas das medidas da relação da perfusão transmural, na fase de repouso, dos pacientes submetidos à tomografia e ao cateterismo.....	43
<b>Figura 17.</b> Comparação da RPT, nos 26 pacientes submetidos ao cateterismo, dos segmentos miocárdicos concordantes com o SPECT e correspondentes às artérias com estenose > 70% e dos segmentos correspondentes às artérias com estenose ≤ 70% pelo QCA.....	45
<b>Figura 18.</b> RPT versus diâmetro da estenose pela angiografia coronária quantitativa (QCA) .....	46
<b>Figura 19.</b> Análise comparativa do valor agregado da PTC e ATC vs SPECT, na detecção de DAC significativa, usando o CATE como referência .....	48
<b>Figura 20.</b> Comparação da acurácia diagnóstica entre o teste combinado da perfusão pela tomografia e angiografia pela tomografia (PTC + ATC), o teste combinado da perfusão pelo SPECT e a angiografia pela tomografia (SPECT + ATC), o SPECT, a PTC e a ATC, na detecção de DAC significativa, usando o CATE como referência .....	50

## Lista de Tabela

---

<b>Tabela 1.</b> Análise da associação dos dados da angiotomografia de coronária (ATC) à perfusão miocárdica pela tomografia (PTC) e o SPECT – Teste Combinado.....	27
<b>Tabela 2.</b> Dados demográficos .....	31
<b>Tabela 3.</b> Medicação de uso crônico .....	32
<b>Tabela 4.</b> Tabela 2 x 2 mostrando o numero de territórios + e – da perfusão pela tomografia computadorizada (PTC) e da cintilografia miocárdica (SPECT) .....	35
<b>Tabela 5.</b> Tabela 2 x 2, mostrando o número de territórios + e – da perfusão pela tomografia computadorizada (PTC) e a correlação com as artérias com estenose $\geq 70\%$ (+) ou $< 70\%$ (-) pelo cateterismo (CATE) .....	40
<b>Tabela 6.</b> Tabela 2 x 2, mostrando o número de territórios + e – da perfusão pela cintilografia miocárdica (SPECT) e a correlação com as artérias com estenose $\geq 70\%$ (+) ou $< 70\%$ (-) pelo cateterismo (CATE).....	41
<b>Tabela 7.</b> Valores diagnósticos dos diferentes níveis de corte da relação da perfusão transmural (RPT) na identificação de estenose $\geq 70\%$ , pela angiografia coronariana quantitativa (QCA), com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%).....	47
<b>Tabela 8.</b> Valores diagnósticos do teste combinado entre a PTC e a ATC e do teste combinado entre o SPECT e a ATC, com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%), na detecção de DAC significativa, usando o CATE como referência .....	49

## Resumo

---

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. 74p.

A angiotomografia de múltiplos detectores (TC) é um exame útil no diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC). Recentemente, a TC foi associada à perfusão miocárdica com estresse (PTC) para detectar DAC. O objetivo é comparar a perfusão miocárdica da TC, após estresse com dipiridamol, com a cintilografia miocárdica (SPECT) na detecção de estenose coronariana significativa (>70%), usando o cateterismo (CATE) como método de referência. Trinta e seis pacientes (62±8,0 anos, 20 homens) com suspeita de DAC e com SPECT positivo em menos de 2 meses foram submetidos a um protocolo de TC para avaliação da PTC e angiografia pela tomografia computadorizada (ATC). TC foi realizada em um equipamento de 64 detectores (Aquillion 64, Toshiba), com uma primeira aquisição com os seguintes parâmetros: 100mA, 120Kv, 32x1mm colimação e 60ml de contraste a 3ml/s, após estresse com dipiridamol (0,56mg/Kg/4min), seguida de uma aquisição de repouso/ATC após aminofilina e metoprolol (270-400mA, 120Kv, 64x0,5mm e 80 ml de contraste a 5ml/s). Observadores cegos e independentes, sem conhecimento prévio dos dados clínicos ou dos exames, realizaram análise visual e quantitativa da perfusão e angiotomografia, além de análise angiográfica quantitativa (QCA) para avaliação do CATE. Todos os pacientes completaram o protocolo sem efeitos adversos com dose de radiação média de 14,7 ± 3,0 mSv e exames interpretáveis. PTC foi positiva em 27 de 36 pacientes (75%). Dos nove casos (25%) com discordâncias (PTC negativa e SPECT positivo), 6 pacientes tinham ATC ou CATE normal e 2 tinham estenose coronariana menor que 50%. Um apresentava stent pérvio e o outro um ramo diagonal com redução luminal de 50%. O terceiro paciente apresentava uma oclusão do ramo ventricular posterior da artéria coronária direita com circulação colateral detectado pela ATC e confirmado pelo CATE. A comparação entre a PTC e o SPECT em uma análise por paciente mostrou boa concordância (Kappa =0,53; p<0,001). Em 26 pacientes com CATE, como referência, os valores diagnósticos foram sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia para a PTC 88,0; 79,3; 66,7; 93,3; 82,1% e para o SPECT 68,8; 76,1; 66,7; 77,8 e 73,1%, respectivamente. A perfusão miocárdica de repouso e estresse após dipiridamol na avaliação de doença aterosclerótica coronariana, associada à angiografia pela tomografia é factível e os resultados foram similares ao do SPECT. A combinação da informação anatômica e perfusional permite identificar os casos positivos do SPECT, sem estenose coronariana significativa.

**Descritores:** 1.Isquemia miocárdica 2.Tomografia computadorizada espiral 3.Imagem de perfusão miocárdica 4.Dipiridamol

## Summary

---

Cury RC. *Dipyridamole Stress Myocardial Perfusion Evaluation by 64 Detector-row Computed Tomography* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo"; 2010.74p.

Multidetector computed tomography is a useful method for the diagnosis of coronary artery disease. Recently, myocardial stress CT perfusion (CTP) was shown to detect myocardial ischemia. Our main objective was to evaluate the feasibility of dipyridamole stress CTP and compare to SPECT perfusion to detect significant coronary stenosis using conventional angiography (CCA) (stenosis >70%) as reference method. Thirty-six patients (62.0±8.0 years old, 20 males) with suspected CAD and < 2 months prior positive SPECT underwent a customized multidetector-row computed tomography (MDCT) protocol with rest/stress myocardial perfusion evaluation and CTA. MDCT was performed in a 64 scanner (Aquillion 64, Toshiba) with stress perfusion after 0.56mg/kg/4min of dipyridamole (100mA, 120 kV, collimation-32 x 1 mm and 60 ml of iodinated contrast) followed by aminophylline and metoprolol infusion prior to a second rest perfusion/CTA acquisition (270-400mA, 120 kV, collimation-64 x 0,5 mm and 80 ml of iodinated contrast). Independent blinded observers with no knowledge of clinical data or other exams performed visual and quantitative analysis of CTP, CTA, SPECT and quantitative coronary angiography (QCA) analysis, that was performed on CCA. All 36 patients completed the CT protocol with no adverse events, mean radiation dose of 14.7 ± 3.0 mSv and with interpretable scans. CTP was positive in 27 of 36 patients (75%). From the 9 (25%) disagreements with normal CTP and positive SPECT, 6 patients had normal CCA or CTA and 2 had no coronary stenosis > 70 %. One had patent stents and the other had a diagonal branch with mild luminal reduction at CCA. The remaining patient had an occluded right posterior lateral branch with collateral flow detect by CTA and confirmed by CCA. Good agreement was demonstrated between CTP and SPECT on a per-patient analysis (kappa 0.53). In 26 patients using CCA as reference, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive values and accuracy for CTP were 88.0, 79.3, 66.7, 93.3%, 82,1% and for SPECT 68.8, 76.1, 66.7, 77.8% and 73,1% respectively. Rest and dipyridamole-stress computed tomography myocardial perfusion is feasible and results are similar to SPECT scintigraphy. The combined anatomical information provided by computed tomography coronary angiography may allow identification of false-positives on perfusion scans.

**Descriptors:** 1.Myocardial ischemia 2.Spiral computed tomography 3.Myocardial perfusion imaging 4.Dipyridamole

# 1 INTRODUÇÃO

---



---

As doenças cardiovasculares permanecem como a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2002 ocorreram 16,7 milhões de óbitos, dos quais 7,2 milhões foram por doença arterial coronária. Anualmente, cerca de 330.000 pessoas morrem de doença coronariana antes de chegar ao hospital, nos Estados Unidos, segundo dados da American Heart Association -2006, sendo que muitos deles apresentam a morte súbita como seu primeiro sintoma.

Assim, o diagnóstico precoce, através da avaliação clínica dos fatores de risco em associação aos métodos de estresse não invasivos, são de fundamental importância. Essa associação oferece uma melhor estratificação do risco coronariano da população para o fornecimento de informações seguras quanto ao diagnóstico anatômico e funcional de doença coronariana obstrutiva e para planejamento clínico e terapêutico mais adequados.

Os testes de estratificação da doença arterial coronariana rotineiramente usados em pacientes assintomáticos são: escore de cálcio, proteína C reativa e ultrassom de carótida. Nos pacientes sintomáticos a estratificação é realizada através dos seguintes métodos: teste ergométrico, cintilografia miocárdica, ecocardiograma com estresse, ressonância nuclear magnética e, recentemente, a tomografia computadorizada (TC).

Nos últimos anos, a tomografia computadorizada de múltiplos detectores teve um avanço importante, resultando na melhora da qualidade das imagens, através de ganho na resolução espacial e temporal com o

---

desenvolvimento dos novos tomógrafos de 4, 16, até chegar ao de 64 colunas de detectores. Esse exame possibilita, com elevada sensibilidade e especificidade, a visualização luminal coronariana e das placas ateroscleróticas, responsáveis pela doença coronariana obstrutiva. Na prática clínica, tem-se observado que consideráveis números de exames de angiotomografia de coronária com estenose moderada acabam realizando testes funcionais complementares, como a ressonância ou a cintilografia, sendo desejável que, no mesmo exame não invasivo, se avalie a anatomia (estenose) e a perfusão miocárdica (isquemia).

Assim, a realização deste trabalho visa avaliar a viabilidade da abordagem em um único exame não invasivo, utilizando a associação da avaliação e quantificação da doença coronariana obstrutiva à análise da perfusão miocárdica, após estresse com dipiridamol. A possibilidade da análise conjunta do déficit de perfusão miocárdica, da redução luminal coronariana e das placas ateroscleróticas através da tomografia poderá permitir uma avaliação diagnóstica mais precisa e um planejamento clínico e terapêutico mais adequados.

## **1.1 A Tomografia de Múltiplos Detectores na avaliação da doença arterial coronária**

Atualmente, a angiotomografia de coronária está difundida em nosso meio, como um exame não invasivo para a avaliação de doença obstrutiva coronariana, caracterizando o grau de estenose e a presença da placa

---

aterosclerótica, avaliando não somente o lúmen, mas também a parede do vaso. A literatura na detecção de doença coronariana obstrutiva significativa (>50%) pela tomografia mostra uma boa acurácia com alta sensibilidade (82-99%) e especificidade (94-98%), quando comparada à cinecoronariografia invasiva<sup>1-7</sup>. Nestes estudos, destaca-se o alto valor preditivo negativo do método (95-99%), que é muito útil na exclusão de doença coronariana obstrutiva, tornando, em particular, a angiotomografia excelente ferramenta para a avaliação não invasiva das artérias coronárias.

O avanço tecnológico dos novos tomógrafos permite-nos, cada vez mais, uma análise global e completa de todo o coração, bem como a avaliação conjunta em uma única aquisição da anatomia coronariana, função ventricular e perfusão miocárdica de repouso<sup>8,9</sup>.

A angiotomografia de coronárias tornou-se, rapidamente, uma importante ferramenta diagnóstica, mas seu campo de aplicação dentro da área cardiovascular está apenas começando a se expandir. Nos dias de hoje, a cardiologia necessita de diversos exames complementares para avaliação completa dos seus pacientes (ecocardiograma, cintilografia miocárdica, teste ergométrico, ressonância magnética e cinecoronariografia invasiva), tornando o diagnóstico e tratamento dispendioso para o sistema de saúde e, muitas vezes, demorado para os pacientes. Nenhum exame atual de uso rotineiro na prática clínica é capaz de oferecer informações associadas da anatomia coronariana e da perfusão miocárdica, sempre ocorrendo a necessidade da associação de dois exames complementares.

---

A análise global da angiotomografia cardíaca vem ao encontro desse objetivo, oferecendo uma análise completa de todo o coração: anatomia cardíaca e coronariana, função ventricular, avaliação valvar e perfusão miocárdica. Novos protocolos que visam à redução da dose de radiação vêm contribuindo para a abrangência do uso da tomografia na cardiologia, destacando-se a avaliação de perfusão miocárdica após estresse farmacológico e pesquisa de realce tardio. Todas essas informações poderão ser avaliadas com dose de radiação aceitável ao paciente, tornando esse exame bastante útil em diversos cenários clínicos.

## **1.2 A Tomografia de Múltiplos Detectores na avaliação da perfusão miocárdica**

Os tomógrafos de 64 detectores demonstraram uma acurácia elevada na detecção de estenose coronariana significativa. Entretanto, TCMD identifica somente a redução luminal coronária, e não a repercussão hemodinâmica dessas lesões. Particularmente na estenose intermediária, a angiografia coronária é incapaz de definir precisamente seu efeito no fluxo sanguíneo miocárdico. A avaliação da perfusão miocárdica de estresse pela cintilografia é amplamente usada na prática clínica, na detecção de DAC significativa e na avaliação da isquemia miocárdica com boa acurácia<sup>10-14</sup>. O SPECT pode permitir uma estratificação mais adequada dos pacientes com estenose intermediária e definir a estratégia terapêutica, visando a um

---

melhor prognóstico<sup>15,16</sup>. Dados recentes da literatura mostraram resultados promissores, através da utilização de um método híbrido, que combina a informação anatômica da tomografia com a análise da perfusão miocárdica do PET<sup>17,18</sup>.

A perfusão e a viabilidade miocárdica são áreas pouco exploradas pela tomografia, mas bastante promissoras. A análise da perfusão miocárdica de repouso e o realce tardio pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores foram avaliados em alguns poucos estudos, que quantificaram a área infartada em modelos animais. Estes eram submetidos à oclusão total da artéria coronária e era comparada a perfusão miocárdica da tomografia e realce tardio com outros métodos, como o ecocardiograma com microbolhas, a ressonância magnética cardiovascular e a anatomia patológica. Os resultados evidenciaram concordância da área de hipoatenuação perfusional e a área de realce tardio na tomografia com o defeito perfusional dos outros métodos e da anatomia patológica<sup>19-21</sup>. A partir desses estudos, começaram a ser reproduzidas essas mesmas comparações em humanos, com boa correlação da perfusão miocárdica de repouso e realce tardio pela tomografia<sup>22,23</sup>.

Desta maneira, foi realizado um estudo pré-clínico para a validação da perfusão miocárdica após estresse com adenosina, pela tomografia de múltiplos detectores<sup>24</sup>.

O estudo de angiotomografia de estresse com adenosina avaliou cães submetidos à estenose significativa da artéria descendente anterior. O objetivo desse estudo era detectar o defeito miocárdico perfusional durante

estresse com adenosina correspondente à artéria com estenose. Os resultados mostraram alteração significativa da perfusão miocárdica nos segmentos referentes à artéria com estenose (Densidade de sinal (DS) –  $92,3 \pm 39,5$  Unidades Hounsfield (UH)), quando comparada com os segmentos do miocárdio remoto (DS –  $180,4 \pm 41,9$  UH), evidenciando importante hipotenuação miocárdica no território da artéria descendente anterior<sup>24</sup>.

Baseado nesse estudo, surgiu o primeiro estudo clínico para avaliação da perfusão miocárdica após estresse com adenosina, pela tomografia de múltiplos detectores (64 e 256 detectores), com o objetivo de predizer defeitos perfusionais em pacientes com doença aterosclerótica obstrutiva significativa<sup>25</sup>. Vale ressaltar que, nesse estudo, não foi realizada perfusão miocárdica de repouso nos pacientes que utilizaram o tomógrafo de 64 detectores.

Nesse trabalho, a associação da angiotomografia de coronária para avaliação anatômica e o estresse com adenosina para avaliação perfusional apresentou boa correlação na detecção de doença coronariana obstrutiva significativa, quando comparado à combinação da cinecoronariografia invasiva e SPECT.

### **1.3 Aspectos técnicos da aquisição da perfusão miocárdica por tomografia computadorizada**

A perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada é um método novo e ainda não está completamente padronizado, assim optamos por

---

discutir na introdução alguns aspectos técnicos desta nova abordagem de avaliação da perfusão miocárdica.

O protocolo de aquisição da perfusão miocárdica pela tomografia de múltiplos detectores, em especial na de 64 detectores, pode sofrer variação conforme: o tipo de aquisição (prospectiva ou retrospectiva)<sup>26</sup>, escolha do protocolo de disparo para início da aquisição (manual ou automático), forma de aquisição (dinâmica ou estática) e o tempo da aquisição após a infusão do contraste iodado. Todos esses tópicos irão influenciar diretamente na qualidade do exame, em especial, no tempo da aquisição após a infusão do contraste iodado, o qual será fundamental na detecção do defeito perfusional de primeira passagem.

Para a realização da angiotomografia de coronária é necessário o acoplamento eletrocardiográfico e a sua sincronização. Desta maneira, podemos obter uma melhor qualidade da imagem, realizando a aquisição sincronizada ao eletrocardiograma (ECG) através de duas técnicas: a retrospectiva e a prospectiva.

Na sincronização eletrocardiográfica retrospectiva, a mesa move-se para realizar a aquisição helicoidal da área cardíaca de forma contínua durante todo o ciclo cardíaco. Simultaneamente, o sinal eletrocardiográfico é gravado para a realização da reconstrução das imagens, podendo ser selecionada retrospectivamente em qualquer fase do ciclo cardíaco, sistólica ou diastólica.

Na aquisição prospectiva é necessário o paciente apresentar uma frequência cardíaca regular e normalmente abaixo de 65 batimentos por

---

minuto. Nessa aquisição, a mesa realiza movimentos repetitivos, movendo-se e parando no momento da aquisição da imagem, até cobrir todo o coração. A sincronização do ECG é de fundamental importância, pois o ponto da aquisição das imagens é pré-determinado dentro do intervalo RR do eletrocardiograma, em porcentagem (%) ou milissegundos (ms) e deve ser o mesmo em todos os batimentos. Desta maneira, na aquisição prospectiva o tomógrafo emite radiação apenas em uma pequena janela de tempo do intervalo RR (fase diastólica do ciclo cardíaco), resultando em uma menor exposição do paciente à radiação.

A aquisição da angiotomografia de coronária inicia-se após o término da infusão do contraste iodado, quando a aorta atinge um determinado grau de contrastação, que pode ser pré-determinado automaticamente ou manualmente. No modo automático, marcamos com um círculo dentro da aorta a região que quantificará sua densidade e, ao atingir o valor pré-determinado (por exemplo 150 UH - unidades Hounsfields), inicia-se a aquisição das imagens. No modo manual, a análise é qualitativa e inicia-se a aquisição após análise visual da contrastação da aorta ou do órgão a ser avaliado.

Na forma dinâmica de avaliação da perfusão miocárdica, são adquiridas múltiplas imagens que trazem informação no tempo da cinética do contraste iodado no miocárdio, gerando imagens de todas as fases da perfusão miocárdica: desde a fase antes da chegada do contraste no coração, passando pela fase com o contraste nas cavidades ventriculares, até a fase da perfusão do miocárdio do VE. Já na aquisição estática é

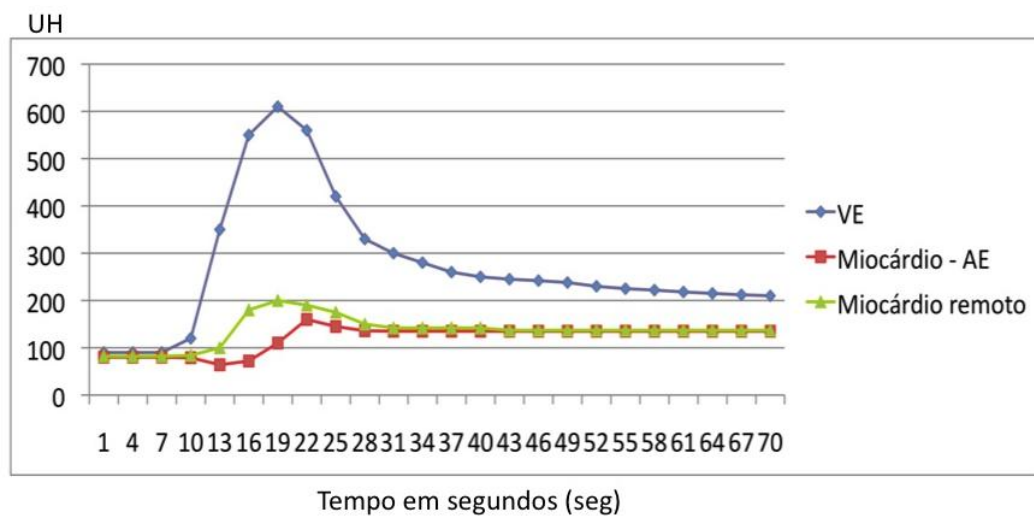


---

necessário acertar o tempo ideal, seja no pico ou na fase de ascensão rápida da curva de contrastação miocárdica, resultando em uma maior diferenciação da densidade miocárdica entre o território da artéria com estenose e o território remoto. A aquisição dinâmica pela tomografia só é possível ser realizada em tomógrafos de última geração (320 detectores ou 2 tubos de 64 detectores) e, mesmo assim, resulta em maior exposição à radiação<sup>27</sup>.

O tempo ideal para realizar a aquisição estática da perfusão miocárdica depende diretamente da cinética do iodo no miocárdio. Esse tempo ideal pode variar, segundo um estudo realizado em cães com estenose da artéria descendente anterior, que foram submetidos à perfusão miocárdica pela tomografia de 64 detectores, durante estresse com adenosina<sup>28</sup>.

Esse estudo mostrou a curva de atenuação miocárdica (UH – unidades Hounsfields) durante 70 segundos, após a infusão do contraste iodado (Figura 1). O tempo ideal da maior diferença de atenuação entre o miocárdio da artéria com estenose e o miocárdio remoto foi entre 13 e 28 segundos após início da infusão do contraste iodado.



**Figura 1.** Curva de atenuação durante a perfusão cardíaca dinâmica do ventrículo esquerdo (VE), do miocárdio da artéria com estenose (AE) e do miocárdio remoto. Densidade de atenuação expressa em unidades Hounsfields (UH)<sup>28</sup>

Desse modo, para realizar um protocolo de perfusão miocárdica estática é necessário adaptá-lo, para detectar o defeito perfusional miocárdico de primeira passagem nesse momento de diferenciação ideal dos territórios miocárdicos.

## **2 OBJETIVOS**

---

Os objetivos do estudo foram:

- Avaliar a capacidade da tomografia de 64 colunas de detectores, após estresse com dipiridamol, em detectar defeitos perfusionais presentes no SPECT.
- Comparar a acurácia da perfusão miocárdica, após estresse com dipiridamol, pela tomografia com a cintilografia miocárdica, na detecção de doença coronariana obstrutiva significativa (estenose >70%), usando o cateterismo como referência.
- Avaliar a associação dos métodos perfusionais pela tomografia computadorizada e pela cintilografia miocárdica, com a angiotomografia de coronária, usando o cateterismo como referência.

## **3 MÉTODOS**

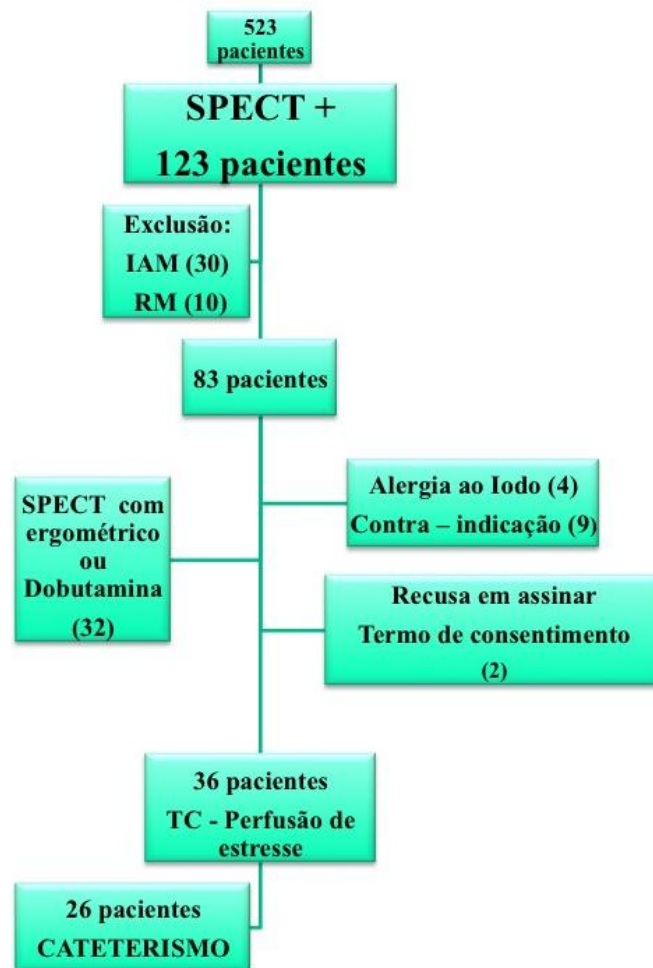
---

### 3.1 Casuística

Este é um estudo de coorte prospectivo que avaliou pacientes consecutivos com cintilografia miocárdica positiva, que preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram critérios de exclusão e aceitaram assinar o termo de consentimento pós-informado para participar desta pesquisa de perfusão miocárdica pela tomografia. O estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPessq), em sessão de 09 de maio de 2007, sob o número 0139/07.

A seleção de pacientes para este estudo incluiu 523 pacientes da nossa instituição, recrutados no serviço de Medicina Nuclear. Eles foram submetidos à cintilografia miocárdica após estresse farmacológico (adenosina ou dipiridamol) nos últimos 2 meses e selecionados aqueles que apresentavam resultado positivo e que tinham uma alta probabilidade clínica de serem submetidos à cinecoronariografia invasiva. A indicação da cinecoronariografia invasiva ficava a critério do cardiologista dos pacientes, baseado nos critérios clínicos e na cintilografia miocárdica. Os resultados da TCMD (anatomia e perfusão) foram considerados dados de pesquisa e não foram divulgados ao clínico do paciente, exceto em caso de lesão crítica de tronco de coronária esquerda pela angiotomografia, o que não ocorreu neste estudo.

Foram excluídos do estudo pacientes com creatinina acima de 1,5 mg/dl, portadores de revascularização miocárdica cirúrgica, infarto prévio, doença pulmonar obstrutiva crônica, asmáticos, pacientes sabidamente alérgicos à contraste iodado ou com contraindicação no uso de dipiridamol ou metoprolol e qualquer outro aspecto que o pesquisador tenha julgado limitante ao método. Figura 2 demonstra o fluxo de seleção dos pacientes.



IAM – Infarto Agudo do miocárdico RM – Revascularização Miocárdica

**Figura 2.** Fluxograma de seleção dos pacientes incluídos no protocolo de perfusão miocárdica após estresse com dipiridamol pela TC

Trinta e seis pacientes com suspeita de DAC e com cintilografia miocárdica positiva nos últimos 2 meses foram incluídos neste estudo e submetidos a um protocolo específico de tomografia para avaliação da perfusão miocárdica de repouso e após estresse com dipiridamol (PTC), associada à avaliação da angiografia coronária (ATC).

## **3.2 Métodos**

### **3.2.1 Protocolo de realização da Tomografia Computadorizada**

Os 36 pacientes foram submetidos a um protocolo específico de tomografia computadorizada, com duração de apenas 20 minutos, para avaliação da perfusão miocárdica de repouso e estresse, associado à avaliação anatômica coronariana. Todos os pacientes foram orientados a manter uma ingestão sem cafeína, xantinas ou derivados, nas 24 horas anteriores ao exame. Este protocolo de TC foi idealizado no nosso serviço do InCor e realizado em um tomógrafo de 64 detectores (Toshiba Aquillion 64, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japão).



	PTC	ATC
Dados	Perfusão de estresse	Perfusão de repouso Angiografia coronária
Aquisição	Restrospectivo	Restrospectivo
Contraste	60 ml (3 ml/s)	80-90ml (5 ml/s)
Medicamento	Dipiridamol	Metoprolol
Colimação	32 x 1,0 mm	64 x 0,5 mm
mA	100	Feminino – 240-270 Masculino – 370-400
kV	120	120

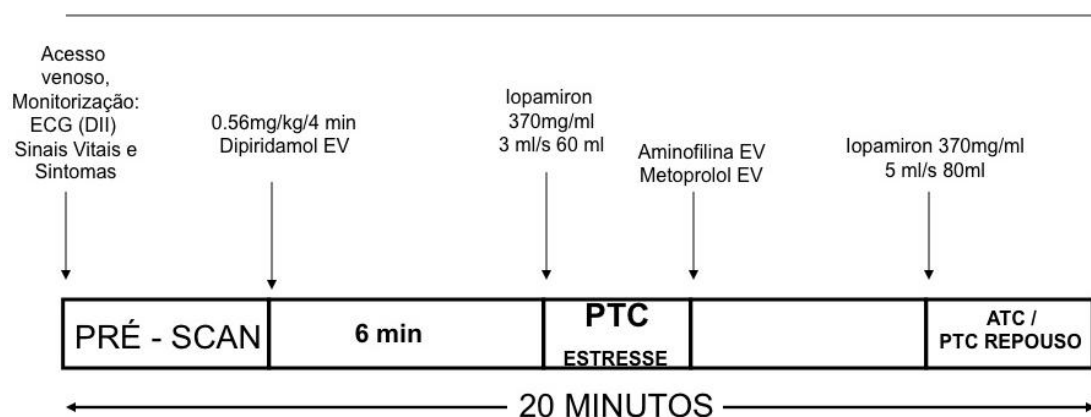
**Figura 3.** Protocolo e parâmetros de aquisição utilizados na tomografia.

ATC / mA – depende do sexo, pitch e peso do paciente<sup>29</sup>. (CORE 64)

O protocolo incluiu duas aquisições de imagem, uma para perfusão estática de estresse e outra para a avaliação da anatomia coronária pela angiografia por tomografia, que foi também usada para a avaliação da perfusão estática de repouso (Figura 3). A primeira aquisição foi realizada de maneira retrospectiva com os seguintes parâmetros: 100mA, 120kV, 32x1mm colimação, e 60ml de contraste iodado de 370 mg/ml (Iopamiron 370; Bracco Diagnostics Inc, Princeton, NJ) infundidos a 3 ml/s, após 2 minutos do término da infusão de dipiridamol (0,56 mg/kg/4 minutos). Durante a infusão do dipiridamol, eram monitorados, a cada minuto, a frequência cardíaca, a pressão arterial e os sintomas dos pacientes. Monitoração contínua do traçado eletrocardiográfico, através do monitor, foi realizada durante todo o exame na derivação DII.

A aquisição helicoidal da tomografia foi iniciada usando disparo manual, após enchimento do átrio esquerdo com contraste, determinado visualmente com o intuito de realizar a aquisição após estresse com

dipiridamol, em um momento um pouco mais precoce que o da angiogramografia de coronária habitual (nenhum limiar em Unidade Hounsfield foi usado). Optamos por esse disparo mais precoce, porque a dinâmica do iodo é semelhante à do gadolínio e tem extravasamento para o interstício já na primeira passagem, podendo levar à perda da visualização do defeito perfusional, em um momento mais tardio. Imediatamente após o término da primeira aquisição, foi administrado 240mg de aminofilina (Aminofilina – USP) para reverter o efeito de vasodilatação do dipiridamol. Previamente à segunda aquisição, com intervalo de 3 minutos da administração da aminofilina, foram administrados até 20mg de metoprolol endovenoso, para reduzir a frequência cardíaca, no intuito de melhorar a qualidade da imagem para análise angiográfica das coronárias. Nessa segunda aquisição retrospectiva foram usados os seguintes parâmetros: 270-400mA (dependendo do sexo, peso ou pitch<sup>26</sup>), 120 kV, 64x0,5 mm de colimação e infundido 80-90 ml de contraste iodado à 5 ml/s. A aquisição era iniciada após detecção automática do contraste na aorta descendente, ao ser alcançado o limiar de 180 UH. A Figura 4 mostra o protocolo específico de aquisição pela TCMD.



**Figura 4.** Protocolo específico de aquisição pela tomografia

### **3.2.2 Protocolo de realização da cintilografia miocárdica – SPECT**

A cintilografia de perfusão miocárdica foi realizada com 2- metoxil-isobutil-isonitrila-99 m TC (sestamibi-99mTc, Cardiolite™, Bristol- Myers Squibb Medical Imaging) utilizando-se protocolo de um dia (repouso-estresse).

A dose administrada no repouso foi de 370 MBq e no estresse de 1110 MBq; e as imagens foram adquiridas 30 a 90 minutos após a administração intravenosa do radiofármaco. Foram adquiridas 64 imagens das projeções do tórax ao longo de um arco de 180°, desde a projeção oblíqua anterior direita de 45° até a projeção oblíqua posterior esquerda de 45°. Na etapa de repouso, o tempo de aquisição foi de 25 segundos por projeção e na etapa do estresse, de 30 segundos por projeção, sendo que na etapa de estresse a aquisição foi feita, na maior parte dos casos, sem sincronização eletrocardiográfica. 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.

### **3.2.3 Protocolo de realização da cinecoronariografia invasiva**

A cinecoronariografia invasiva foi realizada seguindo-se os cuidados rotineiramente utilizados no serviço de hemodinâmica do InCor. Na totalidade dos casos, foi realizada anestesia local (xilocaína 2%) na região inguinal direita, sem a necessidade de sedação do paciente. Foi utilizado introdutor com 6F ou 7F, conforme julgamento clínico do médico

---

operador. Após a obtenção do acesso femoral e a canulação seletiva da artéria coronária, administrou-se nitrato intracoronariano (mononitrato de isossorbida 10-20 mg ou nitroglicerina 100-200 µg) e foram obtidos os cinecoronariogramas basais.

### **3.3 Análise de dados**

#### **3.3.1 Análise da perfusão miocárdica pela TC - PTC**

A análise das imagens da perfusão miocárdica obtidas pela tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores foi realizada com o software Vitrea™2 versão 3.9 (Vital Images Inc, Plymouth, EUA).

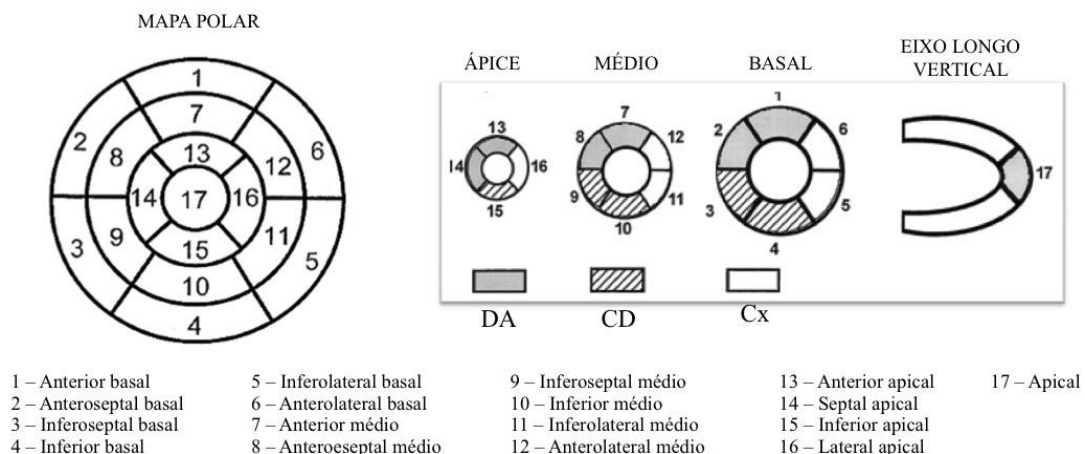
Os dados da perfusão miocárdica pela tomografia foram analisados, utilizando-se o modelo de 17 segmentos da ACC/AHA, na identificação dos defeitos perfusionais de repouso e estresse. Para a comparação dos dados perfusionais (SPECT e PTC) e dos dados anatômicos (ATC e CATE), condensamos os dados da avaliação por segmento em territórios, de acordo com as recomendações da ACC/AHA<sup>30</sup>.

As imagens adquiridas foram avaliadas através do eixo curto, duas câmaras e 4 câmaras do ventrículo esquerdo, com 8 mm de espessura em imagens reformatadas multiplanares (MPR) e processadas, utilizando a técnica de imagem que proporciona a média dos valores dos pixels.

As imagens reformatadas foram usadas para melhorar a resolução de contraste na visualização e análise da perfusão miocárdica, bem como

janela (W) e nível (L) em torno de 350 W e 150 L. A análise da perfusão miocárdica foi realizada na fase diastólica e, em caso de dúvida sobre artefatos, os observadores podiam utilizar a fase sistólica para confirmação do defeito perfusional. Defeitos perfusionais verdadeiros foram definidos como presença de hipoatenuação subendocárdica, com o mínimo de 25 % de extensão da transmuralidade do território em questão, relacionada a uma artéria coronária específica, para diferenciar dos artefatos de endurecimento de feixe da tomografia.

Os territórios coronarianos e respectivos segmentos foram corrigidos conforme a variação anatômica encontrada na angiotomografia de coronária (Figura 5)<sup>30</sup>. Nos pacientes com dominância esquerda, os segmentos inferolateral médio e basal eram atribuídos à artéria circunflexa e, nos casos de dominância direita, esses segmentos eram atribuídos à artéria coronária direita.



**Figura 5.** Mapa polar representativo da divisão miocárdica em 17 segmentos com as respectivas nomenclaturas, recomendada para uso em imagens tomográficas cardíacas e a correspondência dos 17 segmentos miocárdicos com os respectivos territórios coronarianos da artéria descendente anterior (DA), coronária direita (CD) e circunflexa (Cx)

Dois observadores cegos e independentes, sem o conhecimento dos dados clínicos ou demais exames, realizaram a avaliação visual e semi-quantitativa da perfusão miocárdica e da angiografia coronária pela tomografia. Qualquer discordância foi resolvida através de consenso.

### **3.3.1.1 Análise quantitativa da perfusão miocárdica pela TC – Relação da perfusão transmural**

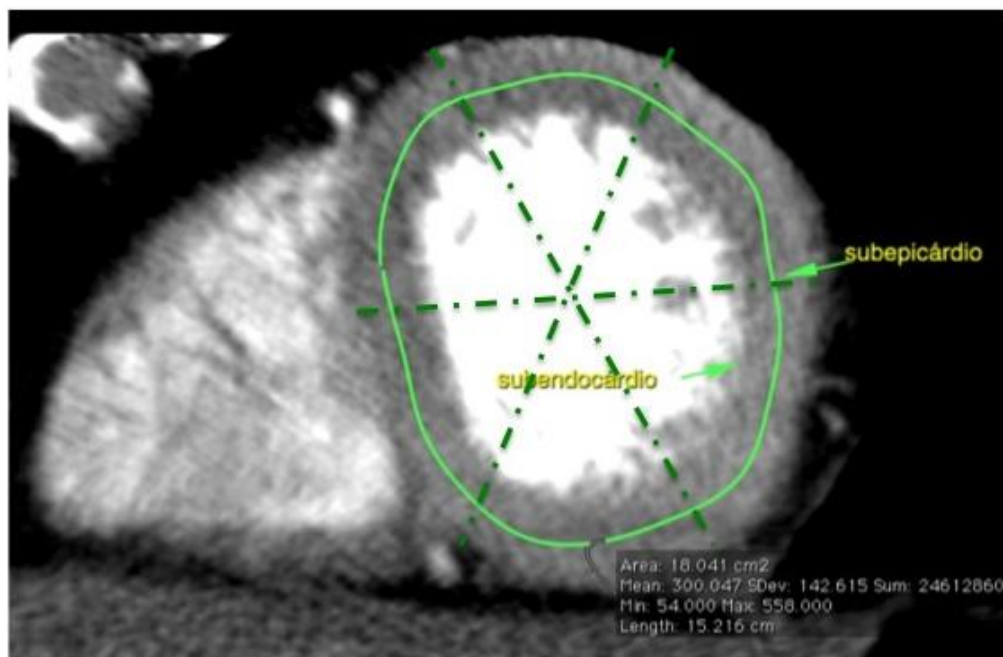
As imagens de perfusão miocárdica de repouso e estresse, para avaliação da relação da perfusão transmural, foram analisadas através do software OsiriX<sup>®</sup> 3.8 (Pixmeo, Genebra, Suíça), instalado em um computador iMac de 2,66 GHz Intel core 2 duo (Apple Inc., Cupertino, CA, USA).

As imagens adquiridas e pós-processadas foram avaliadas em eixo curto, conforme descrito anteriormente no item 3.3.1, para quantificação da perfusão miocárdica transmural<sup>31</sup>. As imagens foram avaliadas e, após identificação visual do defeito perfusional, foi quantificada a relação da perfusão transmural (RPT). Essa relação é um número absoluto que ainda não está totalmente padronizado na literatura.

Na imagem em eixo curto sob análise (Figura 6), foi realizada uma divisão manual do miocárdio por uma linha circunferencial, dividindo o miocárdio em 2 camadas de igual espessura: subendocárdio e subepicárdio. Após essa divisão, através da segmentação miocárdica da AHA em 16 segmentos, excluindo-se o ápice (segmento - 17), foi quantificada a média de atenuação da densidade subendocárdica e subepicárdica (medida em unidade Hounsfield), correspondente a esses segmentos. Desta maneira, foi

calculada a extensão transmural do defeito perfusional, usando a relação da perfusão transmural, através da seguinte fórmula:

$$\text{RPT} = \frac{\text{média de atenuação subendocárdica}}{\text{média de atenuação subepicárdica}}$$



**Figura 6.** Segmentação em eixo curto do ventrículo esquerdo para análise da atenuação da densidade subendocárdica e subepicárdica em unidades Hounsfields

### 3.3.2 Análise da angiografia pela TC - ATC

A análise das imagens da angiografia obtidas pela tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores foi realizada com o software Vitrea™2 versão 3.9 (Vital Images Inc, Plymouth, EUA).

Para a análise das artérias coronárias dos pacientes incluídos neste estudo, utilizamos, em cada caso, individualmente, tanto a tradicional

---

abordagem bidimensional manual, que se baseia quase que exclusivamente na investigação das imagens reformatadas, conforme a orientação manual do observador, nos diversos planos em 2D por meio dos seguintes recursos: a *reformatação multiplanar (MPR)*, a projeção máxima de intensidade (*MIP*) e a *reformatação multiplanar curva (CPR)*, quanto à abordagem tridimensional automática modificada, baseada na avaliação, mediante a aplicação do chamado “*vessel probe* automático”, que foi previamente descrita pelo nosso grupo<sup>32</sup>.

Os dados e imagens obtidos para análise da angiografia pela TC foram avaliados por 2 médicos especialistas com, no mínimo, dois anos de treinamento específico em angiotomografia de coronária. O grau de estenose coronariana foi graduado, através de análise visual e semiquantitativa, em discreta (0 – 50%), moderada (51 – 70%) e importante (>70%). Calcificação importante e stents impossibilitados de avaliação luminal foram considerados como positivos para doença arterial coronariana obstrutiva (estenose importante). Os observadores consideraram estenose coronária > 70%, como hemodinamicamente significativa.

### **3.3.3 Análise da cintilografia miocárdica – SPECT**

A análise das imagens permitiu avaliar a presença de isquemia miocárdica induzida por dipiridamol ou adenosina. Os defeitos de perfusão foram analisados visualmente subdividindo-se o ventrículo esquerdo em 17 segmentos comparando-se, sistematicamente, as imagens obtidas após estresse e repouso.



Os diferentes padrões de captação e retenção do radiofármaco permitiram a diferenciação miocárdica dos tecidos normais, isquêmicos e fibróticos.

A perfusão foi considerada normal, quando a captação foi semelhante nas fases de estresse e repouso; isquemia transitória, quando ocorreu hipocaptação nas imagens de estresse e normocaptação na fase de repouso; e fibrose ou hipocaptação fixa, na presença de hipocaptação em ambas as fases.

#### **3.3.4 Análise do teste combinado PTC / SPECT e ATC**

Na análise do valor agregado da perfusão miocárdica e da angiografia coronária pela tomografia, os observadores avaliaram as imagens classificando, em primeiro lugar, o grau de estenose coronariana na ATC, como descrito acima no item 3.2.3 (discreta, moderada e importante); e após avaliação anatômica, foram avaliadas as imagens perfusionais, verificando a existência dos defeitos perfusionais transitórios, indicativos de isquemia. Para confirmar a positividade do exame, os seguintes critérios foram usados: em pacientes com estenose coronariana discreta ou importante, o dado que definia a positividade do teste combinado era o anatômico; nos pacientes com estenose coronária intermediária, com excesso de calcificação ou presença de stents que impossibilitavam a análise intraluminal, o critério que definia a positividade do teste combinado era o dado perfusional (Tabela 1).

**Tabela 1.** Análise da associação dos dados da angiotomografia de coronária (ATC) à perfusão miocárdica pela tomografia (PTC) e o SPECT – Teste Combinado

ATC (Estenose coronariana)	PTC / SPECT (Perfusão miocárdica)	TESTE COMBINADO
0 – 50 %	-	-
	+	-
51 – 70%	-	-
	+	+
> 70 %	-	+
	+	+

### 3.3.5 Cinecoronariografia Invasiva (CATE)

Um observador experiente na técnica de QCA e que não participou da análise da TCMD, também de forma cega e independente, analisou todas as cinecoronariografias invasivas aplicando a técnica da QCA (Coronary Analysis Angiographic System - CASS II, *Pie Medical Imaging BV*™, Maastricht, The Netherlands). Assim sendo, o diâmetro de cada estenose visualmente tida como pelo menos intermediária ( $\geq 50\%$ ) foi objetivamente designado em valores percentuais relativos ao chamado “diâmetro de referência” (diâmetro do segmento do mesmo vaso que se encontrava livre de doença e se localizava em posição imediatamente proximal à lesão), sendo determinado em duas direções ortogonais, com a média entre eles estabelecendo a gravidade final da estenose.

---

Todas as lesões com diâmetro de referência  $\geq 1,5$  mm foram incluídas na análise comparativa deste estudo. O observador considerou estenose coronária  $> 70\%$  , como hemodinamicamente significativa.

### **3.4 Análise estatística**

#### **3.4.1 Tamanho da amostra**

Para cálculo do tamanho amostral do estudo de viabilidade da técnica de tomografia para demonstrar o defeito de perfusão miocárdica, correlacionado com o defeito de perfusão miocárdica da cintilografia miocárdica, foi considerada a hipótese a ser rejeitada:

- (Ho) = defeito de perfusão pela cintilografia miocárdica  $\neq$  defeito de perfusão miocárdica pela angiotomografia.

Para avaliar a concordância entre os métodos, a proporção hipotetizada foi de 90% e a postulada de 70%, tendo em vista ensaios semelhantes na literatura.

Baseado nessa hipótese e utilizando um Power de 80% e  $\alpha=0,05$ , obtivemos um tamanho amostral de 24 pacientes com cintilografia positiva para isquemia miocárdica, com indicação de cinecoronariografia, que serão submetidos a TCMD para detecção de defeito perfusional miocárdico, após estresse com dipiridamol.

### 3.4.2 Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o software STATA versão 8.0. Variáveis contínuas foram expressas com média e desvio padrão e as variáveis categóricas, através de números absolutos e porcentagens. Na comparação de variáveis discretas, foi usado o teste de Chi quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Teste de comparação de duas proporções foi usado para cálculo de sensibilidade, especificidade e valores preditivos. Para avaliação de concordância foi usado o teste Kappa. A relação entre a relação da perfusão transmural e a porcentagem de estenose luminal coronariana foram comparadas usando a correlação de Pearson. A área sob a curva ROC foi calculada e descrita com um intervalo de confiança de 95%.

Foram considerados como estatisticamente significativos valores de  $P \leq 0,05$ .

## **4 RESULTADOS**

---

#### 4.1 Características iniciais da amostra

Trinta e seis pacientes ( $62\pm 8$  anos, 20 homens) foram incluídos e submetidos ao protocolo específico para avaliação da perfusão miocárdica, após estresse com dipiridamol, pela TC. As características iniciais da população são apresentadas na Tabela 2 e mostravam uma incidência maior de hipertensão e dislipidemia.

**Tabela 2.** Dados demográficos

Variáveis Clínicas	n = 36
Idade (anos)	62±8
Masculino	55%
Tabagismo	19%
Dislipidemia (LDL > 130 mg/dl)	58%
Hipertensão (PA > 120 x 80 mmHg)	75%
Diabetes Mellitus	22%
História Familiar / DAC	8%
Obesidade (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	15%
Sobrepeso (IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> )	55%

IMC = índice de massa corpórea

Os sintomas mais comuns foram dor precordial, em 75%, e dispnéia, em 22% da amostra. Não houve interrupção das medicações para a

realização da tomografia, mantendo-se as mesmas medicações de uso crônico (Tabela 3) e orientações usadas na realização da cintilografia miocárdica, com exceção da metiformina, suspensa 48 horas antes do exame, nos pacientes diabéticos.

**Tabela 3.** Medicação de uso crônico

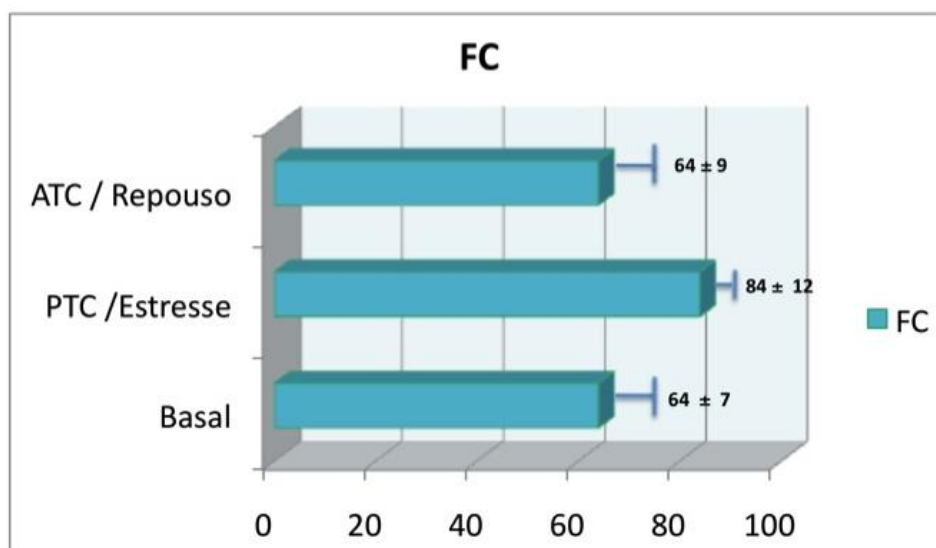
<b>Medicação</b>	<b>n = 36</b>
Estatinas	62%
Betabloqueador	58%
Anti-hipertensivos	75%
Anti-arrítmicos	5%
Anti-agregante	55%
Vasodilatador coronariano	27%
Hipoglicemiante oral	22%

## **4.2 Características específicas durante protocolo de aquisição pela TC**

Todos os 36 pacientes completaram o protocolo sem eventos adversos, com imagens interpretáveis e com dose média de radiação<sup>33</sup> total de  $14,9 \pm 3,0$  mSv, mínima de 11,4 mSv e máxima de 20,3 mSv. A dose média, mínima e máxima na aquisição após estresse com dipiridamol, foi respectivamente, de  $3,4 \pm 0,3$ , 3,0 e 4,1 mSv.

A frequência cardíaca (FC) basal média dos pacientes era de  $64 \pm 9$  batimentos por minutos (bpm). Após estresse com dipiridamol, a frequência

cardíaca média elevou-se em 22% para  $82 \pm 12$ bpm; e na aquisição de repouso, após reversão do efeito do dipiridamol com aminofilina e controle da frequência cardíaca com metoprolol (20 mg), a FC média retornou para  $64 \pm 7$  bpm ( $p = \text{NS}$ ; em relação ao basal, Figura 7). O aumento da frequência cardíaca durante a aquisição após estresse com dipiridamol, aparentemente, não diminui a qualidade de imagem para a análise da perfusão miocárdica. Vale a pena ressaltar que essa aquisição foi usada exclusivamente para avaliar a perfusão miocárdica após estresse, sem qualquer análise de redução luminal das coronárias.

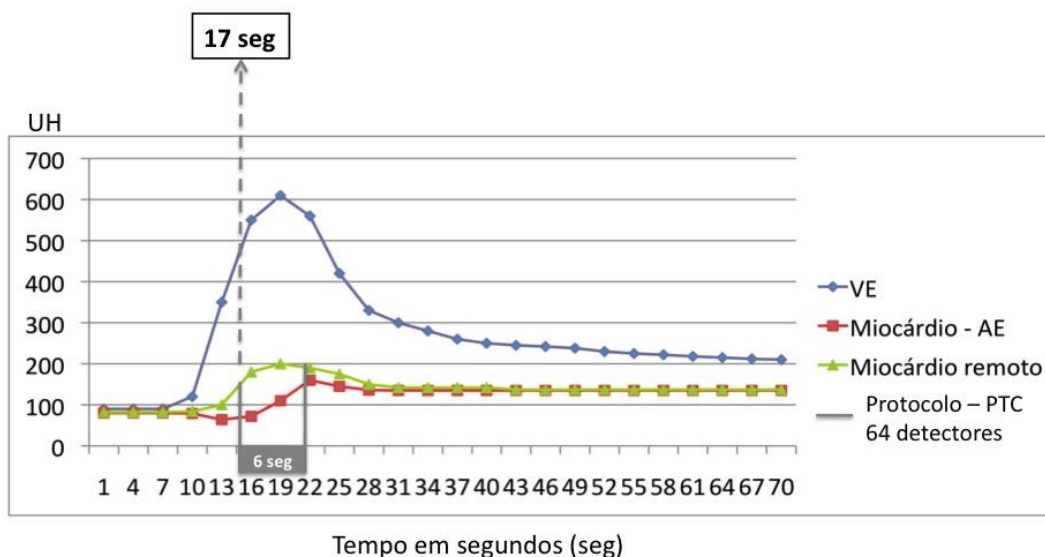


**Figura 7.** Variação da frequência cardíaca em batimentos por minuto (FC), durante o protocolo de aquisição pela tomografia

O tempo de início da aquisição desse protocolo foi, em média, de 17,38 segundos com um desvio padrão de 2,37 segundos, após o início da infusão do contraste iodado. A aquisição de todo o coração levou cerca de mais 6 segundos, e toda a imagem do coração foi adquirida no tempo de maior



diferença entre a curva de atenuação da densidade do miocárdio normal e o miocárdio com defeito perfusional, como demonstrado na Figura 8.

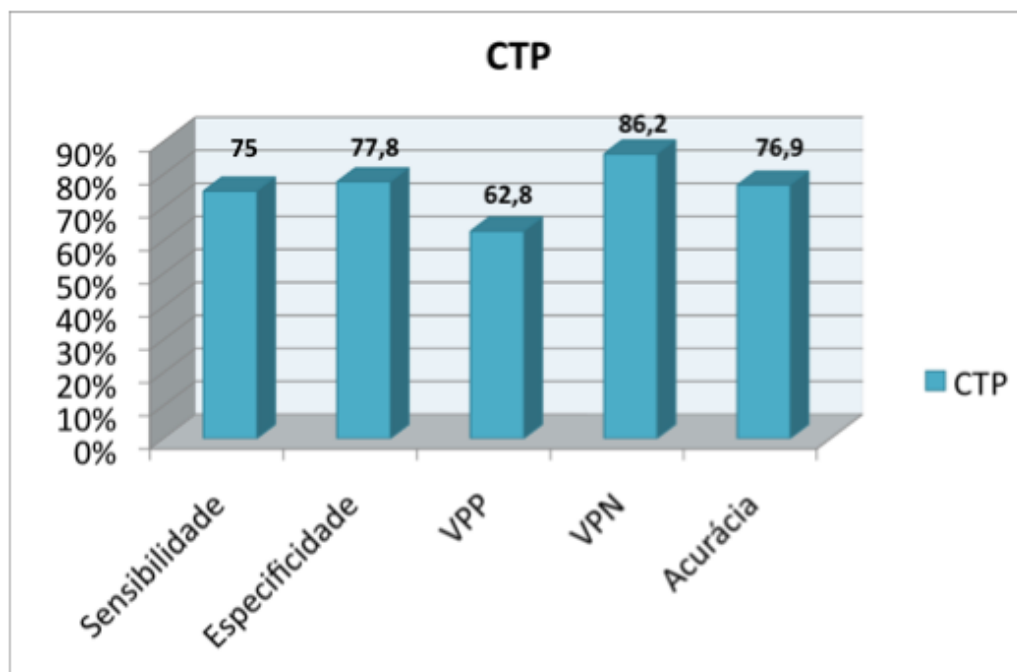


**Figura 8.** Curva de atenuação da densidade modificada<sup>28</sup> durante a perfusão cardíaca, mostrando esquema representativo (cinza) do tempo de aquisição do protocolo deste estudo. Densidade de atenuação expressa em unidades Hounsfield (UH)

### 4.3 Comparação da perfusão miocárdica pela TC usando SPECT como referência

Conforme demonstrado na Figura 9, a comparação da perfusão miocárdica pela PTC usando o SPECT como referência, em uma análise por território (108 territórios – Tabela 4), evidenciou uma acurácia de 76,9% (83/108), sensibilidade de 75% (27/36) com intervalo de confiança (IC 95%) de 62,4% - 84,8%, especificidade de 77,8% (56/72) com IC de 71,5% - 82,7%, valor preditivo positivo (VPP) 62,8% (27/43) com intervalo de

confiança de 52,2% - 71,0% e valor preditivo negativo (VPN) de 86,2% (56/65) com intervalo de confiança de 79,2% - 91,6%.



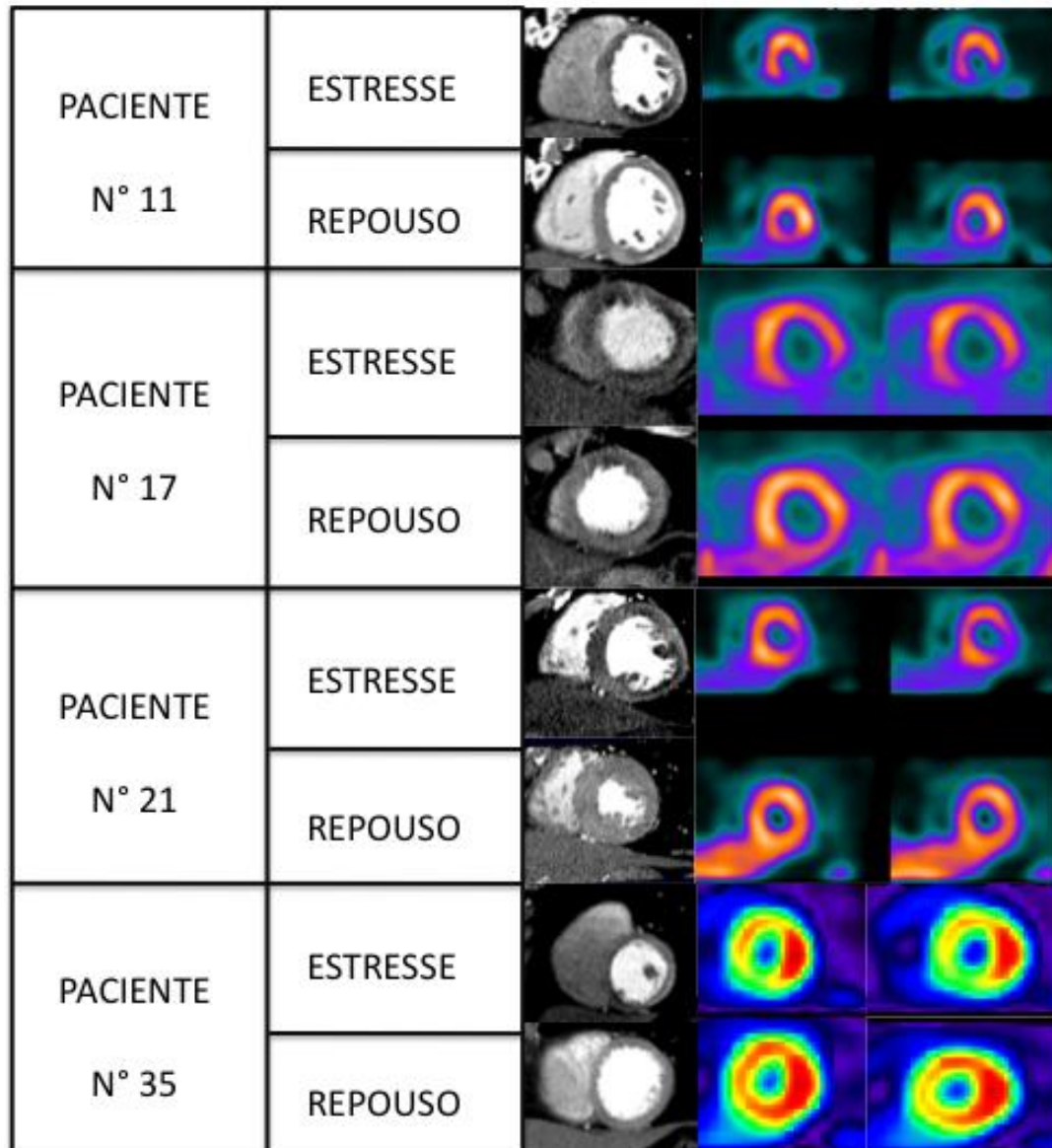
(VPP – valor preditivo positivo / VPN – valor preditivo negativo)

**Figura 9.** Valores diagnósticos da perfusão miocárdica pela tomografia (PTC), usando o SPECT como referência.

**Tabela 4.** Tabela 2 x 2 mostrando o numero de territórios + e – da perfusão pela tomografia computadorizada (PTC) e da cintilografia miocárdica (SPECT)

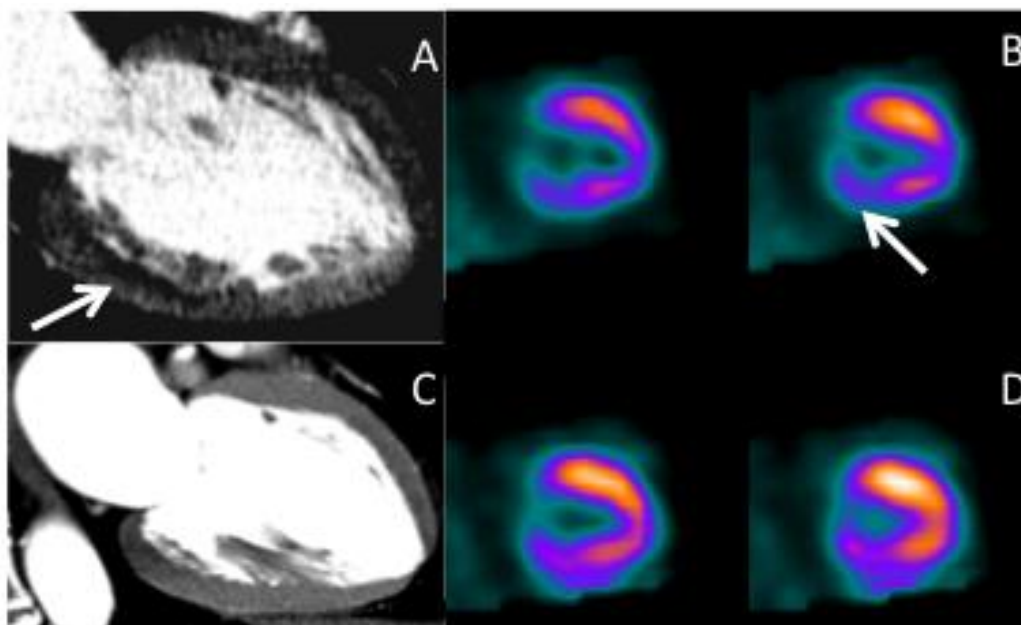
		SPECT		Total
		+	-	
PTC	+	27	16	43
	-	9	56	65
Total		36	72	108

A Figura 10 demonstra a correlação das imagens em eixo curto da perfusão miocárdica de estresse e repouso, comparando-se a tomografia com o SPECT.



**Figura 10.** Correlação das imagens de perfusão miocárdica de repouso e estresse, em eixo curto, da tomografia com o SPECT

A Figura 11 correlaciona as imagens em eixo longo da perfusão miocárdica de repouso e estresse da tomografia e do SPECT.



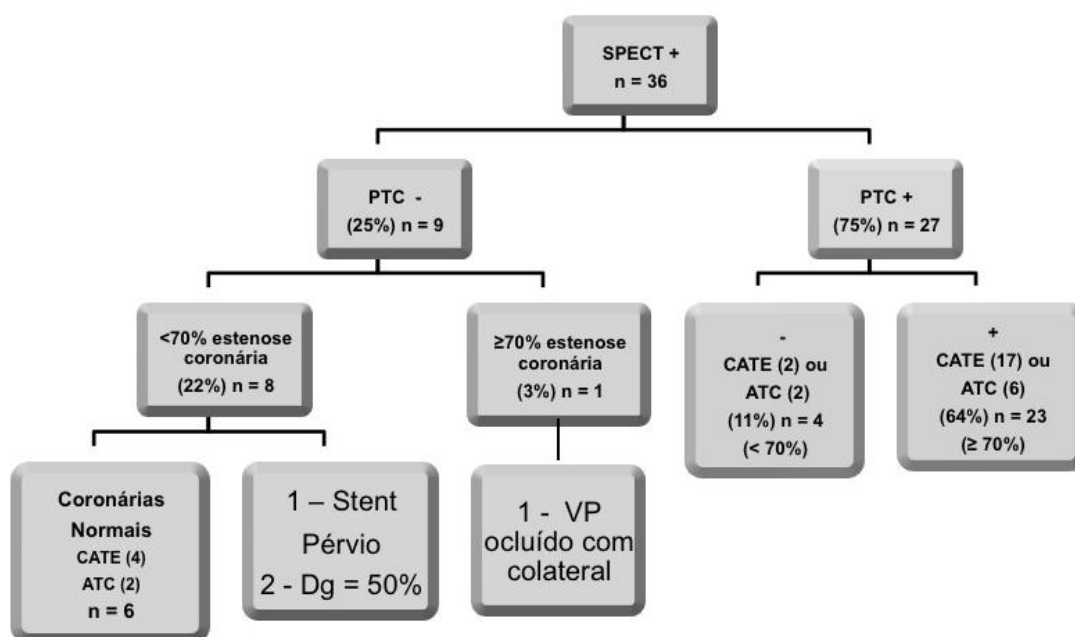
**Figura 11.** Imagens de perfusão miocárdica em eixo longo, correlacionando o defeito de perfusão após estresse farmacológico (setas brancas) da tomografia (A) e do SPECT (B)

Conforme demonstrado na Figura 12, a comparação da perfusão miocárdica pela PTC e o SPECT, em uma análise por paciente, apresentou uma concordância moderada de 75% (Kappa = 0,53;  $p < 0,001$ ).

Nove pacientes (25%) apresentaram discordância entre a perfusão miocárdica pela PTC e o SPECT. Desses pacientes, seis apresentaram coronárias normais pela ATC ou pelo CATE. Dois pacientes apresentaram DAC não significativa: um paciente com stent pérvio e outro com a artéria primeira diagonal com estenose discreta pelo CATE. Portanto, 22% dos pacientes apresentaram SPECT positivo sem estenose coronariana

significativa. Apenas um paciente apresentava DAC significativa, com oclusão do ramo ventricular posterior da artéria coronária direita com enchimento distal por circulação colateral, diagnosticado pela ATC e confirmado pelo CATE.

Nos 27 pacientes (75%) que tiveram concordância dos métodos, 23 apresentaram estenose significativa usando o método anatômico como referência, 17 tinham confirmação pelo CATE e 6 pela ATC. Naqueles sem estenose significativa pelo método anatômico, 2 foram confirmados pelo CATE e 2 pela ATC.



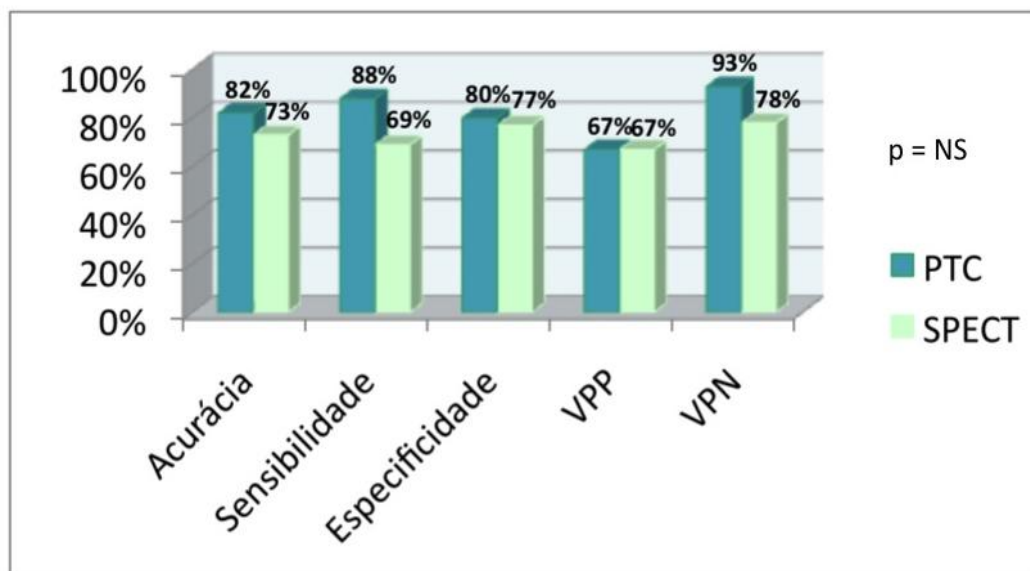
Dg – Artéria Diagonal; VP – Artéria Ventricular Posterior

**Figura 12.** Análise por paciente, avaliando a concordância entre PTC e SPECT ( $\kappa=0,53$ ;  $p<0,001$ ). Estenose coronariana significativa  $\geq 70\%$

#### **4.4 Comparação da perfusão miocárdica pela TC e o SPECT na detecção de DAC significativa, usando o cateterismo como referência**

Entre os 36 pacientes, conforme indicação clínica do cardiologista, 26 pacientes foram submetidos à cinecoronariografia invasiva, sem complicações.

Conforme demonstrado na Figura 13, os valores diagnósticos e respectivos intervalos de confiança, por território, comparando a PTC (Tabela 5) e o SPECT (Tabela 6) e usando o CATE como referência na detecção de DAC significativa mostraram: acurácia de 82% (64/78) com IC de 72,9% - 86,9%, sensibilidade de 88% (22/25) com IC de 73,7% - 95,6%, especificidade de 80% (42/53) com IC de 72,5% - 86,9%, VPP de 67% (22/33) com IC de 55,8% - 72,4% e VPN de 93% (42/45) com IC de 85,4% - 97,5% para a PTC; e para o SPECT valores de 73% (57/78) com IC de 62,5% - 81,6%, 69% (22/32) com IC de 55,8% - 79,2%, 77% (35/46) com IC de 67,1% - 83,3%, 67% (22/33) com IC de 54,2% - 76,8% e 78% (35/45) com IC de 68,6% - 85,2%, respectivamente.



(VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo)

**Figura 13.** Valores diagnósticos, por território, comparando a PTC e o SPECT usando o CATE como referência na detecção de DAC significativa

A área sob a curva calculada para a PTC e o SPECT foram respectivamente 0,80 e 0,72 ( $p = NS$ ).

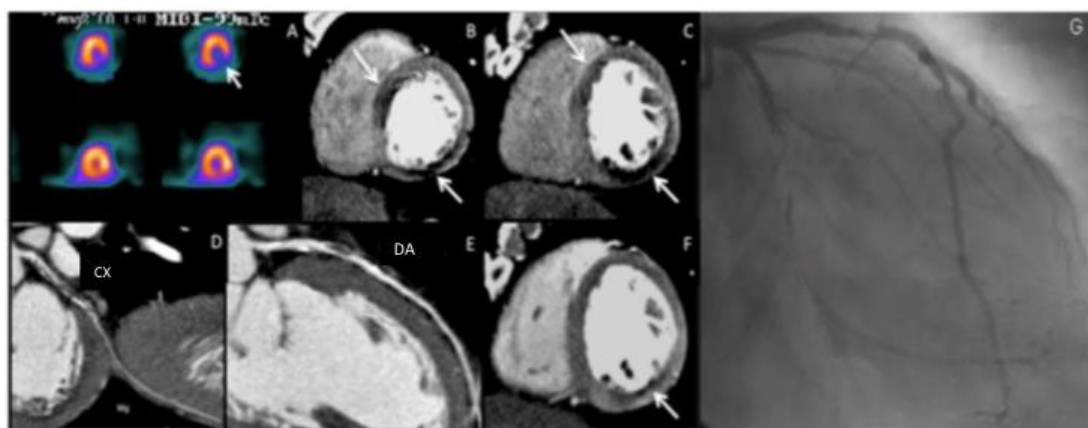
**Tabela 5.** Tabela 2 x 2, mostrando o número de territórios + e – da perfusão pela tomografia computadorizada (PTC) e a correlação com as artérias com estenose  $\geq 70\%$  (+) ou  $< 70\%$  (-) pelo cateterismo (CATE)

		CATE		Total
		+	-	
PTC	+	22	11	33
	-	3	42	45
Total		25	53	78

**Tabela 6.** Tabela 2 x 2, mostrando o número de territórios + e – da perfusão pela cintilografia miocárdica (SPECT) e a correlação com as artérias com estenose  $\geq$  70% (+) ou  $<$  70% (-) pelo cateterismo (CATE)

		CATE		Total
		+	-	
SPECT	+	22	11	33
	-	10	35	45
Total		32	46	78

As Figuras 14 e 15 ilustram a correlação funcional e anatômica do SPECT, e da PTC com a ATC e o CATE.



**Figura 14.** Imagens de perfusão miocárdica, correlação da tomografia e do SPECT, usando o CATE como referência anatômica

(A) SPECT: Imagem em eixo curto da perfusão de repouso normal, na linha inferior, e presença de defeito perfusional miocárdico (seta branca) ínfero-lateral após estresse farmacológico.

(B e C) PTC: Imagem da perfusão miocárdica após estresse com dipiridamol em eixo curto, evidenciando defeito perfusional importante ínfero-lateral e ântero-septal (setas brancas).

(F) PTC: Imagem da perfusão miocárdica no repouso em eixo curto, evidenciando discreto defeito perfusional ínfero-lateral (seta branca).

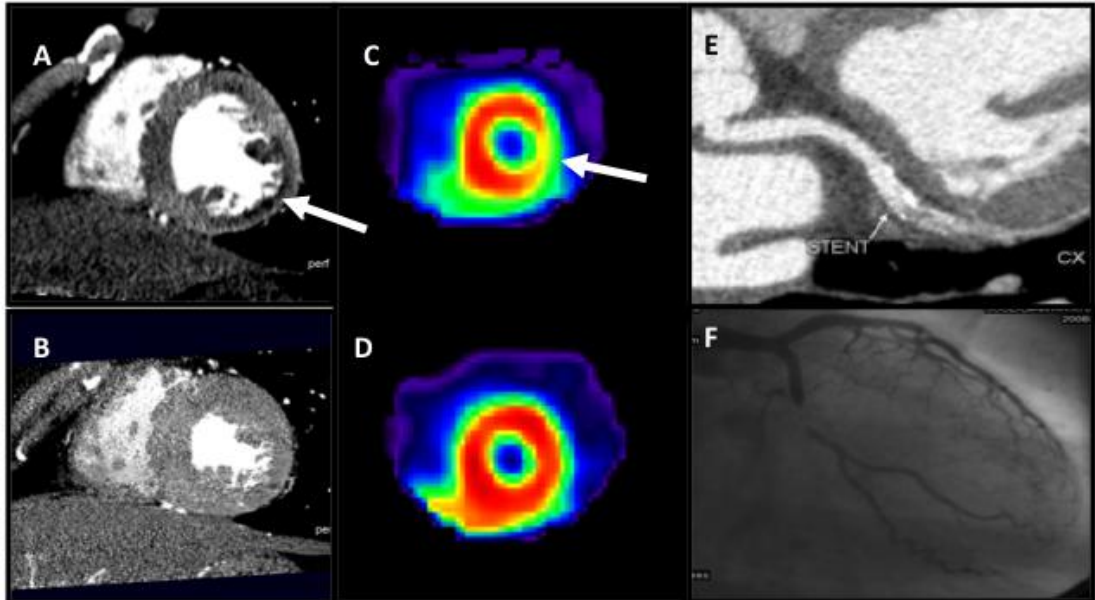
(D) ATC: Imagem curva reformatada da artéria circunflexa (CX), demonstrando estenose importante em terço proximal (oclusão).

(E) ATC: Imagem curva reformatada da artéria descendente anterior (DA), demonstrando estenose importante em terço proximal.

(G) CATE: Imagem oblíqua anterior direita, demonstrando estenose significativa ( $>$ 70%) na artéria descendente anterior e oclusão da artéria circunflexa com enchimento distal por circulação colateral.



Excelente correlação entre a PTC, ATC e CATE. O defeito de perfusão miocárdica ântero-septal não foi detectado pelo SPECT.



**Figura 15.** Imagens de perfusão miocárdica, correlação da tomografia e do SPECT, usando o CATE como referência anatômica

(A) PTC: Imagem da perfusão miocárdica após estresse com dipiridamol em eixo curto, evidenciando presença de defeito perfusional miocárdico (seta branca) ínfero-lateral após estresse farmacológico.

(B) PTC de repouso: Imagem em eixo curto da perfusão miocárdica normal.

(C) SPECT: Imagem da perfusão miocárdica após estresse em eixo curto, evidenciando importante defeito perfusional ínfero-lateral.

(D) SPECT: Imagem da perfusão miocárdica no repouso em eixo curto normal.

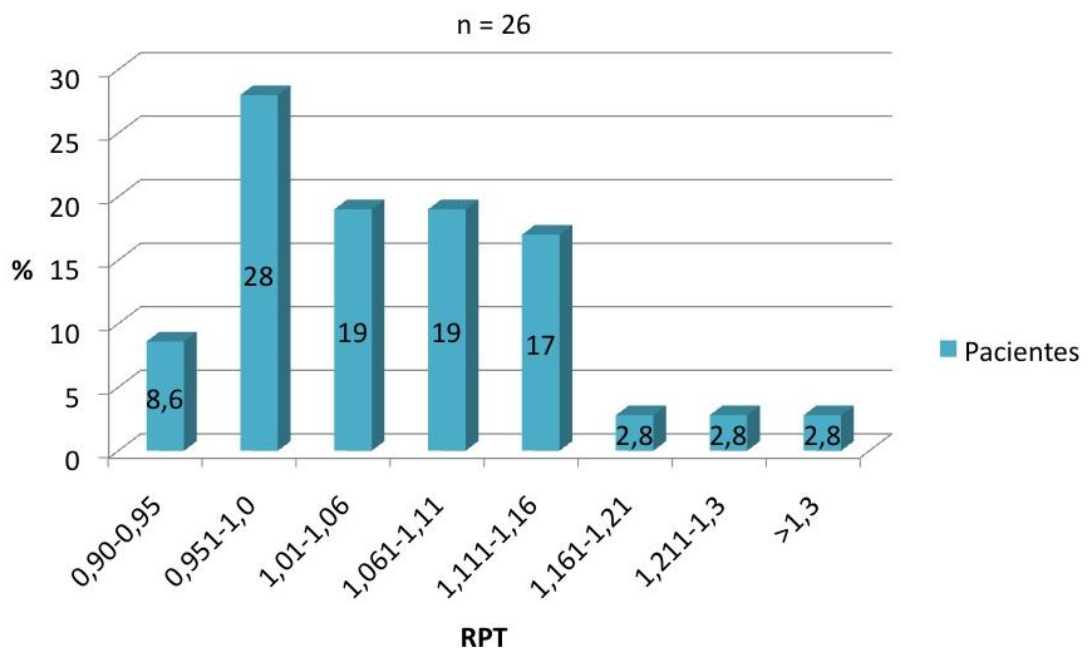
(E) ATC: Imagem curva reformatada da artéria circunflexa, demonstrando área de hipoatenuação intra-stent sugestiva de reestenose.

(F) CATE: Imagem oblíqua anterior direita da artéria circunflexa, evidenciando reestenose intra-stent.

## 4.5 Avaliação da relação da perfusão transmural

### 4.5.1 Relação da perfusão transmural nas imagens de repouso pela TC

A quantificação da perfusão miocárdica, através da relação da perfusão transmural (RPT), foi realizada nos 26 pacientes que foram submetidos ao cateterismo com medida de QCA. A análise da RPT foi realizada na fase de repouso de todos os 26 pacientes, para definirmos a distribuição normal dessa relação nesse grupo (Figura 16).



**Figura 16.** Distribuição em faixas das medidas da relação da perfusão transmural, na fase de repouso, dos pacientes submetidos à tomografia e ao cateterismo

A média da RPT na fase de repouso foi de  $1,06 \pm 0,11$ . A RPT considerada anormal foi de dois desvios padrões abaixo do considerado normal para esse grupo ( $1,06 - 0,22 = 0,84$ ), ou seja, menor que 0,85.

Na fase de repouso, não analisamos em subgrupos: com ou sem estenose, uma vez que não havia pacientes com isquemia clínica de repouso ou SPECT de repouso positivo.

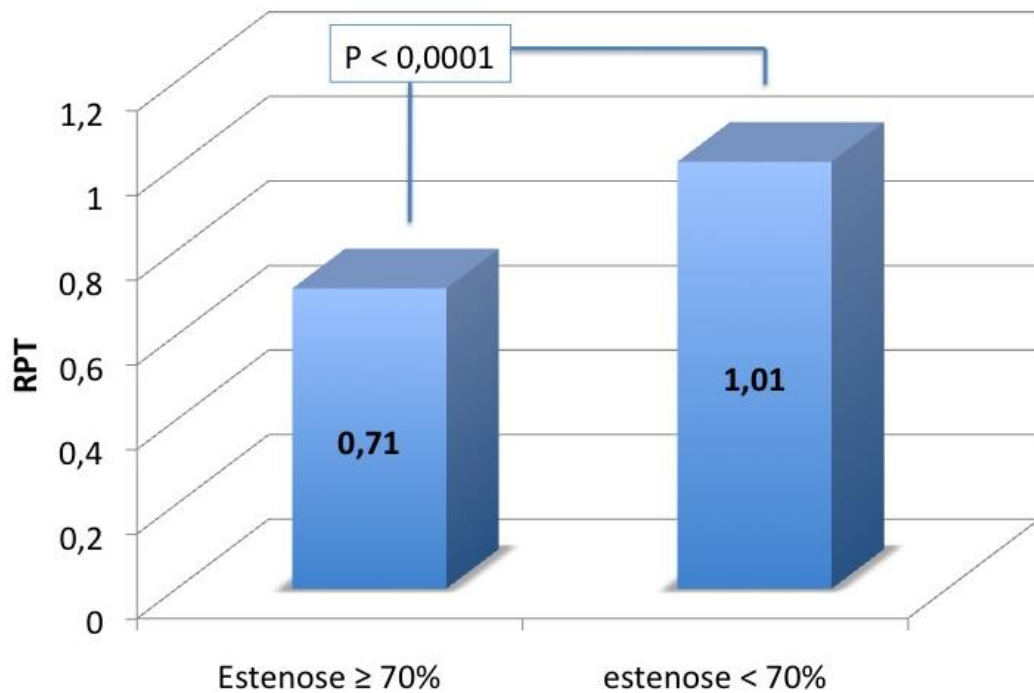
#### **4.5.2 Relação da perfusão transmural nas imagens de estresse pela TC**

Na análise da fase de estresse, a RPT foi quantificada nos segmentos miocárdicos dos respectivos territórios coronarianos e correlacionada com o grau de estenose medido pelo QCA.

A análise da relação da perfusão transmural, nesse grupo de pacientes ( $n = 26$ ), evidenciou, nos segmentos miocárdicos correspondentes aos 78 territórios coronarianos avaliados, uma RPT média de  $0,77 \pm 0,16$  com IC de  $0,69 - 0,84$ , para os pacientes com estenose coronariana  $> 70\%$  pelo QCA e de  $1,01 \pm 0,13$  com IC de  $0,96 - 1,06$  para os pacientes sem estenose coronariana  $> 70\%$  ( $p < 0,001$ ). Observamos uma correlação linear inversa significativa entre a RPT e o QCA, através da correlação de Pearson ( $R = -0,64 / p < 0,001$ ).

Como demonstrado na Figura 17, a relação da perfusão transmural nos segmentos miocárdicos com presença tanto de defeito perfusional na cintilografia miocárdica, como de estenose  $> 70\%$  pela análise coronariana quantitativa, foi, em média, de  $0,71 \pm 0,13$  com IC de  $0,64 - 0,77$  e

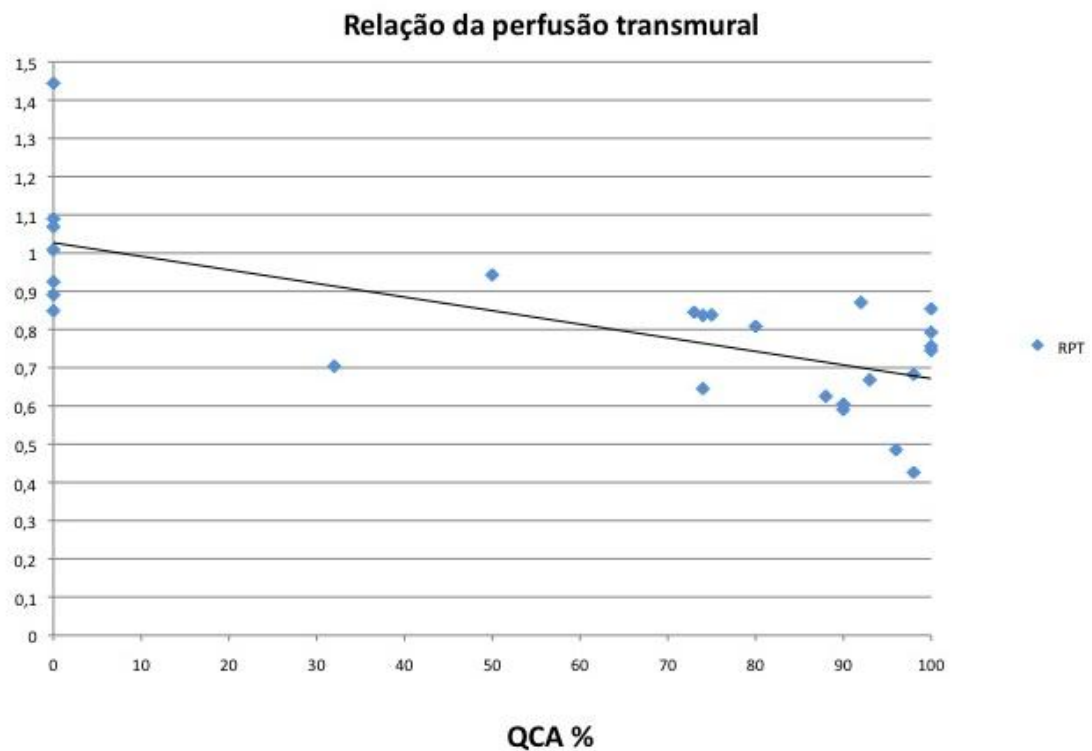
nos segmentos miocárdicos remotos, de  $1,01 \pm 0,09$  com IC de  $0,96 - 1,06$  ( $p < 0,001$ ).



**Figura 17.** Comparação da RPT, nos 26 pacientes submetidos ao cateterismo, dos segmentos miocárdicos concordantes com o SPECT e correspondentes às artérias com estenose  $> 70\%$  e dos segmentos correspondentes às artérias com estenose  $\leq 70\%$  pelo QCA

Houve uma correlação linear inversa significativa entre a RPT na fase de estresse e o QCA, pela correlação de Pearson ( $R = - 0,74$ ,  $P < 0,001$ , Figura 18).

Nos pacientes com coronárias normais, a RPT média foi de  $1,02 \pm 0,18$  com IC de  $0,86 - 1,18$  nos segmentos com defeito perfusional no SPECT e de  $1,03 \pm 0,09$  com IC de  $0,95 - 1,11$  nos segmentos sem defeitos perfusionais no SPECT ( $p = 0,83$ ).



**Figura 18.** RPT versus diâmetro da estenose pela angiografia coronária quantitativa (QCA / n=26)

A performance diagnóstica observada da RPT para detecção de estenose coronariana > 70%, em 26 pacientes com QCA, na análise por paciente, e utilizando o nível de corte de 0,85 foi : sensibilidade de 94%, especificidade de 78%, valor preditivo positivo de 89%, valor preditivo negativo de 87,5% e acurácia de 88,5%.

Valores diagnósticos para diferentes níveis de corte da RPT também foram calculados:  $\leq 0,80$ ,  $\leq 0,85$  e  $\leq 0,90$ , como demonstrado na tabela 7.

**Tabela 7.** Valores diagnósticos dos diferentes níveis de corte da relação da perfusão transmural (RPT) na identificação de estenose  $\geq 70\%$ , pela angiografia coronariana quantitativa (QCA), com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%)

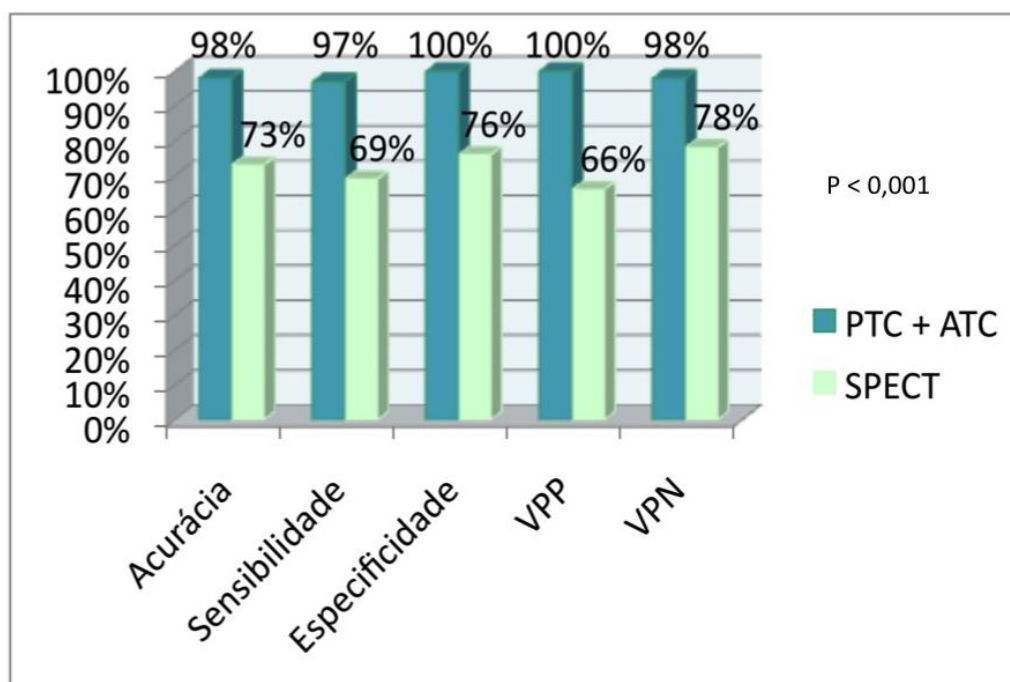
	RPT $\leq 0,80$	IC 95%	RPT $\leq 0,85$	IC 95%	RPT $\leq 0,90$	IC 95%
<b>SENS</b>	70%	44,0-89,7	94%	71,3-99,9	100%	80,5-100
	12/17		16/17		17/17	
<b>ESP</b>	88%	51,8-99,7	78%	40,0-97,2	66,6%	29,9-92,5
	8/9		7/9		6/9	
<b>VPP</b>	92%	64-99,8	89%	64,4-98,7	85%	62,1-96,8
	12/13		16/18		17/20	
<b>VPN</b>	61%	30,4-86,9	87,5%	47,3-99,7	100%	54,1-100
	8/13		7/8		6/6	
<b>Curva ROC</b>	0,79	0,59-0,92	0,85	0,66-0,96	0,83	0,63-0,94

SENS – sensibilidade ESP – especificidade Curva ROC – área sob a curva

#### **4.6 Avaliação do valor agregado da perfusão miocárdica pela tomografia e pelo SPECT associado à angiografia coronária pela TC**

Conforme demonstrado na Figura 19, a análise, por território ( $n = 78$ ), do teste combinado da perfusão miocárdica (PTC) e da angiografia coronária (ATC) pela tomografia (Tabela 8), na detecção de DAC significativa, usando o CATE como referência, evidenciou os seguintes valores diagnósticos: acurácia de 98% (77/78), sensibilidade de 97% (32/33), especificidade de 100% (45/45), VPP de 100% (32/32) e VPN de

98% (45/46), apresentando significância estatística, quando comparado com o SPECT isoladamente.



VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo

**Figura 19.** Análise comparativa do valor agregado da PTC e ATC vs SPECT, na detecção de DAC significativa, usando o CATE como referência (n = 78)

A Tabela 8 demonstra a análise por território (n=78) dos valores diagnósticos e respectivos intervalos de confiança a 95% do teste combinado entre a perfusão miocárdica e a angiografia pela tomografia, e do teste combinado entre a cintilografia miocárdica e a angiografia pela tomografia, na detecção de DAC significativa, usando o cateterismo como referência. A diferença das áreas sob a curva (curva ROC) entre os testes combinados foi de  $0,09 \pm 0,003$  (IC 95%: 0,01 – 0,17) com  $p = 0,01$ .

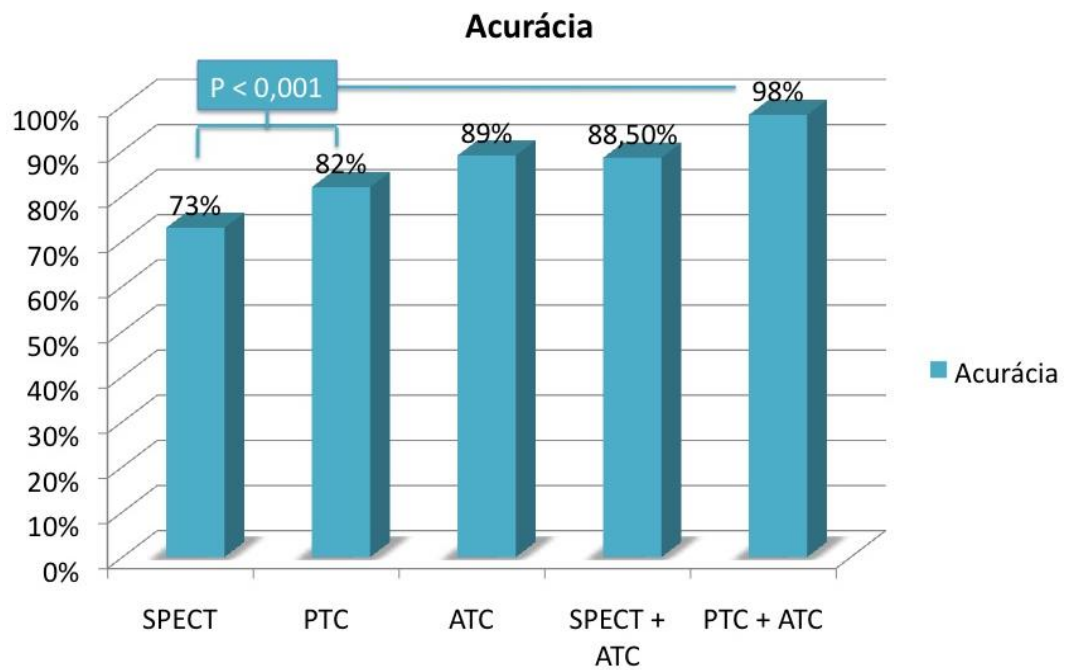
**Tabela 8.** Valores diagnósticos do teste combinado entre a PTC e a ATC e do teste combinado entre o SPECT e a ATC, com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%), na detecção de DAC significativa, usando o CATE como referência

	<b>SPECT</b>	<b>IC 95%</b>	<b>PTC</b>	<b>IC 95%</b>
	<b>+</b>		<b>+</b>	
	<b>ATC</b>		<b>ATC</b>	
<b>SENS</b>	91%	80,5 – 96,4%	97%	90,5 – 97%
	30/33		32/33	
<b>ESP</b>	87%	79,1 – 90,7%	100%	95,3 – 100%
	39/45		45/45	
<b>VPP</b>	83%	73,8 – 88,4%	100%	93,3 – 100%
	30/36		32/32	
<b>VPN</b>	93%	84,7 – 97,2%	98%	93,2 – 97,8%
	39/42		45/46	
<b>Curva ROC</b>	0,88	0,79 – 0,94	0,98	0,92 – 0,99

SENS – sensibilidade; ESP – especificidade; Curva ROC – área sob a curva

Conforme ilustrado na Figura 20, a maior acurácia do teste combinado (PTC + ATC) apresentou significância estatística na detecção de DAC significativa, quando comparada aos métodos perfusionais isoladamente ( $p < 0,001$ ).





**Figura 20.** Comparação da acurácia diagnóstica entre o teste combinado da perfusão pela tomografia e angiografia pela tomografia (PTC + ATC), o teste combinado da perfusão pelo SPECT e a angiografia pela tomografia (SPECT + ATC), o SPECT, a PTC e a ATC, na detecção de DAC significativa, usando o CATE como referência

## **5 DISCUSSÃO**

---

Este estudo é pioneiro na avaliação da perfusão miocárdica em humanos após estresse com dipiridamol pela tomografia de 64 detectores. Nele mostramos que, através de um protocolo específico, é factível a realização da tomografia após estresse com dipiridamol, associada à avaliação de estenose coronariana em um protocolo de curta duração e dose de radiação aceitável. Importante ressaltar que nesse protocolo compreensivo, fornecemos informações sobre a anatomia coronariana, perfusão de estresse e perfusão de repouso com doses de radiação inferior à cintilografia com Tálzio. Além disso, mostramos que a perfusão de estresse pela TC apresenta boa concordância com o SPECT, na detecção de DAC hemodinamicamente significativa.

O uso do dipiridamol apresenta um baixo custo, quando comparado aos outros estressores farmacológicos, além de um manejo mais fácil durante a sua administração ao paciente. Outro aspecto importante é a menor elevação da frequência cardíaca, após a administração do dipiridamol, quando comparada à adenosina e dobutamina, diferencial esse que resulta em uma melhor qualidade da imagem para avaliação diagnóstica. Por outro lado, somente tomógrafos com tecnologia mais avançada (Tomógrafo de duas fontes / 320 – detectores) eram considerados na realização de estudos para a avaliação da perfusão miocárdica de estresse pela tomografia<sup>25</sup>.

A Medicina Nuclear, através da cintilografia miocárdica, revolucionou o campo da imagem cardiovascular, porque permitiu que um método não invasivo fornecesse informações com acurácia na detecção de DAC, fisiologicamente significativa, com um alto valor prognóstico que pode contribuir na estratégia terapêutica do paciente. Importante ressaltar que, para pacientes selecionados, o SPECT é uma excelente ferramenta para estratificação de risco, tornando-se eficaz, podendo evitar cateterismos desnecessários.

Por outro lado, o SPECT apresenta algumas limitações devido a artefatos de atenuação que podem levar a resultados falsos positivos, e também à presença de falsos negativos, em pacientes com isquemia balanceada na presença de DAC multiarterial. Considerando essas limitações, seria benéfico um exame não invasivo, que pudesse fornecer tanto a informação fisiológica, como a anatômica, de uma maneira adequada e com boa acurácia.

Embora nosso estudo represente uma pequena experiência de um único centro, ele sugere que a tomografia pode ter um importante papel na avaliação da doença arterial coronária, com informações conjuntas da estenose coronariana e suas consequências fisiológicas.

## 5.1 Protocolo de aquisição

Esse protocolo específico, usado para a avaliação da perfusão de estresse pela tomografia, foi factível, apresentou uma boa acurácia e mostrou-se prático na sua execução, com uma curta duração (20 minutos), comparado com os longos protocolos da cintilografia.

O uso do dipiridamol na perfusão de estresse elevou a frequência cardíaca em 21% (18 bpm, em média), mas essa aquisição era somente usada para a avaliação miocárdica e não para a avaliação da anatomia coronariana, que poderia ter sua análise comprometida naquela frequência cardíaca. As imagens analisadas na avaliação da perfusão miocárdica apresentavam boa qualidade, resultando exames interpretáveis em todos os casos.

O tempo de aquisição das imagens, após a infusão do contraste iodado, é de fundamental importância, pois precisamos obter as imagens estáticas da perfusão miocárdica no ponto de maior diferenciação entre o miocárdio dependente da artéria com estenose e o miocárdio remoto. Nesse protocolo, conseguimos obter a imagem de todo o coração no segmento de maior diferença de atenuação esperado. Utilizamos um tempo mais precoce, ao iniciar o enchimento do átrio esquerdo, para disparar a aquisição, em vista de um retardo no início da aquisição das imagens propriamente ditas, já que, logo após o disparo, pedimos ao paciente a apnéia inspiratória e, cerca de 7 segundos após, inicia-se a aquisição, cobrindo todo o coração em torno de 6 segundos. Portanto, a possível limitação com a realização da

---

aquisição das imagens em um tomógrafo de 64 detectores, em que obtemos cortes da base até o ápice do coração em tempos diferentes, foi corrigida através de um protocolo adequado, com cobertura de toda a estrutura cardíaca, no tempo de maior diferenciação da densidade miocárdica.

Outro aspecto importante foi a espessura maior (1,0mm) de corte, usada durante a aquisição da perfusão miocárdica, após estresse com dipiridamol, e a baixa dose de mA (100 mA), resultando na baixa dose de radiação nessa aquisição (dose média efetiva de  $3,4 \pm 0,3$  mSv).

A aminofilina foi usada rotineiramente, após o término da aquisição de estresse, com o intuito de reverter o efeito vasodilatador do dipiridamol e, em seguida, foi realizado metoprolol endovenoso para controle adequado da frequência cardíaca. Reforçando a importância dessa estratégia durante as aquisições, a frequência cardíaca, na segunda aquisição, foi similar à FC basal dos pacientes, permitindo uma boa qualidade de imagem e, conseqüentemente, contribuindo na acurácia diagnóstica da graduação das estenoses coronarianas.

A quantidade total de contraste iodado usado foi de 140 ml, acima do habitual, usado na angiotomografia de coronária ( $\cong$  80 ml). Nenhum paciente, porém, apresentou qualquer complicação, seja alérgica, imediatamente após o exame, seja renal, no seguimento ambulatorial desses pacientes em nossa instituição.

A dose média total de radiação desse protocolo foi aceitável, abaixo da dose de radiação da cintilografia com tálio, na quase totalidade dos casos abaixo de 20 mSv. Somente um paciente ultrapassou essa dose,

---

alcançando um máximo de 20,3 mSv. Entretanto, com o avanço tecnológico da tomografia, será possível, mesmo nos tomógrafos de 64 detectores, uma redução considerável da dose de radiação, através do uso de aquisição prospectiva e protocolos com 100 kV de voltagem do tubo, não utilizados neste estudo, resultando em doses menores que 12 mSv, semelhante à dose da cintilografia com tecnécio.

## **5.2 Perfusão miocárdica – CTP**

Nossos dados demonstram que a perfusão miocárdica, após estresse com dipiridamol pela tomografia, é uma alternativa viável para a detecção de isquemia induzida por vasodilatador. Os resultados evidenciaram boa acurácia e valores diagnósticos similares ao SPECT, na detecção de DAC hemodinamicamente significativa.

A cintilografia miocárdica, com tecnécio ou tálio, está bem estabelecida na literatura, na avaliação da perfusão miocárdica. Entretanto, devido à limitação de sua resolução espacial, o SPECT não é capaz de detectar a diferença da perfusão miocárdica transmural e quantificar de maneira precisa a extensão dos defeitos perfusionais subendocárdicos. A ressonância magnética e o PET são os únicos métodos capazes de visualizar a diferença da perfusão miocárdica transmural, com certa precisão<sup>34-36</sup>.

Já está bem documentado<sup>31</sup> que a primeira manifestação da isquemia miocárdica ocorre no subendocárdio; e nos pacientes em condições de repouso e sem estenose coronariana significativa, a perfusão miocárdica é maior no subendocárdio do que no subepicárdio<sup>37</sup>. O estresse farmacológico, após dipiridamol, mantém essa relação de fluxo subendocárdio/subepicárdio nos territórios irrigados pelas artérias epicárdicas sem estenose, mas diminui na presença de estenose coronariana significativa, como demonstrado anteriormente em estudos com ressonância magnética<sup>34</sup> (RPT miocárdio remoto –  $1,08 \pm 0,23$  / RPT miocárdio da artéria com estenose –  $0,96 \pm 0,21$ ) e tomografia<sup>25</sup> (RPT miocárdio remoto –  $1,12 \pm 0,13$  e RPT miocárdio da artéria com estenose –  $0,91 \pm 0,10$ ).

Os resultados da relação de perfusão transmural neste estudo foram similares aos encontrados na literatura (RPT remoto -  $1,01 \pm 0,09$  e RPT artéria com estenose -  $0,71 \pm 0,13$ ), mantendo uma relação linear inversa com o QCA. Vale a pena ressaltar que esse valor do RPT nos territórios com estenose significativa foi medido no mesmo local do defeito de perfusão pelo SPECT, apresentando correlação anatômica com o QCA e funcional com o SPECT. Além disso, através dessa correlação anatômica e funcional, e considerando a melhor correlação da área sob a curva com o QCA, é que estabelecemos o nível de corte da RPT como sendo de 0,85, para investigação em trabalhos futuros. Assim sendo, os níveis de RPT acima de 0,85 devem ser considerados normais e os abaixo ou igual a 0,85 anormais.

A associação da perfusão miocárdica de estresse à angiografia coronária pela tomografia melhora significativamente a acurácia do método, quando comparada aos métodos perfusionais isolados. Além disso, podem-



se identificar os exames perfusionais positivos sem estenose coronariana associada (falso positivos do teste perfusional) e os falsos negativos do SPECT (DAC triarterial, isquemia balanceada e pacientes com baixa carga de estresse).

Nosso protocolo sugere que, futuramente, a avaliação combinada da perfusão de estresse e anatomia poderá identificar a melhor estratégia terapêutica para os pacientes, evitando cateterismos desnecessários, particularmente em pacientes com estenoses intermediárias, calcificação importante ou stents não avaliáveis pela tomografia.

Essa abordagem já tem se refletido na prática clínica cardiológica com o uso da cintilografia miocárdica associada à angiotomografia de coronária na decisão clínica de revascularização.

### **5.3 Limitações**

Este estudo é unicêntrico e será importante a validação destes resultados em outros centros e em estudos multicêntricos. Neste estudo, o critério de inclusão usado foi baseado em pacientes com SPECT positivo, devido ao objetivo primário de avaliar a viabilidade do protocolo. Devido a isso, o desenho deste estudo apresentou um desvio de referência pré-verificação, podendo resultar em um maior número de pacientes com SPECT falso positivo.

## **6 CONCLUSÃO**

---

A tomografia computadorizada de 64 colunas de detectores, após estresse com dipiridamol, apresentou uma boa correlação com o SPECT na detecção dos defeitos perfusionais.

A avaliação da perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores, após estresse com dipiridamol, é factível, com dose de radiação aceitável e resultados similares ao SPECT, na detecção de doença arterial coronária obstrutiva, hemodinamicamente significativa.

A avaliação combinada da perfusão miocárdica de estresse e a angiografia coronária pela tomografia também é factível e fornece informação simultânea da anatomia e perfusão, com excelente acurácia na detecção de doença arterial coronária obstrutiva significativa.

A avaliação combinada da perfusão miocárdica e da angiografia pela tomografia permitiu, neste estudo, a identificação dos exames perfusionais falso-positivos, sugerindo o potencial desta nova abordagem em evitar cinecoronariografia invasiva desnecessária.

Nosso estudo unicêntrico sugere que a tomografia de múltiplos detectores poderá ter um importante papel na avaliação combinada da perfusão miocárdica de estresse e da angiografia coronária na detecção de doença arterial coronária obstrutiva, hemodinamicamente significativa. Estudos maiores e multicêntricos serão necessários para confirmar esses resultados.

## **7 ANEXOS**

---

**ANEXO A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
PARA EXAME DE TC**

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

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

1. NOME DO PACIENTE :.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M  F    
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M  F    
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação da Perfusão Miocárdica de Estresse com Dipiridamol pela Tomografia Computadorizada com 64 colunas de Detectores

PESQUISADOR: Roberto Caldeira Cury

CARGO/FUNÇÃO: Médico do setor de Tomografia e Ressonância Magnética do InCor-HC.FMUSP.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 98257

UNIDADE DO HCFMUSP: divisão de Diagnóstica por Imagem do InCor-HC.FMUSP.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	<input type="checkbox"/>	RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses.

---

### **III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:**

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. O propósito deste estudo é comparar a tomografia computadorizada com o cateterismo cardíaco para ver a doença das artérias coronárias (vasos que levam sangue ao coração) e com a cintilografia miocárdica para avaliar a dificuldade do sangue em passar pelos vasos com doença coronariana. A tomografia coronária é um exame não invasivo, isto é, não necessita de colocação de cateteres ou tubos diretamente no coração como no cateterismo e pode mostrar também as artérias do coração de maneira satisfatória. Estaremos testando se a tomografia pode dar informação semelhante aos dois exames acima (cateterismo e cintilografia) em um único exame não invasivo. O Senhor(a) estará participando de uma pesquisa. O Senhor(a) foi selecionado para participar do estudo porque já tem agendado um exame de cateterismo cardíaco a pedido do seu médico. O objetivo deste formulário é esclarecer as razões da pesquisa e explicar em detalhes tudo que será realizado durante o estudo. A sua participação neste estudo é voluntária e caso deseje sair ou desistir de participar, basta informar-nos a qualquer momento. Isto não trará nenhum problema para o seu acompanhamento ou para o tratamento da sua doença.

2. Para a realização do exame é necessário um jejum prévio de pelo menos 4 horas e a punção de uma veia no braço para a infusão de contraste e medicamentos. Depois o senhor ficará deitado numa maca que entrará dentro de um tubo para fazer o exame. Durante o exame o senhor precisará parar de respirar por alguns segundos. Para a realização da angiotomografia das coronárias (o exame que o Senhor ou Senhora irá fazer agora) é necessário que o número de batimentos do coração fique baixo (em torno de 60 batimentos por minuto) para que o exame fique com boa qualidade. Então, para que os batimentos do coração fiquem mais lentos é necessário na maioria das vezes, injetar uma medicação na veia do braço que se chama metoprolol. Além disso, para realização do estresse, é necessário a utilização do dipiridamol, com intuito de avaliar a dificuldade da passagem do sangue pelas artérias do coração e comparar com a cintilografia. Estas medicações são bem seguras e usadas todos os dias em nosso hospital, porém não podem ser usadas em pessoas que tem asma, bronquite crônica, queda da pressão, alergia ou grande entupimento dos vasos do cérebro, das pernas e dos braços. Se o Sr(a) tem qualquer um destes problemas não participará do protocolo. Após término do exame, após dois (2) minutos da administração do dipiridamol, será colocado na sua veia a aminofilina, remédio para reverter o efeito do dipiridamol. É muito importante, para uma boa qualidade do exame, que durante todo o período do exame o senhor(a) não se movimente e colabore em prender a respiração toda vez

que lhe for solicitado. Durante todo o exame o senhor(a) terá acompanhamento de um médico que irá se comunicar com o senhor(a), diretamente ou através de um microfone instalado no interior da Tomografia. A qualquer momento o senhor(a) também poderá conversar com o médico através desse microfone para tirar qualquer dúvida ou falar sobre qualquer desconforto que o senhor(a) possa sentir. Durante todo o exame, o Senhor(a) será monitorizado com um aparelho que mede a frequência do coração e sua pressão.

3. Punção venosa: Conforme dito anteriormente, será necessário pegar uma veia no seu braço para a infusão de medicamentos e do contraste. Este procedimento é realizado por pessoal treinado, com chances mínimas de complicações como dor local, formação de hematomas, vazamento do líquido infundido para a pele e infecção no local da punção.

Radiação: A tomografia é um exame que requer a utilização de raios X (radiação ionizante) e a dose empregada se assemelha à dose utilizada na cintilografia (12 mSv). Como o Senhor(a) realizará os dois exames, a dose total será de cerca de 15 mSv, que está dentro dos limites permitidos.

Contraste: O contraste é um líquido que infundimos na veia do paciente para melhorar ainda mais a imagem do coração feita pela tomografia, igual ao usado no cateterismo, porém em dose um pouco menor (mais ou menos 80 ml). Essa substância será rapidamente infundida na sua veia e é comum o paciente sentir ondas de calor e discreto mal-estar, mas estes sintomas duram apenas poucos segundos e somem completamente. Esse contraste contém iodo e pode em raros casos provocar efeitos colaterais como a piora da função do rim. Por essa razão estaremos checando seus exames de função do rim antes e depois da tomografia (ambulatorial). O contraste pode ainda, embora muito raramente, causar alergia. Porém essas reações são na sua maioria leves e passageiras como coceira e vermelhidão da pele. Muito mais raro ainda (1 em 10.000 pacientes) é que ocorram reações mais graves como dificuldade de respirar e queda intensa da pressão arterial (choque anafilático), que se não tratadas podem resultar em morte (1 em 100.000). Para minimizar estes riscos, para participar do estudo não será permitido que o Senhor(a) tenha sabidamente alergia ao contraste. No caso de mesmo assim ocorrer alguma reação, haverá uma equipe médica treinada presente para fornecer o tratamento adequado.

Outras medicações: Já a medicação que será usada para deixar o ritmo do coração mais lento pode raramente abaixar a pressão ou deixar a frequência do coração muito baixa por alguns minutos, além de poder provocar falta de ar e chiado no peito naquelas pessoas que têm predisposição (asma, bronquite, etc). Os nitratos podem raramente dar reações como queda da pressão arterial, dor de cabeça e vermelhidão. Vale lembrar que estes medicamentos já são usados de rotina neste serviço diariamente, com casos de reação praticamente inexistentes. Além disso, existem condutas bem definidas e de fácil realização caso haja alguma reação indesejada. O dipiridamol é uma medicação que age na dilatação dos vasos do coração e de demais vasos do corpo, podendo causar como efeitos colaterais: dor no peito, dor de cabeça, tontura, enjôo e queda da pressão. A qualquer início destas queixas será imediatamente colocado o remédio na sua veia, a aminofilina, que reverte todos e quaisquer sintomas referido pelo senhor(a). Esse remédio será administrado para todos os pacientes, logo após a aquisição das imagens pela tomografia.

4. Não há nenhum benefício direto para o Senhor(a) por participar deste estudo além de conhecermos melhor o seu coração. Se algum achado incidental for detectado nas imagens da tomografia, nós iremos informar os resultados a você e ao seu médico, se você desejar.

É possível que as imagens da tomografia possam servir no futuro como um método não-invasivo para avaliação conjunta da perfusão do coração e obstrução das coronárias. Esta pesquisa irá ajudar a estabelecer este exame como rotina e tem a possibilidade de reduzir futuramente a necessidade de exames invasivos como o cateterismo do coração. Além de obter no mesmo e único exame informações de outros dois exames: a cintilografia e o cateterismo. A sua participação pode ajudar a outras pessoas no futuro.

5. O Senhor(a) não precisa participar deste estudo para receber o tratamento para sua doença das artérias do coração. Caso não queira fazer parte deste estudo, a alternativa é continuar com o tratamento padrão estabelecido pelo seu médico (somente o cateterismo cardíaco já indicado pelo seu médico).

---

#### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:**

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

**O senhor terá a qualquer tempo acesso às informações sobre procedimentos, risco e benefícios relacionados a pesquisa, para esclarecer qualquer dúvida à respeito da pesquisa.**

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

**O senhor poderá a qualquer momento do estudo retirar o seu consentimento ou deixar de participar da pesquisa, sem trazer prejuízo à continuidade do seu atendimento.**

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

**Todo e qualquer dado obtido neste estudo seguirá critérios de sigilo, privacidade e confidencialidade.**

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

**O senhor terá toda a assistência necessária por eventuais danos à sua saúde, relacionados com a pesquisa.**

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

**O senhor terá todo suporte de assistência médica para qualquer problema relacionado ao projeto de pesquisa fornecido pelo complexo HCFMUSP, porém não está prevista compensação adicional financeira ou indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.**



---

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS**

Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

Dr. Roberto Caldeira Cury

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar n 44 Cerqueira César São Paulo – SP CEP 05403000

Telefone: (11)30695000 ramal 5586 / 5587

---

**VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

---

**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
assinatura do sujeito da pesquisa ou  
responsável legal

\_\_\_\_\_  
assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome Legível)

---

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO**  
**(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

## **8 REFERÊNCIAS**

---

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Pugliese F, Mollet NR, Runza G, van Mieghem C, Meijboom WB, Malagutti P, Baks T, Krestin GP, de Feyter PJ, Cademartiri F. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol.* 2006; 16:575-82.
6. Ropers D, Rixe J, Anders K, Kuttner A, Baum U, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- x 0.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol.* 2006; 97:343-8.

7. 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 Nov 27;359(22): 2324-36.
8. Cury RC, Nieman K, Shapiro MD, Butler J, Nomura CH, Ferenick M, Hoffmann U, Abbara S, Jassal DS, Yasuda T, Gold HK, Jang IK, Brady TJ. Comprehensive assessment of myocardial perfusion defects, regional wall motion, and left ventricular function by using 64-section multidetector CT. *Radiology*. 2008; 248:466-75.
9. Cury RC, Nieman K, Shapiro MD, Nasir K, Cury RC, Brady TJ. Comprehensive cardiac CT study: evaluation of coronary arteries, left ventricular function, and myocardial perfusion--is it possible? *J Nucl Cardiol*. 2007; 14:229-43.
10. Nguyen T, Heo J, Ogilby JD, Iskandrian AS. Single photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia: correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16:1375-83.
11. Parodi O, Marcassa C, Casucci R, Sambuceti G, Verna E, Galli M, Inglese E, Marzullo P, Pirelli S, Bisi G. Accuracy and safety of technetium-99m hexakis 2-methoxy-2-isobutyl isonitrile (Sestamibi) myocardial scintigraphy with high dose dipyridamole test in patients with effort angina pectoris: a multicenter study. Italian Group of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18:1439-44.
12. Coyne EP, Belvedere DA, Vande Streek PR, Weiland FL, Evans RB, Spaccavento LJ. Thallium-201 scintigraphy after intravenous infusion of adenosine compared with exercise thallium testing in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17:1289-94.

13. Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20:265-75.
14. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. The GE SPECT Multicenter Adenosine Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19:248-57
15. 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; 97:535-43.
16. 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.
17. Di Carli MF, Dorbala S, Curillova Z, Kwong RJ, Goldhaber SZ, Rybicki FJ, Hachamovitch R. Relationship between CT coronary angiography and stress perfusion imaging in patients with suspected ischemic heart disease assessed by integrated PET-CT imaging. *J Nucl Cardiol.* 2007; 14:799-809.
18. Di Carli MF, Hachamovitch R. Hybrid PET/CT is greater than the sum of its parts. *J Nucl Cardiol.* 2008; 15:118-22
19. Hoffmann U, Millea R, Enzweiler C, et al. Acute myocardial infarction: contrast-enhanced multi-detector row CT in a porcine model. *Radiology.* 2004; 231:697-701

- 
20. Mahnken AH, Bruners P, Katoh M, Wildberger JE, Gunther RW, Buecker A. Dynamic multi-section CT imaging in acute myocardial infarction: preliminary animal experience. *Eur Radiol.* 2006; 16:746-52.
  21. Gerber BL, Belge B, Legros GJ, et al. Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance. *Circulation.* 2006; 113:823-33.
  22. Ruzsics B, Lee H, Zwerner PL, Gebregziabher M, Costello P, Schoepf UJ. Dual-energy CT of the heart for diagnosing coronary artery stenosis and myocardial ischemia-initial experience. *Eur Radiol.* 2008; 18:2414 –24.
  23. Nieman K, Shapiro MD, Ferencik M, et al. Reperfused myocardial infarction: contrast-enhanced 64-section CT in comparison to MR imaging. *Radiology.* 2008;247:49-56.
  24. George RT, Silva C, Cordeiro MA, DiPaula A, Thompson DR, McCarthy WF, Ichihara T, Lima JA, Lardo AC. Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:153-60
  25. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, Becker L, Yousuf O, Texter J, Lardo AC, Lima JA. Adenosine Stress 64- and 256-Row Detector Computed Tomography Angiography and Perfusion Imaging: A Pilot Study Evaluating the Transmural Extent of Perfusion Abnormalities to Predict Atherosclerosis Causing Myocardial Ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009; 2:174-82
  26. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Knez A, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, Knez A, Klingenberg-Regn K, Reiser MF. Cardiac imaging by means of electro-cardiographically gated multisection spiral CT – initial experience. *Radiology.* 2000;217:564-71.

- 
27. Ho KT, Chua KC, Klotz E, Panknin C. Stress and rest dynamic myocardial perfusion imaging by evaluation of complete time-attenuation curves with dual-source CT. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2010; 3(8):811-20.
  28. George RT, Jerosch-Herold M, Silva C, Kitagawa K, Bluemke DA, Lima JA, Lardo AC. Quantification of myocardial perfusion using 64-detector computed tomography. *Invest Radiol*. 2007;42(12):815-22.
  29. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, Paul N, Hoe J, de Roos A, Yoshioka K, Lemos PA, Bush DE, Lardo AC, Texter J, Brinker J, Cox C, Cloude ME, Lima JA. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol*. 2009; 19:816-28.
  30. Cerqueira MD, Weissman 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.
  31. Hoffman JL. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis*. 1987;29:429-64.
  32. Cordeiro MA, Lardo AC, Brito MS, Rosario Neto MA, Siqueira MH, Parga JR, Avila LF, Ramires JA, Lima JA, Rochitte CE. CT angiography in highly calcified arteries: 2D manual vs. modified automated 3D approach to identify coronary stenoses. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22:507-16.
  33. Shrimpton PC (2004). Assessment of patient dose in CT. Chilton, NRPB-PE/1/2004, 2004. Also published as Appendix C of the 2004 CT Quality Criteria at [http:// www.msct.info/CT\\_Quality\\_Criteria.htm](http://www.msct.info/CT_Quality_Criteria.htm) [Accessed 5 May 2006].



- 
34. Keijer JT, van Rossum AC, van Eenige MJ, Bax JJ, Visser FC, Teule JJ, Visser CA. Magnetic resonance imaging of regional myocardial perfusion in patients with single-vessel coronary artery disease: quantitative comparison with Thallium-SPECT and coronary angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2000; 11:607-15.
  35. Christian TF, Rettmann DW, Aletras AH, Liao SL, Taylor JL, Balaban RS, Arai AE. Absolute myocardial perfusion in canines measured by using dual-bolus first pass MR imaging. *Radiology*. 2004;232:677-84.
  36. Hsu LY, Rhoads KL, Holly JE, Kellman P, Aletras AH, Arai AE. Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23:315-22.
  37. Stoll M, Quentin M, Molojavyi A, Thamer V, Decking UK. Spatial heterogeneity of myocardial perfusion predicts local potassium channel expression and action potential duration. *Cardiovasc Res*. 2008;77:489-96.

## **APÊNDICE**

---

## APÊNDICE A: ARTIGO PUBLICADO

### ***Dipyridamole* Stress and Rest Myocardial Perfusion by 64-Detector Row Computed Tomography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease**

Roberto C. Cury, MD<sup>a</sup>, Tiago A. Magalhães, MD<sup>a</sup>, Anna C. Borges, MD<sup>b</sup>, Afonso A. Shiozaki, MD<sup>a</sup>, Pedro A. Lemos, MD<sup>c</sup>, José Soares Júnior, MD<sup>b</sup>, José Cláudio Meneghetti, MD<sup>b</sup>, Ricardo C. Cury, MD<sup>d,e</sup>, and Carlos E. Rochitte, MD<sup>a,\*</sup>

Recently, stress myocardial computed tomographic perfusion (CTP) was shown to detect myocardial ischemia. Our main objective was to evaluate the feasibility of dipyridamole stress CTP and compare it to single-photon emission computed tomography (SPECT) to detect significant coronary stenosis using invasive conventional coronary angiography (CCA; stenosis >70%) as the reference method. Thirty-six patients (62 ± 8 years old, 20 men) with previous positive results with SPECT (<2 months) as the primary inclusion criterion and suspected coronary artery disease underwent a customized multidetector-row CT protocol with myocardial perfusion evaluation at rest and during stress and coronary CT angiography (CTA). Multidetector-row computed tomography was performed in a 64-slice scanner with dipyridamole stress perfusion acquisition before a second perfusion/CT angiographic acquisition at rest. Independent blinded observers performed analysis of images from CTP, CTA, and CCA. All 36 patients completed the CT protocol with no adverse events (mean radiation dose 14.7 ± 3.0 mSv) and with interpretable scans. CTP results were positive in 27 of 36 patients (75%). From the 9 (25%) disagreements, 6 patients had normal coronary arteries and 2 had no significant stenosis (8 false-positive results with SPECT, 22%). The remaining patient had an occluded artery with collateral flow confirmed by conventional coronary angiogram. Good agreement was demonstrated between CTP and SPECT on a per-patient analysis (kappa 0.53). In 26 patients using CCA as reference, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were 88.0%, 79.3%, 66.7%, and 93.3% for CTP and 68.8, 76.1%, 66.7%, and 77.8%, for SPECT, respectively (p = NS). In conclusion, dipyridamole CT myocardial perfusion at rest and during stress is feasible and results are similar to single-photon emission CT scintigraphy. The anatomical-perfusion information provided by this combined CT protocol may allow identification of false-positive results by SPECT. © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2010;106:310–315)

In the previous few years, multidetector computed tomography has emerged as a powerful tool to evaluate patients with suspect coronary artery disease. Sixty-four-slice multidetector computed tomography has demonstrated high accuracy to detect significant coronary stenosis.<sup>1–8</sup> A diagnostic tool that can provide detailed information on myocardial perfusion and coronary angiography at the same time will not only help in the prognostic assessment of the patient but also be valuable in choosing appropriate thera-

peutic strategies. The purpose of this study was to evaluate the feasibility of dipyridamole stress computed tomographic perfusion (CTP) and compare the diagnostic accuracy of dipyridamole stress myocardial CTP and single-photon emission CT perfusion defects to detect significant coronary stenosis (>70%) using CT angiography (CTA) and conventional coronary angiography (CCA) as the reference standards.

#### Methods

This is a prospective cohort study of consecutive patients with a positive single-photon emission CT/Myocardial perfusion image (MPI) examination who met eligibility criteria and agreed to sign informed consent to participate in this CT research stress perfusion study.

Patient selection for the study included 523 consecutive patients in our institution who underwent scintigraphic stress testing in the previous 2 months for suspected coronary artery disease and had a positive stress test result with a high probability clinically indicating invasive angiography (Figure 1). The decision to undergo cardiac catheterization was made on clinical basis and single-photon emission CT

<sup>a</sup>Cardiovascular MR and CT Section, <sup>b</sup>Nuclear Imaging Section, and <sup>c</sup>Invasive Cardiology Section, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; <sup>d</sup>Cardiovascular MR and CT Program, Baptist Cardiac and Vascular Institute, Miami, Florida; and <sup>e</sup>Cardiac MR PET CT Program, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Manuscript received November 11, 2009; revised manuscript received and accepted March 4, 2010.

This work was supported by Grant-in-Aid 2007/56214-8 from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, São Paulo/Brazil, and the Zerbini Foundation, São Paulo/Brazil.

\*Corresponding author: Tel/fax: 55-11-3069-5587.

E-mail address: rochitte@incor.usp.br (C.E. Rochitte).

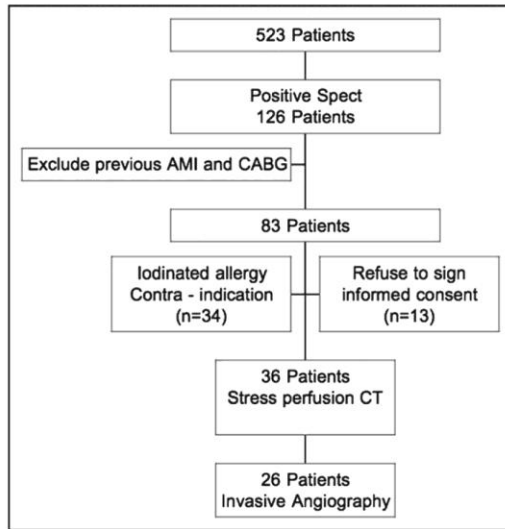


Figure 1. Workflow of patient selection shows that 523 patients underwent stress scintigraphy and, after applying exclusion criteria and patients who refused to participate in the protocol, 36 patients were included.

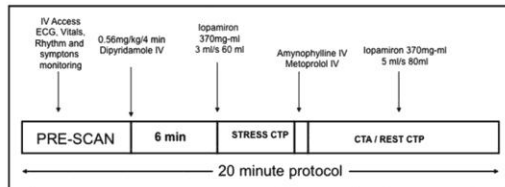


Figure 2. Customized protocol for scan acquisition. ECGs = electrocardiograms; IV = intravenous.

Table 1  
Customized protocol used in all patients undergoing stress myocardial computed tomographic perfusion

	Stress Perfusion	Coronary CTA
Data	stress perfusion	rest perfusion coronary anatomy
Gating	retrospective	retrospective
Contrast	60 ml (3 ml/s)	80 ml (5 ml/s)
Drugs	dipyridamole	metoprolol
mA	100 (32- × 1.0-mm column)	240–270 in women, 370–340 in men
kV	120	120

Coronary CT angiogram per milliampere depended on gender, pitch, and patient body weight.<sup>8</sup>

results. Results of coronary CTA and CTP were blinded to the attending physician.

Thirty-six patients with suspected coronary artery disease and positive single-photon emission CT results <2 months previously underwent a customized (20-minute) multidetector CT protocol with myocardial perfusion evaluation at rest and during stress and coronary CTA. Multidetector computed tomography was performed in a 64-slice

Table 2  
Demographic data (n = 36)

Age (years)	62 ± 8
Men	20 (55%)
Smoker	7 (19%)
Hypercholesterolemia (low-density lipoprotein >130 mg/dl)	21 (58%)
Hypertension (blood pressure >120/80 mm Hg)	27 (75%)
Diabetes mellitus	8 (22%)
Body mass index >30 kg/m <sup>2</sup>	5 (14%)
Body mass index >25 kg/m <sup>2</sup>	20 (55%)

scanner (Aquilion 64, Toshiba, Ottawara/Japan). Exclusion criteria included asthma, pregnancy, renal insufficiency (serum creatinine >1.5 mg/dl), and known allergy to iodinated contrast or dipyridamole. All patients signed informed consent and our institutional ethic review board approved the study. All patients were instructed to have a diet free of caffeine 24 hours before examination. Multidetector CT customized protocol included 2 contrast-enhanced scans. Calcium score was not performed (Figure 2). The first scan was a stress CT perfusion only, with low resolution. The second scan was done for coronary arteries (Table 1). In addition, perfusion information was sought. Stress CTP image was obtained 2 minutes after intravenous infusion of dipyridamole 0.56 mg/kg every 4 minutes. During dipyridamole infusion, heart rate, blood pressure, electrocardiogram, and patients' symptoms were monitored continuously. Helical acquisition for CTP was initiated, using a real-time bolus tracking technique, at the time of peak left atrial filling with contrast, which was determined visually (no specific threshold in Hounsfield units was used). Immediately after the stress scan, infusion with aminophylline (USP - São Paulo/Brazil) 240 mg was started to revert vasodilatation induced by dipyridamole. Before a second perfusion/CT angiographic scan at rest, intravenous metoprolol was administered until a maximum dose of 20 mg to lower heart rate and improve image quality. Scanning at rest was performed using automatic trigger detection on the descending aorta set to 180-HU signal density.

Two independent blinded observers with no knowledge of clinical data or other examinations performed visual and semi-quantitative analyses for each method to include CTP, CTA and CCA and any discordance was resolved by consensus.

Data analysis was performed to correlate myocardium CTP and single-photon emission computed tomography (SPECT) and to compare diagnostic accuracy of myocardium CTP and SPECT to the reference standards (CTA and CCA; coronary stenosis >70% as reference).

The standard American College of Cardiology/American Heart Association 17-segment model was used to identify perfusion defects. For comparison of perfusion data (CTP vs SPECT) with coronary anatomical data derived from CTA/CCA, we consolidated the segmental data into 3 territories according to the American College of Cardiology/American Heart Association recommendation (per-vessel analysis).<sup>9</sup> CTP datasets were evaluated on a true short axis, with 2- and 4-chamber views, with 8-mm-thick multiplanar reformatted images.

Thicker slices were used to improve low-contrast resolution for visual myocardium perfusion analysis, as de-

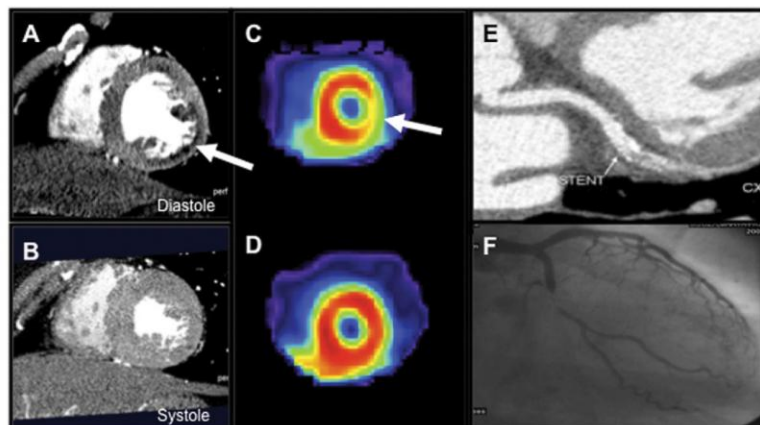


Figure 3. Positive CTP images during stress (A, white arrow) and at rest (B) with matched single-photon emission CT images during stress (C, white arrow) and at rest (D) and anatomic concordance by CT angiogram (E) and conventional coronary angiogram (F) showing in-stent restenosis.

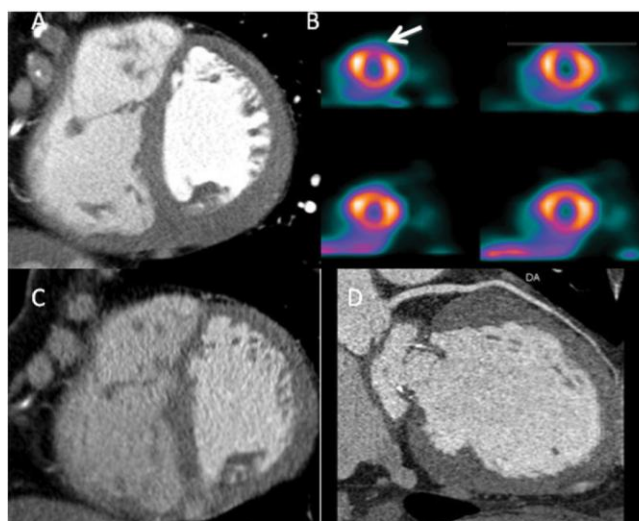


Figure 4. Single-photon emission CT-by-CTP correlation shows false-positive anterior single-photon emission computed tomogram (B) and CTP images at rest (C) and stress (A) and normal left anterior descending coronary artery on curved reformatted image by computed tomography (D). The arrow in (B) indicates mild anterior myocardial perfusion defect.

scribed previously.<sup>10</sup> Narrow window and level were also used (350 W and 150 L). Initial evaluation of perfusion defects started in the diastolic phase, and for potential artifacts readers could use the systolic phase to confirm the perfusion defect. True perfusion defects were defined as subendocardial hypoenhancement, encompassing  $\geq 25\%$  of transmural extent, present in different phases of the cardiac cycle and within a specific coronary territory.

CT angiographic raw data analysis was evaluated by 2 level-3 1-year fellowship-trained experts on coronary CTA, and stenoses were graded as 0% to 50% (mild), 51% to 70% (moderate), and  $>70\%$  (severe). Coronary segments with severe calcification and smaller stents with no lumen visu-

alization were graded as uninterpretable. Quantitative coronary assessment was performed in all patients who underwent CCA. Blinded readers considered coronary stenosis  $\geq 70\%$  as a hemodynamically significant lesion.

Statistical analysis was done using STATA 8.0 (STATA Corp., College Station, Texas). Continuous variables were expressed as mean  $\pm$ SD and categorical variables as absolute number and percentage. Comparison between discrete variables used chi-square or Fisher's exact test, as appropriate. Tables of frequency were used for sensitivity, specificity, and predictive values. Diagnostic values for perfusion methods were compared using test of proportions and McNemar test. Kappa analysis was performed to evaluate agreement.

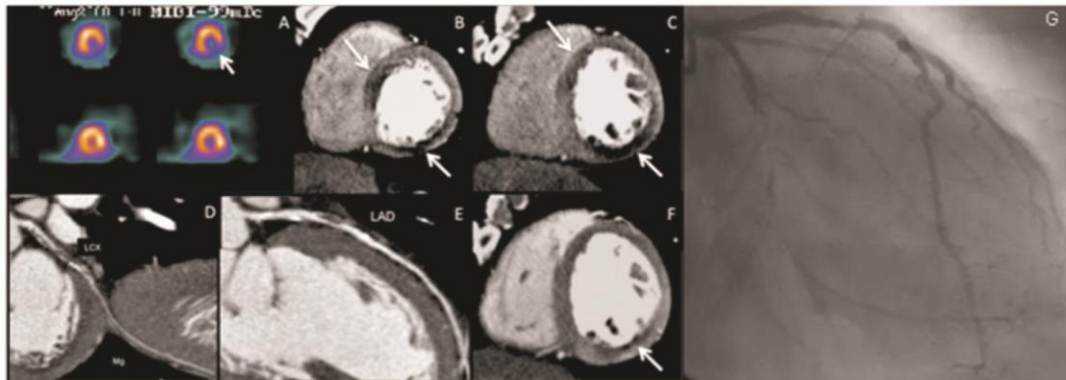


Figure 5. Correlation of SPECT to CTP. (A) Single-photon emission CT short-axis view shows inferolateral stress myocardial perfusion defect (white arrow). (B, C) CTP short-axis view shows inferolateral and anteroseptal severe stress myocardial perfusion defects (white arrows). (D) CT angiographic curved multiplanar reformatted image shows high-degree stenosis of the left circumflex coronary artery (occlusion). (E) CT angiographic curved multiplanar reformatted image shows high-degree stenosis of the left anterior descending coronary artery (LAD). (F) Short-axis view of CTP image at rest shows mild persistent inferolateral myocardial perfusion defect (white arrow). (G) Conventional coronary angiographic right anterior oblique projection shows high-grade stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery and left circumflex coronary artery occlusion. SPECT missed the anteroseptal myocardial perfusion defect.

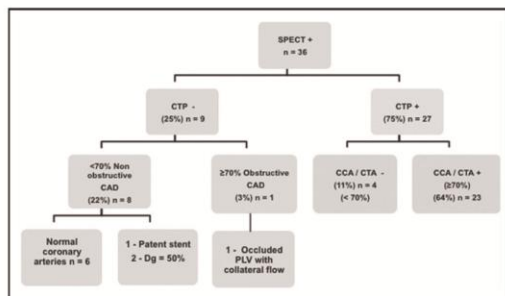


Figure 6. Agreement of SPECT with CTP (kappa 0.53). Coronary stenosis evaluation by conventional coronary angiogram and/or CT angiogram. CAD = coronary artery disease; Dg = diagonal branch; PLV = posterior lateral ventricular branch.

**Results**

Thirty-six patients (62 ± 8 years old, 20 men) were enrolled in this protocol and underwent SPECT and multi-detector computed tomography (stress perfusion and CTA). Clinical data are listed in Table 2. The most common clinical symptoms were chest pain in 75% and dyspnea in 22%. All 36 patients completed the protocol with no adverse event, with a mean total radiation dose<sup>11</sup> of 14.7 ± 3.0 mSv (minimum 11.4 mSv, maximum 20.3 mSv) and with interpretable scans. Mean, minimum, and maximum radiation doses for CTP scans were 3.4 ± 0.3, 3.0, and 4.1 mSv, respectively, and those for CT angiographic scans were 11.6 ± 2.3, 8.4, and 16.2 mSv.

Mean basal heart rate was 64 ± 9 beats/min. After dipyridamole stress, heart rate increased to 82 ± 12 beats/min; scan acquisition at rest (after aminophylline and metoprolol administration) showed that heart rate returned to 64 ± 7 beats/min.

In the 36 patients, comparing SPECT to CTP (Figures 3, 4, and 5) by per-patient analysis showed good agreement of

75% with a kappa value of 0.53 (p <0.01; Figure 6).

Diagnostic accuracy, using per-territory analysis, of CTP and SPECT (Figure 7) was calculated using CTA as the reference standard (coronary stenosis >70%) with sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of 29 of 42 (69%), 54 of 61 (89%), 29 of 36 (81%), and 54 of 67 (81%) for CTP and 27 of 42 (64%), 47 of 61 (77%), 27 of 41 (66%), and 47 of 62 (76%) for SPECT, respectively (p = NS).

Twenty-six patients underwent invasive angiography without complications. On per-patient analysis, CTP was compared to CCA, showing a sensitivity of 17 of 18 (94%), specificity of 6 of 8 (75%), positive predictive value of 17 of 19 (89%), and negative predictive value of 6 of 7 (86%). In these patients, on per-territory analysis with CCA as the reference standard (stenosis >70%), diagnostic values for CTP were 22 of 25 (88%), 42 of 53 (80%), 22 of 33 (67%), and 42 of 45 (93%) and those for SPECT were 22 of 32 (69%), 35 of 46 (76%), 22 of 33 (67%), and 35 of 45 (78%), respectively (p = NS).

**Discussion**

In this study, the first to our knowledge, using dipyridamole to perform stress myocardial CTP imaging on a 64-slice CT scanner, we showed that a comprehensive protocol was able to assess myocardial perfusion imaging during stress and at rest and coronary anatomy with good diagnostic accuracy, in short duration, and with an acceptable radiation dose. Nuclear stress scintigraphy is the most clinically used method to evaluate myocardial ischemia and could be done in a hybrid positron emission tomographic/CT association.<sup>12,13</sup> Recently, a few studies have evaluated stress myocardial perfusion by cardiac computed tomographic.<sup>14-16</sup> None used dipyridamole as a vasodilator stress perfusion agent, which has a lower cost. Another unique characteristic of our study is that we evaluated per-

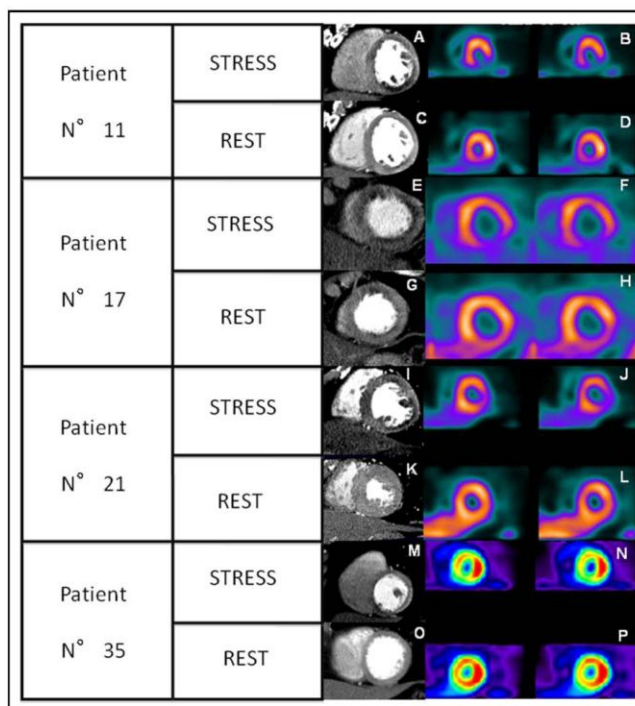


Figure 7. Correlation of myocardial perfusion images during stress (A, B, E, F, I, J, M, N) and at rest (C, D, G, H, K, L, O, P) between CTP (right) and SPECT (left).

fusion defects during stress and at rest on a 64-slice scanner with an acceptable radiation dose using a customized protocol that included low tube current during stress acquisition. One previous study that evaluated adenosine stress perfusion computed tomography on 64- and 256-slice scanners included only the stress perfusion phase, which was also used to evaluate coronary stenosis.<sup>16</sup> It might be detrimental for image quality and diagnostic accuracy to perform coronary evaluation during the stress phase because adenosine infusion increases heart rate. In our protocol, coronary evaluation was performed at rest with lower heart rates and improved image quality.

Furthermore, only newer scanners with advanced technology are being considered to perform stress cardiac computed tomography (2 sources, 320 slices) due to radiation constraints.<sup>17</sup> Our study reinforces that CTP imaging during stress and at rest on a 64-slice scanner is feasible, with mean total radiation dose of 14.7 mSv. Once 64-slice scanners are the standard CT equipment used for coronary CTA and much more available than advanced CT equipment, such as 2-source, 320-slice, and others, our data will be important to demonstrate that CTP can be done appropriately in a larger set of machines and therefore could reach a larger number of patients in need of such evaluation. A potential application of this protocol in newer-generation scanners is the possibility to assess first the coronary anatomy and grade the severity of coronary stenosis and, based on those results,

decide to perform stress CTP, thus avoiding stress in patients with no disease, severe left main coronary artery stenosis, or 3-vessel disease.

The customized CT acquisition protocol used was feasible and accurate and had a duration of only 20 minutes compared to longer protocols for scintigraphy.

On dipyridamole stress CTP acquisition heart rate increased 21% (median 18 beats/min), but this scan was used only to evaluate the stress myocardial perfusion component and not for coronary anatomy, which potentially would have poorer image quality due to a high heart rate. Image data to evaluate stress myocardial perfusion defects despite a higher heart rate present good image quality with no unevaluable scans. Qualitatively, it did not appear that levels of heart rate achieved with our stress perfusion CT scans negatively affected the quality of perfusion scans, but no formal testing was done to confirm this. Aminophylline was administered before scanning at rest to revert the dipyridamole effect and metoprolol was used to decrease heart rate and improve CT scan image quality at rest and accuracy for evaluation of coronary stenosis. To reinforce this strategy resulting in an appropriate heart rate for CTA, heart rate at rest with our scan acquisition was similar to that at baseline. Total amount of contrast given at computed tomography was 140 ml and mean contrast dose at catheterization was  $80 \pm 10$  ml. However, no patient developed contrast medium-induced nephropathy or allergy.

In this feasibility study, patient selection was based on a positive single-photon emission CT examination, which could have introduced verification bias. However, this study was performed to demonstrate, for the first time, the feasibility of dipyridamole stress myocardial CTP on a standard 64-slice CT scanner, our primary objective. It was not the purpose of our study to compare perfusion methods. Although our study was not planned to compare perfusion methods, we presented diagnostic performance data, such as accuracy, as a way to confirm the feasibility of our technique and possibly shed some light on the true accuracy of this novel technique, which should be investigated ideally in a large multicenter trial. Moreover, recent new techniques are available for decreased radiation dose. In our present study, these recent techniques, including dose modulation, prospective gating, and 100-kV protocols, were not used.<sup>17</sup>

1. 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;46:147–154.
2. 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;26:1482–1487.
3. 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;112:2318–2323.
4. 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;46:552–557.
5. Pugliese F, Mollet NR, Runza G, van Mieghem C, Meijboom WB, Malagutti P, Baks T, Krestin GP, de Feyter PJ, Cademartiri F. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol* 2006;16:575–582.
6. Ropers D, Rixe J, Anders K, Kuttner A, Baum U, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64 × 0.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 2006;97:343–358.
7. 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;359:2324–2336.
8. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, Paul N, Hoe J, de Roos A, Yoshioka K, Lemos PA, Bush DE, Lardo AC, Texter J, Brinker J, Cox C, Clouse ME, Lima JA. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol* 2009;19:816–828.
9. Cerqueira MD, Weissman 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;105:539–542.
10. Cury RC, Nieman K, Shapiro MD, Butler J, Nomura CH, Ferenick M, Hoffmann U, Abbara S, Jassal DS, Yasuda T, Gold HK, Jang IK, Brady TJ. Comprehensive assessment of myocardial perfusion defects, regional wall motion, and left ventricular function by using 64-section multidetector CT. *Radiology* 2008;248:466–475.
11. Shrimpton PC. Assessment of patient dose in CT. Chilton, NRPB-PE/1/2004, 2004.
12. Di Carli MF, Dorbala S, Curillova Z, Kwong RJ, Goldhaber SZ, Rybicki FJ, Hachamovitch R. Relationship between CT coronary angiography and stress perfusion imaging in patients with suspected ischemic heart disease assessed by integrated PET-CT imaging. *J Nucl Cardiol* 2007;14:799–809.
13. Di Carli MF, Hachamovitch R. Hybrid PET/CT is greater than the sum of its parts. *J Nucl Cardiol* 2008;15:118–122.
14. 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;54:1072–1084.
15. George RT, Silva C, Cordeiro MA, DiPaula A, Thompson DR, McCarthy WF, Ichihara T, Lima JA, Lardo AC. Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:153–160.
16. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, Becker L, Yousuf O, Texter J, Lardo AC, Lima JA. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:174–182.
17. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Gerber TC, McCollough C, Martinoff S, Kastrati A, Schomig A, Achenbach S. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*. 2009;301:500–507.